

1ej. 679

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



**ALGUNOS FARMACOS DE USO EN ODONTOLOGIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A

**LUIS EDUARDO NARVAEZ SANCHEZ**



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.

## ALGUNOS FARMACOS DE USO EN ODONTOLOGIA

### INTRODUCCION

- 1) BOSQUEJO HISTORICO DE LAS PRESCRIPCIONES MEDICO-DENTALES
- 2) CONCEPTOS GENERALES
- 3) LA HISTORIA CLINICA
- 4) FARMACODINAMIA Y FARMACOCINETICA
- 5) FARMACOS QUE ACTUAN EN LA SUPERFICIE
- 6) ANESTESICOS LOCALES
- 7) ANALGESICOS
- 8) ANTIMICROBIANOS
- 9) BASES PARA LA ELABORACION DE UNA RECETA

### CONCLUSIONES

## INTRODUCCION

El trabajo aquí desarrollado, no pretende más que resaltar - la importancia que tiene para el Cirujano Dentista el poseer el conocimiento básico de las características particulares de los medicamentos que cotidianamente emplea, así como exponer las - ventajas y desventajas que el uso de dichos agentus pudiese - brindarle en un paciente determinado.

Se trata únicamente de recordar los conocimientos adquiridos en las aulas, para así evitar un posible fracaso por la falta - de información adecuada que todo profesionista se debe procurar al encontrarse frente a una situación en la cual es imprescindible el empleo de la farmacoterapia.

Además, por la gran influencia publicitaria que tienen algunas casas comerciales, se dificulta muchas veces la selección - del medicamento apropiado, puesto que éstas sólo resaltan la - parte positiva de su producto, sin mencionar sus efectos secundarios, toxicidad, metabolismo, etc., favoreciendo también la - peligrosa automedicación. Cada organismo es muy particular, y - si éste debe medicarse, hay que hacerlo en base a conocimientos bien fundamentados sobre la materia.

También, el odontólogo debe saber de que manera la existencia de una enfermedad general, o el tratamiento de la misma, - puede modificar el manejo del paciente cuando resulta necesaria la farmacoterapéutica odontológica.

## CAPITULO I BOSQUEJO HISTORICO DE LAS PRESCRIPCIONES MEDICO- DENTALES

Desde muy remotos tiempos el hombre ha tratado de aliviar -- los padecimientos ocasionados por las enfermedades y traumatismos. El instinto natural hizo que aprovechase los productos del medio inmediato.

Entre los pueblos de menor cultura, el tratamiento de las enfermedades se cifraba en la administración de pócimas misteriosas acompañadas del conjuro de los hechiceros, de lo cual se hallan aún vestigios en las prácticas actuales de los curanderos de algunos pueblos aborígenes.

Al avanzar la civilización, la selección de los remedios adecuados para tratar determinadas enfermedades se fundó en la observación y estudio empíricos. La Medicina empírica fué la base de la terapéutica científica de todas las naciones; por supuesto, los agentes medicinales fueron muy diversos en los diferentes países. Después se comenzó la investigación metódica en busca de nuevos medicamentos, como consecuencia de la observación del efecto que producían ciertos remedios.

Los babilonios, egipcios, asirios, hebreos, hindús, griegos y romanos fueron los primeros pueblos cultos de que se conservan registros terapéuticos.

Las noticias más antiguas en materia farmacéutica se encuentran en los escritos hieráticos del antiguo Egipto. Varias recetas que se conservan en el Museo Británico pertenecen al reinado de Cheops (2 700 a. C.)

La riqueza de conocimiento que en diversos ordenes poseyeron

los antiguos pueblos cultos, comenzó a revelarse en el primer tercio del siglo XIX con el desciframiento de la piedra de Rosseta y otros monumentos epigráficos. El remedio egipcio más antiguo es la "hiera picra". Hoy todavía se conoce con el nombre de "amargo sagrado", y consiste en una mezcla de acíbar y canela pulverizados.

La antigüedad de los papiros médicos se puede estimar considerando que el papiro de Kahun data del año 2 000 a. C., mientras que el manuscrito más antiguo del Nuevo Testamento, que se halla en el Vaticano, data del año 400 de nuestra era, y el manuscrito más antiguo del Viejo Testamento, que se guarda en Leningrado, es del año 900. Otros papiros médicos son el de Smith (1 600 a. C.), el de Hearst, el de Ebers (1 552 a. C.), y el de Lincoln (1 000 a. C.). Casi todos los remedios dentales que se mencionan en los papiros son pastas, polvos, parches, cocimientos, etc. Según parece, el pueblo egipcio conoció el tratamiento de los abscesos, de la caries dental y del aflojamiento de los dientes.

En aquellas remotas épocas eran médicos los sacerdotes. En todas las civilizaciones antiguas (china, japonesa, incaica y azteca) encontramos análoga combinación de medicina, religión y magia. Una misma persona tenía el empleo de farmacéutico, médico, dentista, sacerdote y mago.

Herodoto (500 a. C.) habla de la división de la Medicina en ramas iguales, entre ellas la ciencia dental.

Los egipcios conocían el arte de empujar dientes en oro, la inserción de dientes artificiales y la colocación de férulas para sostener un maxilar fracturado. En Tebas se han encontrado -

monias con empastes de oro y dientes artificiales de madera de sicomoro engastadas en oro.

Los griegos utilizaron los conocimientos adquiridos por los egipcios, caldeos y sirios. La Astronomía, la Geometría y la Filosofía florecieron en las ciudades griegas. La Mitología griega es la historia de los dioses y diosas del Olimpo. El centauro Quirón era el santo patrón de la Farmacia, y Esculapio el de la medicina.

Esculapio, como Hércules, puede haber sido figura real o imaginario.

Hipócrates, el famoso médico del siglo V a. C., fué el autor del famoso juramento que lleva su nombre y que aún prestan hoy las promociones de graduados en algunas escuelas de Medicina. - En los escritos de Hipócrates y de Plinio se mencionan a menudo los medicamentos recomendados especialmente contra las enfermedades de los dientes y la boca. El caduceo (varita con alas en la parte superior y serpientes entrelazadas), emblema de la profesión médica, fué insignia de Mercurio y es también emblema de la concordia.

Hipócrates introdujo el uso de la Historia Clínica y las palabras pronóstico y diagnóstico. Celso (25 a. C. - 45 d. C.) -- fué quien primero hizo una receta para evitar la caries dental. Fué llamada "sori", y contenía semillas de adormidera, pimienta y sulfato de cobre, todo ello hecho pasta con gálibano.

Pedanio Dioscórides o Dioskurides de Anazarba (Asia Menor) - vivió en la segunda mitad del siglo I. Desde su juventud fué muy aficionado al estudio de la naturaleza y a su afición a la Botánica se debe principalmente la descripción exacta de muchos

centenares de drogas vegetales, de las cuales hace una relación detallada en su *Materia Médica*, obra que ha dado nombre a una parte de la ciencia médica. El volumen está dividido en cinco libros y contiene descripciones de cerca de un millar de medicamentos, principalmente de origen vegetal, aunque también hay descripciones de muchas sustancias animales y algunas minerales. Por más de dieciséis siglos esta obra ha sido la base de la enseñanza de la Botánica y la Farmacognosia. Haciendo el estudio minucioso de ella se han encontrado más de cien pasajes en que se mencionan enfermedades de los dientes y sus anexos.

La patrona de los dentistas, Sta. Apolonia, fué canonizada en Roma aproximadamente el año 300 de nuestra era. A esta martir sus perseguidores le quebraron y extrajeron los dientes con piedras filosas y después la quemaron en la hoguera. Su martirio se conmemora el 9 de febrero. Se cuenta que en medio de su suplicio Apolonia pidió a Dios que todos los que sufrieran dolores de dientes fueran calmados en el acto, si invocaban su nombre. Dicen los viejos libros que desde el cielo se oyó una voz que dijo: "Niña de nuestro señor Jesucristo, tú obtendrás de Dios lo que has pedido".

Galeno, filósofo, médico y farmacéutico -"el padre de la farmacia"-, que vivió en el siglo II de nuestra era, fué el protagonista del período de Alejandría. Fué quien primero recomendó la medicación interna por medio de píldoras.

En aquella época alcanzó predicamento la triaca, palabra que significa literalmente antídoto contra la ponzoña de animales venenosos. Era una medicina compleja que tenía de 30 a 100 ingredientes, siendo el principal el opio. Se recomendaba como antídoto universal y remedio contra todas las enfermedades. Era -



la polifarmacía en su peor forma.

Durante los tiempos oscuros de la Edad Media fueron los árabes quienes cultivaron la ciencia de la antigüedad. Los monjes benedictinos contribuyeron también a mantener encendida la débil llama de la cultura científica durante la Edad Media. Avicenna, médico árabe (980 - 1037), recetó remedios para las dolencias dentales. Una luminaria que apareció en ese período de dogmatismo ortodoxo fué Paracelso (1493 - 1541), llamado el Lutero de la Medicina. Fué el primero que sostuvo que los medicamentos debían prepararse con el principio activo de las drogas, a lo que él llamaba la quintaesencia. Descubrió los efectos del vitriolo dulce, más tarde llamado éter.

Como reacción contra la polifarmacía (triacas y recetas de perdigonada), de la Edad Media, en el siglo XVIII se desarrolló una escuela de nihilismo terapéutico.

La moderna ciencia dental se convirtió en especialidad médica con Pierre Fauchard (1690 - 1761), cuyo libro "Le Chirurgien - Dentiste" contiene muchas recetas para curar enfermedades de la boca.

La Homeopatía fué creada por Hahnemann, de Leipzig, en 1796. En este sistema, basado en la teoría similia similibus curantur se administran en dosis ínfimas sustancias que en mayor cantidad producirían en el hombre sano síntomas iguales a los que se trata de combatir. Alopátia es el nombre de la Medicina clásica inspirada en el aforismo contraria contrariis curantur.

Antes de 1849 eran relativamente escasas las publicaciones importantes acerca de la terapéutica dental. Los libros más importantes de esa época se publicaron en Francia e Inglaterra y en Alemania se editaron unos cuantos libros importantes. No se

conocía ningún libro importante sobre medicamentos dentales, y los escasos conocimientos acerca de la acción de las drogas eran difundidos por alguna que otra publicación dental.

Las drogas que se aplicaban principalmente al tratamiento de las enfermedades de la boca eran generalmente las mismas que se empleaban para tratar enfermedades similares en otras partes del cuerpo.

Son dignos de nota los astringentes más comunes, como las agallas, la corteza de encino, la mirra, el alumbre, etc. Entre los cáusticos eran muy usados el nitrato de plata y los ácidos inorgánicos, particularmente el nítrico. El trióxido de arsénico fué recomendado por Sheayashub Spooner (1836) para destruir la pulpa dental. La creosota y el fenol eran remedios favoritos que se usaban como cáusticos y obtundentes, además como antisépticos. En 1867, José Lister inició la era de la antisepsia con su famoso trabajo titulado "On the Antiseptic Principle of the Practice of Surgery".

Por muchos siglos se emplearon como obtundentes y agentes de sabor en preparados bucales los aceites volátiles de clavo, canela, menta, hierbabuena, tremetina, etc. El opio y el acónito eran los representantes de los analgésicos verdaderos.

En los libros dentales antiguos se hallan innumerables fórmulas de polvos dentríficos. Estas fórmulas se componen principalmente de creta preparada, conchas de ostras quemadas, carbón vegetal, piedra pómez, jibión, magnesia y polvos vegetales, especialmente especias y sustancias vegetales.

Con la introducción del óxido nítrico como anestésico general por Horace Wells en 1844, y del éter por Crawford W. Long y William G. Morton (1824 - 1846), se inició una serie de investi

gaciones científicas y se pusieron los cimientos de la anestesia moderna.

El notable progreso de la Química orgánica ha cooperado eficazmente al rápido desenvolvimiento de la farmacoterapéutica. - El descubrimiento del principio activo de las plantas (alcaloides, glucósidos, etc.) y su preparación en estado puro, ha dado al profesionista una gran variedad de agentes medicinales que se emplean hoy día con preferencia a los antiguos preparados de plantas.

F. Ryd (1844) y Alexander Wood (1853) hicieron una importante modificación en la administración de ciertos alcaloides como la morfina, la atropina, la cocaína, la estricnina; es a saber: el método hipodérmico. El análisis de los alcaloides permitió descubrir varios compuestos sintéticos, que por lo menos en algunos casos son superiores a los alcaloides naturales.

Los medicamentos introducidos a la terapéutica en el último siglo se deben casi exclusivamente al laboratorio químico.

El descubrimiento del hidrato de cloral por Oscar Liebreich en 1869 fué probablemente el primer paso que se dió a la farmacología experimental moderna. Lauder Brunton, en 1867, introdujo el nitrito de amilo para reducir la tensión arterial. En 1844, Fihlene descubrió la antipirina, y poco después se prepararon la acetanilida, la fenacetina, y muchos otros antipiréticos.

No sólo de las plantas se obtuvieron principios activos medicinales, sino también las diversas glándulas de los animales suministraron sustancias de acción terapéutica. En 1844, Olivier, Schäfer y Moore descubrieron el principio de la médula suprarrenal, que aumenta la tensión arterial. También han ingresado a la terapéutica moderna muchos preparados orgánicos, como la pro

caína o novocaína, descubierta por Einhorn en 1904, el salver--  
dán (1910), las sulfonamidas (1936) y la penicilina, descubier-  
ta por Alexander Fleming en 1929.

## CAPITULO 2 CONCEPTOS GENERALES

Terapéutica estudia los medicamentos y medios en general, capaces de modificar favorablemente un estado anormal del organismo. Drogas o fármacos son sustancias de los reinos animal, vegetal y mineral, además de sustancias químicas, que al ser aplicadas o ingeridas al organismo ocasionan modificaciones notables. El término Materia Médica es aplicado al estudio de los nombres, procedencias, propiedades físicas y químicas, preparados, dosificación, administración, etc., de las drogas, y que son empleadas en Terapéutica.

El estudio de los efectos que producen fármacos o drogas en el protoplasma vivo se llama Farmacología, y se reserva el término Farmacodinamia para designar el modo de acción de los medicamentos; siendo ésta de racional importancia para la administración de fármacos, y debiendo además, tener conocimiento de las causas de los padecimientos (etiología), y aprovechar dichos conocimientos contra las enfermedades, prescribiendo las drogas adecuadas.

Tanto en la enseñanza como en la práctica de la farmacología se presentan algunos puntos dudosos que ponen de manifiesto la relación que ésta tiene con la Fisiología y Anatomía patológica. En virtud de los efectos que las drogas producen en los tejidos normales podemos comprender los efectos que producen en las funciones trastornadas de estos tejidos. Por ejemplo, al hacer el estudio experimental de los antipiréticos, para comprender toda su acción terapéutica es necesario comprender el efecto que producen en la temperatura normal y en la hipertermia, y también es preciso conocer la naturaleza de la fiebre. La aplicación de

agentes medicinales al tratamiento de las enfermedades se funda en el conocimiento de la Farmacología y recibe el nombre de Farmacoterapia, término propuesto por Kober en 1887. Es la rama más importante de la Terapéutica. Algunas sustancias cuando ingresan en el organismo tienen poca actividad medicinal, otras obran como venenos al producir efectos peligrosos y aún mortales. El estudio de las sustancias venenosas, de los efectos que producen en los tejidos y de los métodos que se emplean para destruirlos y contrarrestarlos se llama Toxicología.

La descripción de los medicamentos, sus fuentes, su composición y su identificación se llama Farmacognosia. La Farmacía es el arte de preparar los medicamentos para su administración.

En otros tiempos la administración de agentes curativos se fundó principalmente en conceptos empíricos; hoy día el médico y el dentista procuran valerse de métodos racionales para tratar enfermedades. La Terapéutica empírica es el tratamiento de los enfermos procurando aliviar los síntomas, pero sin tener conocimiento cabal de los agentes causales de la enfermedad. La Terapéutica racional se funda en el conocimiento de dichos agentes.

La Posología se refiere al estudio de la manera de determinar la dosificación correcta de las sustancias que estudia la Materia Médica, estando pues, íntimamente relacionada con la Toxicología, pues la dosificación incorrecta de un medicamento puede acompañarse frecuentemente por reacciones fisiológicas indeseables, que por regla general, se designan con el nombre de reacciones tóxicas.

Se denomina Farmacopea a las recopilaciones que codifican y establecen las normas de pureza y las fórmulas para los fabri-

cantes de medicamentos y preparados medicinales y para los farmacéuticos en el país que se publican. En casi todas las naciones, las farmacopeas se publican por los gobiernos respectivos.

El diagnóstico o diagnosis es la parte de la medicina que se encarga de estudiar los síntomas de una enfermedad, para identificarla. El pronóstico se refiere al juicio que se hace el profesional de la forma como marchará y terminará una enfermedad. La patogenia es el estudio de la forma como obran las causas -- morbosas para producir enfermedad. Historia Clínica se llama a las observaciones, fijadas por el profesional en libros u hojas volantes, de todos los detalles clínicos que puedan interesar en un paciente determinado.

Vocabulario de la clasificación terapéutica de algunas drogas.-

Absorbentes: sustancias que actúan por imbibición de líquidos o gases, reteniéndolos en los poros o conductos de sus masas. La acción de algunos absorbentes depende parcialmente de fenómenos de capilaridad. Ej.: algodón hidrófilo.

Adsorbentes: medicamentos capaces de condensar o retener en su superficie gases u otras partículas finamente divididas. La adsorción es un fenómeno coloidal, no relacionado con acciones químicas. Ej.: carbón activado, talco

Alterantes: medicamentos que actúan sobre las actividades metabólicas del organismo, de tal modo que restituyen las condiciones óptimas de nutrición y reparación. Ej.: mercurio y los compuestos mercuriales, arsénico, yodo, aceite de hígado de bacalao, oro, hierro y los compuestos de sodio y potasio.

Analgésicos: medicamentos que alivian el dolor deprimiendo -

los centros nerviosos sensitivos. Se administran por vía interna para obtener sus efectos. Ej.: aspirina, aminopirina.

Anestésicos: medicamentos que anulan o reducen la sensibilidad a los estímulos. Los anestésicos locales actúan deprimiendo las terminaciones nerviosas sensitivas en su punto de aplicación, como el cloruro de etilo y la benzocaína. Los anestésicos generales actúan sobre los centros intelectuales, sensitivos y motores del SNC para producir una pérdida completa de la sensibilidad en el organismo. Ej.: éter, óxido nitroso.

Anodinos: medicamentos que generalmente se aplican por vía externa para aliviar el dolor por depresión de los nervios periféricos.

Antídotos: sustancias que actúan sobre los venenos, o contrarrestan su efecto en el organismo. Sirven para prevenir o antagonizar la acción tóxica de los venenos.

Antieméticos: sustancias que inhiben la tendencia al vómito. Ej.: subnitrate de bismuto.

Antiespasmódicos: sustancias que alivian las contracciones dolorosas, irregulares e involuntarias de la musculatura lisa o estriada. Ej.: fenobarbital, valeriana.

Antiflogísticos: sustancias que combaten inflamaciones o irritaciones en zonas profundas del organismo. Ej.: cataplasma de caolín.

Antiperiódicos: medicamentos que calman o impiden el nuevo acceso en las enfermedades febriles recurrentes, especialmente el paludismo. Ej.: quinina y otros alcaloides de la quina.

Antipiréticos: o febrífugos, son sustancias que disminuyen la fiebre. Ej.: acetanilida, fenacetina, antipirina.

Antisépticos: sustancias que inhiben el desarrollo y la pro



liferación de los microorganismos. Ej. : fenol, ácido bórico, -  
biclóruo de mercurio.

Antizimóticos: sustancias que inhiben la acción de los fer-  
mentos. Ej.: benzoato de sodio, ácido salicílico.

Astringentes: sustancias que provocan la contracción o endu-  
recimiento de los tejidos, inhiben las secreciones de los teji-  
dos mucoso y seroso y tienen un efecto estíptico o hemostático.  
Ej.: ácido tánico, alumbre.

Bacteriostáticos: sustancias que detienen el crecimiento y  
multiplicación de las bacterias, aunque no las destruyan neces-  
ariamente. Ej.: sulfamidas.

Cadísticos: sustancias que destruyen los tejidos. Ej.: nítr-  
to de plata.

Conspergativos: sustancias que se espolvorean sobre la piel  
para prevenir o calmar irritaciones. Ej.: talco.

Contraírritantes: agentes que actúan localmente produciendo  
un estímulo de los vasos sanguíneos en su punto de aplicación,  
disminuyendo así la congestión en las partes profundas del orga-  
nismo. Ej.: mostaza, cápsico.

Demulcentes: sustancias mucilaginosas que se aplican local-  
mente a las mucosas para disminuir su irritación. Ej.: mucílago  
de goma arábiga.

Depresores cardíacos: sustancias que disminuyen la fuerza y  
la contracción cardíaca. Ej.: acónito.

Desinfectantes o germicidas: sustancias que destruyen los -  
microorganismos.

Diuréticos: medicamentos que favorecen la excreción de orina  
Ej.: acetato de potasio, teofilina, cafeína.

Eméticos: agentes que producen vómitos. Ej.: sulfato de cinc

alumbre, mostaza, tártaro emético, clorhidrato de apomorfina.

Emolientes: preparaciones oleosas que se aplican tópicamente con el fin de ablandar por acción mecánica la piel y hacerla -- más flexible. Ej.: parafina líquida, lanolina, vaselina.

Escaróticos: sustancias que cauterizan los tejidos superficiales. Ej.: cloruro de cinc.

Estípticos: agentes que se aplican por vía externa para detener la hemorragia. Ej.: alumbre, ácido tánico.

Hemostáticos: medicamentos que cohiben las hemorragias internas. Ej.: clorhidrato de cotarnina, cornezuelo de zenteno.

Hipnóticos: medicamentos que deprimen el SNC y producen un sueño de apariencia normal. Ej.: pentobarbital

Narcóticos: drogas que alivian el dolor deprimiendo el SNC. Si el medicamento alcanza en este sistema una concentración suficientemente alta, produce un estado de inconciencia. Ej.: opio, cocaína, morfina.

Oxitóxicos: medicamentos que estimulan la contracción uterina y aceleran el parto o el aborto. Ej.: cornezuelo de zenteno, lóbulo posterior de la hipófisis.

Sedantes: medicamentos que disminuyen la excitación y sobreactividad de cualquiera de los sistemas vitales del organismo.

Sialogogos: agentes que aumentan el flujo de la saliva. Ej.: pilocarpina, yoduro de potasio.

Vasoconstrictores: medicamentos que hacen contraer los vasos sanguíneos. Ej.: efedrina, epinefrina.

Vasodilatadores: medicamentos que dilatan los vasos sanguíneos. Ej.: nitrito de amilo, tetranitrato de eritrol.

## CAPITULO 3 LA HISTORIA CLINICA

Las enfermedades de los dientes, de sus tejidos de sostén, - de la mucosa bucal, y de la lengua pueden ejercer un efecto pronunciado sobre el organismo en conjunto; y como las enfermedades generales a veces se manifiestan inicialmente en dichos órganos, es preciso que el dentista tenga un conocimiento básico de las enfermedades de todo el cuerpo. La situación del odontólogo es la de cualquier médico especialista; su interés en una enfermedad general dada, depende de la frecuencia y de la importancia de las relaciones entre ésta y la especialidad que practica.

Aunque la mayor parte de las terapéuticas usadas en la actualidad requieren una habilidad técnica considerable dentro de un campo operatorio restringido, todas ellas se basan en conceptos biológicos amplios, exigen un juicio clínico certero, y suponen una comprensión completa del paciente como entidad biológica.

El dentista, cuyo interés se concentra anatómicamente en la cavidad bucal y los órganos que contiene o la rodean, debe ser capaz de dar diagnósticos seguros de esta región, incluso, frente a casos de patología médica.

El dentista debe encargarse de diagnosticar enfermedades de los tejidos dentales, duros y blandos; enfermedades de los tejidos de sostén; enfermedades que se limiten a labios, mucosa bucal y glándulas salivales, y lesiones de la cavidad bucal y órganos vecinos que forman parte de una enfermedad general.

Es preciso que el dentista conozca las enfermedades generales susceptibles de modificar o impedir determinadas maniobras, tanto mecánicas como farmacológicas, aunque en estos casos no -

se observe ningún cambio característico en la cavidad bucal.

La palabra diagnóstico supone identificación de la enfermedad existente. Obligatoriamente debe tomar en cuenta las características de la enfermedad del caso, que la distingue de otros fenómenos patológicos. Constituye una cadena lógica de deducción y diferenciación, cuya base y tela de fondo es la Historia Clínica.

La Historia Clínica comprende:

- interrogatorio,
- exploración física, y
- estudios de laboratorio indicados.

La función diagnóstica es una responsabilidad importantísima en el ejercicio de la odontología.

La Historia Clínica debe llenar ciertos requisitos para hacerla útil, práctica y actual. Uno de ellos es tomar en cuenta los padecimientos propios del medio. Las circunstancias ya sean positivas o negativas, pero que tengan relación con el padecimiento actual o bien con el terreno en que se desarrolla la enfermedad, deben ser tomadas en cuenta. Se necesita pues, actualizar datos y enfermedades, hábitos y costumbres.

Mediante observación crítica y preguntas cuidadosas al paciente, el profesionista tiene una oportunidad valiosísima para identificar signos tempranos de enfermedades degenerativas comunes, deficiencias nutricionales y enfermedades del metabolismo.

También puede asumir un papel decisivo en el diagnóstico temprano del cáncer, y puede aconsejar visitas de revisión periódica por el médico.

El dentista debe conocer además, las manifestaciones bucales

y la sintomatología de las enfermedades contagiosas más graves. Un pronto diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades disminuye el peligro de contagio a otras personas, incluyendo al propio profesionalista.

La responsabilidad diagnóstica del dentista tiene también una faceta legal bien conocida en los tribunales. El profesionalista debe establecer un diagnóstico por escrito, recurriendo a -- métodos habituales de diagnóstico, antes de iniciar un trata--- miento. Tanto el dentista como el paciente se benefician con el tiempo que dedican a un diagnóstico completo. Se llega a interesarse más en un paciente que sufre determinada enfermedad que en la enfermedad misma. Es importante que el dentista comprenda la personalidad del paciente y su situación ambiental. Este aspecto es fundamental para un tratamiento a largo plazo, en el manejo del paciente, y al establecer el pronóstico.

Los estudios diagnósticos, ordinarios o especiales, reducen además al mínimo las reacciones generales indeseables y a veces graves, frente a cierto tipo de tratamiento odontológico y/o de farmacoterapia.

Cuanto mejor conozca el paciente los objetos generales y los detalles del tratamiento, mayor será su cooperación.

Es fundamental que el dentista identifique cualquier posible enfermedad general, y conozca la naturaleza de los medicamentos recetados por el médico, de manera de poder planear un trata--- miento odontológico apropiado.

Una Historia bien hecha y bien analizada, no sólo ayuda a establecer la causa de la lesión, sino que proporciona al profesional una valiosa información acerca de las reacciones del paciente ante esta enfermedad; también permite una exploración me

por y más eficaz. Constituye un antecedente útil para el tratamiento del paciente, para fines de investigación, y cuando haga falta, para fines médico legales.

La perfección y la utilidad final del interrogatorio del paciente, con fines diagnósticos, dependen en grado considerable de las buenas relaciones entre el dentista y su paciente. El interés, el calor humano y la comprensión que muestra el clínico, son factores importantes para sus relaciones con el paciente, y le permiten realizar un interrogatorio provechoso.

Una de las mejores reglas para el clínico consiste en imaginarse en el lugar del paciente y tratar de actuar como él. Un tono de voz suave y amable es de gran importancia para captar y conservar la confianza del enfermo. Es preciso que el paciente perciba que el dentista es un amigo que se interesa en su caso personal. Técnica y psicológicamente es erróneo pedir al paciente que se siente en el sillón operatorio antes de interrogarlo.

Dentro de límites razonables, debe permitirse al paciente que relate toda su historia (historia de la enfermedad actual). El clínico tratará de establecer lo que la queja principal, expresada o sospechada, significa físico y psicológicamente para el paciente. Estas consideraciones pueden ser útiles para el diagnóstico, y también cuando se escoje una terapéutica. De ser posible, se empleará el mismo lenguaje que el paciente; esto ayuda a lograr su confianza. No deben aceptarse afirmaciones o respuestas generales, vagas o indefinidas. Repitiendo preguntas bajo otra forma, suelen lograrse respuestas más definidas del enfermo. El paciente debe informarse que sus respuestas serán siempre confidenciales.

El interrogatorio comprende:

- 1) Nombre del paciente
- 2) Dirección; teléfono
- 3) Edad
- 4) Sexo
- 5) Estado civil
- 6) Ocupación
- 7) Escolaridad.

Es muy importante incluir en estos párrafos el nombre, dirección y teléfono del médico personal del paciente. Si hubiese necesidad de consultar a dicho profesionista, ya se dispone de los datos necesarios.

Los datos anteriores comprenden la ficha de identificación.

Y ahora pasamos a la Historia Clínica propiamente dicha:

- 8) Padecimiento actual.- Aquí generalmente el paciente relata su enfermedad actual con sus propias palabras. Habitualmente se puede registrar en términos no médicos y entre comillas. Después se pide al paciente que cuente desde cuando observó por primera vez la alteración, como se desarrolló, los síntomas experimentados, y los tratamientos previos. No conviene subrayar errores en la utilización por el paciente de términos técnicos, o la interpretación de síntomas durante el interrogatorio. Este inciso se refiere desde luego, a alguna enfermedad presente en el paciente en el momento de acudir a la consulta dental.
- 9) Motivo de la consulta.
- 10) Antecedentes odontológicos.- Es preferible vigilar estrechamente la forma en que el paciente describe detalles del tratamiento odontológico previo, y sus reacciones frente al dentista. Es posible formarse una idea bastante acertada de la importan-

cia que el paciente adscribe a un buen tratamiento odontológico y hasta que punto ha seguido y seguirá en el futuro las indicaciones que se le den. También es importante apreciar las opiniones del paciente acerca de otros dentistas.

11) Antecedentes médicos.- Suministran al clínico cierta información acerca del estado físico del paciente, de sus posibles reacciones a las infecciones, y sus reacciones emocionales, cosas que pueden modificar tanto el tratamiento como el pronóstico.

Los antecedentes médicos deben comprender:

- hospitalizaciones
- enfermedades graves o importantes
- transfusiones de sangre
- alergias (preguntas específicas)
- tratamientos medicamentosos (anticoncepcionales, aceites minerales, antibioticoterapias, etc.).

12) Antecedentes familiares.- Permiten obtener información acerca de enfermedades transmisibles o que tienden a afectar a familias enteras. Es el caso de tuberculosis, fiebre reumática, migraña, trastornos psiquiátricos o neuróticos, ciertas variaciones de cáncer, alergias o hipertensión arterial; hemofilias y diabetes; corea, etc. Estado de salud de los padres, hermanos e hijos. Causa de la muerte de los familiares que han fallecido.

13) Antecedentes socioocupacionales.- Permiten a veces establecer el origen de ciertos trastornos (alteraciones). Hábitos alimenticios, higiene, etc.

14) Aparatos y sistemas: Digestivo, respiratorio, circulatorio, urinario, genital, hemático y linfático, endócrino, sistema nervioso, musculoesquelético, piel y anexos. Síntomas generales; -



exámenes previos.

### Exploración del paciente.

Representa la segunda etapa de la Historia Clínica y la intervención del dentista en el propio diagnóstico.

Se registran los signos vitales: temperatura, pulso, respiración y tensión arterial.

La temperatura se registrará sólo si se sospecha de enfermedad general, o si se quiere buscar en el enfermo una manifestación general debida a infección dentaria (ej.: bacteriemia). La temperatura normal es de 36 a 37 grados centígrados. El pulso o frecuencia cardíaca es en reposo de 72 a 80 pulsaciones/minuto. Si se encuentra elevada se pedirá al médico que estudie esta taquicardia, pues puede existir un trastorno grave de arterias coronarias, o una enfermedad del miocardio. Debe notarse que en caso de fiebre la frecuencia del pulso sube de 10 a 20 latidos por minuto con cada grado de temperatura. La regularidad del pulso tiene tanta importancia como la frecuencia. En pacientes con enfermedad cardíaca conocida y pulso muy irregular, es prudente consultar al médico tratante para ver si aconseja tomar precauciones especiales antes del tratamiento o durante éste.

Respecto a la respiración debe notarse si ésta es rápida con inspiraciones cortas, o si hay disnea. Estos signos pueden indicar presencia de enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca o anemia.

La tensión arterial normal es aproximadamente 110/70.

Para pasar a la última parte de la exploración del paciente, ésta no debe limitarse a la cavidad bucal, pues una inspección

cuidadosa de las partes expuestas del organismo puede suministrar mucha información. Debe anotarse el aspecto general del individuo. Su estado general de nutrición, características de la piel; cuando sea posible, se observarán los tobillos en busca de edema. A veces cabe conocer en el cuello crecimiento del tiroides. Luego se exploran boca y órganos vecinos. De ser posible debe disponerse de estudios radiográficos.

La exploración de boca y órganos vecinos se hace en un orden que depende de la elección personal. Es aconsejable explorar -- primero las estructuras blandas cuidadosamente; al final se examinarán los dientes y sus estructuras de sostén, y la lesión -- del motivo de consulta, sobre todo si es dolorosa.

Debe anotarse en especial la situación, aspecto, tamaño, características físicas y distribución de todas las lesiones. Es conveniente recurrir a la palpación y percusión.

Una vez terminada la exploración pueden ser necesarias más preguntas. Con la información recogida durante el interrogatorio y la exploración física, suele poderse establecer el diagnóstico o cuando menos quedan muy limitadas las posibilidades.

En este momento se pueden solicitar, en conocimiento de causa, estudios radiográficos especiales y distintos métodos de la laboratoria para confirmar el diagnóstico.

Naturalmente, el tratamiento de cualquier problema general encontrado corresponde al médico, y el dentista nunca deberá recetar medicamentos o medida alguna para cualquier enfermedad general reconocida.

En general se llega al diagnóstico final después del estudio

cronológico y la valoración crítica de la información recogida en el interrogatorio, la exploración física del paciente y los resultados de estudios radiográficos y de laboratorio. La fase más importante de todo medio diagnóstico es la valoración crítica de todo el conjunto de datos obtenidos.

Si existen lesiones dolorosas puede o no aplicarse un tratamiento sintomático mientras se completan los estudios diagnósticos.

De la buena elaboración de la Historia Clínica depende el éxito o el fracaso del clínico en conseguir el mayor provecho para su paciente. De su exactitud e integración dependen no sólo el diagnóstico, el pronóstico y la terapia del enfermo, sino también el conocimiento del ambiente en que se desenvuelve, de su pensamiento, de sus alegrías y angustias, de todo aquello -- que permita al clínico --conociendo su persona-- ayudarlo más y participar con mejores armas en las actividades de salud de la comunidad.

## CAPITULO 4 FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

La farmacocinética se refiere a la absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos.

Para producir sus efectos característicos, un fármaco debe alcanzar concentraciones adecuadas en los sitios donde actúa. La concentración que un medicamento alcance es función de la dosis administrada y, también depende de la magnitud y velocidad de su absorción, distribución, ligamiento y localización en los tejidos, inactivación y excreción.

Directa o indirectamente, la absorción, distribución, biotransformación y excreción de una droga implican su paso por membranas celulares.

Caracteres importantes de un fármaco son: su tamaño molecular y la forma de su molécula, el grado de ionización y la solubilidad relativa en lípidos de las formas ionizada y no ionizada.

La membrana celular o plasmática es una estructura notable, pues no solo es semipermeable permitiendo que algunas sustancias pasen a través de ella con exclusión de otras, sino que su permeabilidad puede ser variada.

Las membranas celulares presentan ciertos caracteres comunes. Generalmente tienen un espesor aproximado de 75 Angstroms. Constan esencialmente de proteínas y lípidos. Se ha observado que los lípidos y las proteínas están organizados en una estructura a manera de mosaico. Para que un fármaco atraviese más fácilmente la membrana celular, debe hacerlo en forma no ionizada

o poco ionizada y ser muy liposoluble.

Los fenómenos pasivos por los cuales un medicamento pasa a través de la membrana, no entrañan participación de los componentes de la misma.

Estos fenómenos pasivos implican la difusión, que es el pasaje de sustancias disueltas y gases a través de la membrana como consecuencia de una diferencia de concentración; la filtración, que es el pasaje de una solución, es decir, el disolvente y la sustancia disuelta a través de una membrana debido al gradiente de presión hidrostática entre ambos lados de la misma membrana. La filtración se produce por los poros. Es un paso común para muchas sustancias polares y no polares, solubles en el agua, y de molécula bastante pequeña para que pase por los poros.

El transporte activo es el pasaje de sustancias a través de una membrana en contra de gradiente de concentración. Difiere de los fenómenos pasivos por cuanto muestra selectividad, saturación y necesita energía.

Las proteínas y otras macromoléculas atraviesan lentamente las células epiteliales por pinocitosis, que es una forma de transporte por vesículas.

Difusión facilitada: es transporte con participación de portadores que muestran selectividad y saturabilidad (como ejemplo el transporte de glucosa al interior de la mayor parte de las células).

La mayor o menor rapidez de la absorción determina, en gran parte, el período latente entre la administración del fármaco y

el comienzo de su efecto.

Los factores que modifican la absorción son muchos:

La absorción, cualquiera que sea el sitio de administración, depende de la solubilidad del fármaco. Las sustancias que se dan en solución se absorben con mayor rapidez que las que se administran en forma sólida. La concentración de una sustancia -- también influye en la absorción. Los medicamentos ingeridos en soluciones de alta concentración se absorben más rápidamente que las soluciones diluidas. El estado de circulación en el sitio de absorción también afecta la absorción de un fármaco. Cuando aumenta el flujo sanguíneo del área, por masaje o aplicación de calor, aumenta la absorción del fármaco; en cambio, si disminuye por vasoconstricción, choque u otros factores, se lentifica la absorción. El área de la superficie de absorción es uno de -- es uno de los factores más importantes que determinan el grado en que se absorbe un fármaco. Los medicamentos se absorben con gran rapidez en las áreas de gran superficie como el endotelio alveolar pulmonar. La superficie de absorción depende en gran parte de la vía de administración.

La vía bucal es el método más antiguo de absorción de fármacos; también es la más segura, cómoda y económica. Los fármacos que se administran por vía bucal pueden quedar retenidos y absorberse por la mucosa, o son deglutidos y se absorben por el estómago e intestino. Los inconvenientes de la ingestión de fármacos son: la emesis a causa de la irritación de la mucosa gastrointestinal, la destrucción por enzimas digestivas, la formación con alimentos de compuestos no absorbibles y la necesidad de que coopere el paciente. Además, los fármacos que se absor-

ben por el aparato gastrointestinal pueden sufrir extenso metabolismo en el hígado antes de llegar a la circulación general.

La inyección parenteral tiene algunas ventajas sobre la vía bucal. En algunos casos, la administración parenteral es necesaria para que el fármaco se absorba en forma activa. La absorción suele ser más fácil de predecir, en consecuencia, la dosis eficaz puede elegirse más exactamente. En el tratamiento de urgencias es particularmente útil.

La inyección del fármaco también tiene desventajas: debe mantenerse asepsia estricta para evitar infección, puede ocurrir inyección intravascular cuando no se desea, y a menudo es difícil que un paciente se inyecte a sí mismo cuando la automedicación es procedimiento necesario. También es más costosa y menos inocua que la vía bucal.

Ingestión.- Es comprensible en su mayor parte en términos de difusión sencilla a través del epitelio gastrointestinal. La rapidez de la solubilidad suele ser proporcional a la liposolubilidad del compuesto de que se trate.

Los ácidos débiles, de la índole de salicilatos y barbitúricos, que son predominantemente no ionizadas en el contenido ácido gástrico, se absorben más fácilmente por el estómago. Si el contenido gástrico se torna más alcalino los compuestos ácidos se hacen más ionizados y pueden absorberse con mayor lentitud. A la inversa, los fármacos básicos se tornan (-) ionizados y pueden absorberse más rápidamente. Sin embargo, el pH gástrico también modifica la solubilidad del fármaco y la disolución de los medicamentos que se dan en forma sólida. Además, el efecto

neto del cambio del pH gástrico suele ser comparativamente menor, pues la absorción de la mayor parte de fármacos ocurre principalmente en el intestino a causa de la mayor área de superficie. Por el mismo motivo, la absorción de la mayor parte de fármacos se torna más lenta o disminuye si hay retardo del vaciamiento gástrico.

La absorción puede disminuirse si el fármaco ingerido es inestable en el líquido gastrointestinal o si está conjugado a alimentos u otra clase de contenido gastrointestinal. La ingestión simultánea de alimentos también retarda la absorción al tornar más lento el vaciamiento gástrico. Los fármacos que se destruyen por el jugo gástrico o que causan irritación del estómago a veces se administran en forma que tienen revestimiento que impiden la disolución en el contenido ácido gástrico. Sin embargo, algunos preparados con cubierta entérica también son resistentes a la disolución en el intestino, y quizá se absorba muy escasa cantidad del fármaco.

Preparados de liberación cronometrada.- La rapidez de absorción de fármaco administrado en forma de tabletas o de otra dosis bucal sólida depende principalmente de la rapidez de disolución en el líquido gastrointestinal. Este factor es la base de los preparados farmacéuticos llamados de liberación cronometrada o de acción duradera o de liberación continuada. Estos preparados tienen el propósito de producir absorción lenta y uniforme del fármaco, y de esta manera lograr efecto continuado durante ocho horas, o más. Algunos son modificados para brindar, además, liberación rápida del ingrediente activo suficiente para que el comienzo del efecto sea rápido. Tienen como ventaja la -



reducción de la administración del medicamento en comparación con las formas ordinarias, el mantenimiento del efecto terapéutico durante la noche y la menor frecuencia de los efectos secundarios desagradables al evitar los máximos en la concentración del fármaco que suelen ocurrir cuando se administra repetidamente una forma medicinal de liberación no sostenida. Por desgracia no todos los preparados que se expenden en el mercado son fidedignos.

Considerando que la dosis total de un fármaco ingerido en una sola vez puede ser varias veces la dosis de la forma convencional del medicamento, el defecto de liberación de toda la dosis en una sola vez pudiera originar efecto tóxico. Además, la falta de liberación adecuada pudiera comprometer el efecto terapéutico. El profesional que utiliza los preparados de acción duradera tiene la responsabilidad de establecer la necesidad de los mismos y asegurarse de su uniformidad, fidedignidad e inocuidad. Ello es especialmente necesario porque las preparaciones de liberación cronometrada pueden variar mucho entre sí por las diferentes fabricaciones.

Administración sublingual. - La absorción por la mucosa bucal es rápida, y puede lograrse concentración más alta del fármaco en la sangre por esta vía que por absorción en sitio más distal del aparato digestivo. Ello puede depender de que disminuye el metabolismo de los fármacos resultante de su paso por el hígado y de que el fármaco no está sometido a posible destrucción por las secreciones gastrointestinales ni por formación de complejos con alimentos. Sin embargo, las sustancias de mal sabor o irritantes no deben administrarse por esta vía. Esta vía permite la absorción rápida de nitroglicerina y otras sustancias.

Administración rectal.- Conviene cuando no se puede usar la vía bucal porque el paciente vomita o está inconciente. Además, el fármaco absorbido no pasa por el hígado antes de llegar a la circulación general. Sin embargo, la absorción por esta vía es a menudo irregular e incompleta y muchos medicamentos irritan la mucosa del recto.

Inyección parenteral.- Las vías principales de administración parenteral son: intravenosa, subcutánea e intramuscular. - La absorción se verifica por simple difusión no iónica a través de las membranas de los capilares en los sitios de inyección -- subcutánea e intramuscular. En la rapidez de la absorción influye también el área total de la membrana absorbente y la solubilidad de las sustancias en el líquido intersticial.

Intravenosa: Se obtiene la concentración adecuada de un fármaco con exactitud y rapidez que no son factibles por ninguna otra vía. A veces, la dosis del fármaco no se determina previamente, sino que se ajusta según la respuesta del paciente (como en el caso de la inducción de la anestesia con un barbitárico). Algunas soluciones irritantes e hipertónicas sólo pueden administrarse por inyección en la vena, pues la pared de los vasos sanguíneos es relativamente insensible y el medicamento, si se inyecta lentamente, se diluye mucho en la sangre.

Por otra parte, tiene muchos riesgos. Es probable que ocurra más cantidad de reacciones indeseables que con otros métodos. Una vez inyectado el medicamento no hay posibilidad de detenerlo. Los fármacos preparados en un vehículo oleoso y los que precipitan componentes de la sangre o hemolizan los eritrocitos no de-

ben darse por esta vía. Si no está específicamente indicado, - los fármacos no deben introducirse directamente en la corriente sanguínea. La inyección intravenosa generalmente debe efectuarse con lentitud.

Subcutánea: Esta vía sirve solamente para fármacos que no irritan el tejido y no tienen el riesgo de producir esfacelación (gangrena). La absorción suele ser uniforme y lenta para producir un efecto bastante sostenido. Además, el método puede modificarse a voluntad con las técnicas conocidas. Ejemplo de ello es el efecto más duradero de una solución insoluble de insulina con protamina, en comparación con la insulina soluble. Si se incorpora un vaso constrictor en la solución que se va a inyectar también se demora la absorción. Por último, pueden implantarse fármacos en pastillas bajo la piel para que se absorban lentamente en semanas o meses. Varias hormonas se administran eficazmente en esta forma.

Intramuscular: Por esta vía se absorben rápidamente los fármacos en solución acuosa. Resulta absorción muy lenta y uniforme se inyecta en solución en aceite o en suspensión en diversos vehículos de absorción lenta. La penicilina suele administrarse de esta manera. Con frecuencia pueden darse por esta vía sustancias irritantes que no pueden administrarse por vía subcutánea.

Intraarterial: Generalmente se utiliza cuando se inyecta un fármaco y se quiere localizar su efecto en un órgano o tejido. Con este método se aplican agentes antineoplásicos para el tratamiento de tumores localizados. A veces se inyectan por esta vía

agentes diagnósticos. Este vía requiere gran cuidado y debe reservarse para los expertos.

Intratecal: La barrera hematoencefálica y la barrera entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo con frecuencia impiden o lentifican la entrada de fármacos al SNC. Así, cuando se desean efectos locales rápidos en las meninges o en el eje cefalorraquídeo, como en la anestesia raquídea o en infecciones del SNC, a veces se inyectan medicamentos en el espacio subaracnoideo.

Intraperitoneal: La cavidad peritoneal ofrece una gran superficie de absorción, de la cual los medicamentos pasan rápidamente a la circulación. La inyección intraperitoneal es método corriente de laboratorio que raramente se usa en clínica.

Absorción pulmonar.— Los fármacos gaseosos y volátiles inhalados se absorben por el endotelio pulmonar o las mucosas de las vías respiratorias. La llegada a la circulación es rápida por esta vía, por la extensión del área de superficie. Las soluciones de los fármacos pulverizados producen pequeñas gotitas suspendidas en el aire, aspirables con el aire inhalado. Con este método la absorción es instantánea. Las principales desventajas son la incapacidad de regular la dosis, lo incómodo del procedimiento y el hecho de que muchos medicamentos gaseosos y volátiles irritan el endotelio pulmonar.

#### Aplicación tópica.—

Mucosas: A menudo se aplican fármacos a las mucosas de conjuntiva, nasofaringe, bucofaringe, colon, uretra y vejiga, prin

principalmente para aplicar su efecto local. De cuando en cuando, - como ocurre en la aplicación de la hormona antidiurética en la mucosa nasal, la meta es la absorción general. La absorción por las mucosas ocurre fácilmente. En realidad, los anestésicos locales aplicados para acción local a veces se absorben con mucha rapidez de modo que producen efecto tóxico general.

Piel: Pocos fármacos penetran por la piel intacta, y su absorción es proporcional a su solubilidad en lípidos, ya que la epidermis se comporta como una barrera lipóide; sin embargo, la epidermis es notablemente permeable a muchos solutos; en consecuencia, la absorción general de fármacos ocurre mucho más frecuente a través de la piel que ha experimentado abrasión o solución de continuidad. Por eso a veces causa efectos tóxicos la absorción por la piel de sustancias de gran solubilidad en lípidos, por ejemplo, las soluciones de insecticidas en disolventes orgánicos. La absorción cutánea aumenta si se suspende el medicamento en un vehículo oleoso y se frota la piel con la preparación resultante. Este método se llama inunción. La absorción en la piel también es aumentada valiéndose de los llamados apósitos oclusivos, conservan la humedad y maceran (ablandan) la epidermis.

Después de que el fármaco experimenta absorción o llega por inyección a la sangre, puede distribuirse en los líquidos intersticial, celular y transcelular. Índice, extensión y cuadro de la distribución inicial, son regidos por los caracteres físico-químicos del medicamento y por el gasto cardíaco y por el riego sanguíneo regional. Los medicamentos liposolubles que atra--

viesan fácilmente las membranas se distribuyen en todos los compartimentos líquidos; llegan muy rápidamente a corazón, cerebro hígado, riñones y otros tejidos de perfusión alta; menos rápidamente a los músculos, y más lentamente a la grasa.

Los medicamentos que se acumulan en los tejidos pueden actuar como depósito que alarga el efecto farmacológico.

Los fármacos ionizados o insolubles en lípidos, o ambas cosas, prácticamente no llegan al cerebro.

Los depósitos de los fármacos son compartimentos corporales, en los cuales un fármaco se aloja; son depósitos potenciales del mismo. Si el fármaco almacenado está en equilibrio con el plasmático y se libera al disminuirse la concentración plasmática, se conserva la concentración del fármaco en el plasma y en el sitio de acción, y el efecto farmacológico es duradero. Sin embargo, el depósito farmacológico modifica de tal manera la distribución del fármaco que puede necesitarse una dosis mayor inicial para brindar concentración terapéuticamente eficaz.

Muchos fármacos se conjugan a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina; el medicamento conjugado a proteínas plasmáticas puede ser un importante depósito farmacológico.

Muchos fármacos se acumulan en el músculo y otras células en mayores concentraciones que en los líquidos extracelulares.

Muchos fármacos tienen una gran liposolubilidad y se almacenan por solución física en la grasa.

El principal almacén transcelular del organismo es el conducto gastrointestinal.

Otros líquidos transcelulares, que incluyen líquido cefalorraquídeo, humor acuoso, endolinfa, y líquido intraarticular -- por lo regular no acumulan cantidad total importante del medicamento.

El efecto farmacológico suele terminar por biotransformación y excreción, pero también puede resultar de redistribución de la sustancia de su sitio de acción a otros tejidos o sitios. -

Es importante conocer los principios de paso de fármacos a través de la placenta, pues pueden causar anomalías congénitas. Cuando se administran inmediatamente antes del nacimiento, pueden tener efecto perjudicial sobre el neonato. Los medicamentos atraviesan la placenta principalmente por difusión sencilla. - Las sustancias liposolubles no ionizadas llegan rápidamente a la sangre fetal desde la circulación materna. Este fenómeno es menor con fármacos que poseen alto grado de disociación, solubilidad baja en lípidos, o ambas cosas. La placenta no es una barrera para los fármacos. El feto está expuesto, en esencia, a todos los fármacos que recibe la mujer.

La biotransformación no sólo fomenta la eliminación farmacológica, sino también resulta a menudo en inactivación del fármaco. Si el metabolito es activo, la terminación de la acción ocurre por biotransformación ulterior o por excreción de los metabolitos activos por la orina.

La causa de la biotransformación de la mayor parte de los medicamentos son los sistemas de enzimas microsómicas hepáticas. También contribuyen a la biotransformación farmacológica otros

tejidos, que incluyen plasma, riñones y aparato gastrointestinal.

Excreción.- Los fármacos son eliminados del cuerpo sin modificación o en forma de metabolitos.

Los riñones son el órgano más importante para eliminar fármacos y sus metabolitos. La excreción de fármacos y metabolitos por la orina entraña tres fenómenos; a saber: filtración glomerular, secreción tubular activa y resorción tubular pasiva.

Las sustancias excretadas por las heces son principalmente fármacos ingeridos no absorbidos o metabolitos excretados por la bilis y que no experimentaron resorción en el aparato intestinal.

La excreción del medicamento por la leche es importante no a causa de la cantidad eliminada, sino porque los fármacos excretados son fuente potencial de efectos farmacológicos inconvenientes en el niño amamantado.

La excreción pulmonar es importante principalmente para eliminar gases y vapores anestésicos. De cuando en cuando, se excretan por esta vía pequeñas cantidades de otros fármacos o metabolitos.

La excreción de fármacos por el sudor y la saliva carece de importancia cuantitativa. Los medicamentos excretados por la saliva pasan de la boca al estómago por deglución. Su destino ulterior es el de los fármacos que se administran por vía bucal.



La farmacodinamia es el estudio de la acción de las drogas - sobre los organismos vivos, animales y humanos, así como el destino de aquellas en dichos organismos; entendiéndose por acción de los fármacos la modificación de las funciones biológicas que producen los mismos y por destino de las drogas los cambios que sufren estas en el organismo. Es decir, en resumen, la farmacodinamia estudia la influencia del fármaco sobre el sistema biológico.

Se usan términos específicos para referirse a individuos que son insólitamente susceptibles o resistentes a un fármaco y para calificar a aquellos en los que un fármaco produce un efecto insólito.

Si un fármaco produce su efecto normal en una dosis inesperadamente baja, se dice que el individuo es hiperreactivo. El aumento de la sensibilidad a los efectos corrientes de un fármaco no debe confundirse con la hipersensibilidad, término que se reserva para calificar los efectos que produce la alergia a un fármaco. La hiperreactividad a un medicamento debe llamarse supersensibilidad sólo cuando el aumento de la sensibilidad se debe a deservación. Cuando un fármaco produce su efecto normal en dosis inusualmente grande, se dice que el individuo es hiporreactivo. La menor sensibilidad también se conoce como tolerancia, pero este término tiene la connotación de hiporreactividad adquirida por exposición anterior a un fármaco. La tolerancia que se desarrolla rápidamente después de administrar unas cuantas dosis del fármaco se llama taquifilaxia.

La menor sensibilidad es inmunidad solamente cuando la tolerancia adquirida es el resultado de formación de anticuerpos.

Cuando un fármaco produce un efecto insólito cualesquiera - que sean la intensidad y la dosis, lo que sólo acontece en un - pequeño porcentaje de individuos, el efecto se llama ideosincera sia; término que frecuentemente es considerado sinónimo de alerg ia y tiene tantas connotaciones que sería menor abandonarlo. - Los efectos inusitados de los fármacos se han llamado también - metarreacciones, denominación que no ha sido generalmente acep- tada. Quizá baste calificarlos de insólitos o excepcionales o - darles un nombre que aluda al mecanismo de producción. Suelen - ser formas de alergias a los medicamentos o consecuencia de di- ferencias genéticas.

Un fármaco suele describirse por su efecto más sobresaliente o por la acción que se cree es la base del efecto; sin embargo, tales descripciones no deben oscurecer el hecho de que todos - los fármacos producen varios efectos.

Un fármaco se caracteriza adecuadamente sólo por su total es- pectro de efectos. La relación entre los efectos deseables e in- deseables de un fármaco se denomina índice terapéutico, margen de seguridad o selectividad. Raras veces un fármaco tiene la se- lectividad suficiente para ser considerado específico. Para a- plicaciones terapéuticas, la selectividad de un fármaco es una - de sus cualidades más importantes.

Un medicamento no tiene sólo un índice terapéutico sino va- rios. El margen de seguridad de la aspirina para aliviar el dol- or de cabeza es mayor que su margen de seguridad contra el dol- or artrítico, uso que requiere una dosificación mayor. Así mis- mo, pueden calcularse varios índices terapéuticos para cada e- fecto deseado.

Un fármaco puede ser selectivo en un sentido y no selectivo en otro. Los antihistamínicos se describen como antagonistas selectivos de la histamina y, sin embargo, ningún compuesto de este grupo produce este efecto periférico sin causar sedación central importante. Por último, puede decirse correctamente que un fármaco tiene un margen de seguridad importante en la mayoría de los pacientes, pero esta descripción carece de sentido para el paciente que reacciona de un modo excepcional al medicamento. La penicilina no es tóxica para la mayoría de los pacientes, pero ha causado la muerte a los que se han vuelto alérgicos a ella.

El mecanismo de acción de los fármacos es el concepto básico en la farmacodinamia.

Aunque indistintamente a menudo se usan los términos acción y efecto, tienen connotaciones farmacológicas diferentes que conviene precisar. La mayor parte de los fármacos producen sus efectos por combinación con enzimas, membranas celulares u otros componentes celulares de función especializada. Se supone que la interacción entre membrana o célula y fármaco altera la función del componente celular y así inicia la serie de alteraciones bioquímicas y fisiológicas características del fármaco; los sucesos restantes se denominan efectos del fármaco.

Para ser precisos, los fines del análisis de la acción de un fármaco son identificar su acción primaria, definir los detalles de la reacción química entre el medicamento y la célula y caracterizar toda la serie de acción y efectos. Sólo este análisis completo es la base satisfactoria para el uso terapéutico del fármaco, pero es ideal pocas veces alcanzado.

Las acciones de los fármacos guardan íntima relación con su estructura química. Tales relaciones son a menudo muy estrictas y con pequeñas modificaciones en la molécula del medicamento - pueden producirse importantes variaciones en las cualidades farmacológicas. Como las variaciones de la configuración molecular no alteran todas las acciones de un fármaco por igual, a veces es posible producir una sustancia congenera con un índice terapéutico más favorable o efectos secundarios más aceptables que los del fármaco primitivo.

El componente celular afectado directamente por la acción de un medicamento se llama substancia receptora, o simplemente receptor. Los grupos químicos que participan en la combinación de fármaco y receptor y las porciones adyacentes que favorecen o impiden el acceso del fármaco a estos grupos activos se llaman grupos activos o sitios receptores.

También debe mencionarse que diversos fármacos no actúan por virtud de combinación con componentes o receptores celulares -- funcionales. Algunos medicamentos presentan interacción específica con moléculas pequeñas o iones que se presentan de manera normal o anormal en el cuerpo.

#### Factores que modifican la dosis y efectos.-

En muchos fármacos, la dosis óptima para cada enfermo se determina sólo mediante fina observación del efecto que en él produce el medicamento.

Los siguientes son los factores más importantes que modifican el efecto farmacológico o influyen en las dosis terapéuticas del medicamento:

- Errores de medicación y cumplimiento por parte del paciente.-

Un paciente a veces recibe un medicamento equivocado, o la receta quizá no se escribe o surta de manera exacta. Muy pocos pacientes ingieren o se aplican los medicamentos exactamente como se había planeado; parte importante no cumplen en absoluto, y otros lo hacen en exceso. El cumplimiento por parte de los pacientes es modificado por muchas variables relacionadas con régimen terapéutico, paciente, enfermedad e influencia del facultativo. Sin embargo, directa o indirectamente el factor determinante más importante en el cumplimiento por parte del paciente es la calidad de la relación entre profesional y enfermo. El facultativo no debe suponer que un paciente acatará sus indicaciones, y debe trabajar activamente para fomentar el cumplimiento por parte de los enfermos.

El efecto neto del tratamiento farmacológico es la suma de los efectos farmacológicos del medicamento y de los efectos inespecíficos de placebo concomitantes. Aunque los efectos de placebo se identifican específicamente con la administración de una sustancia inactiva disfarzada como medicamento, estos efectos acompañan a la administración de cualquier fármaco, activo o inactivo.

Los efectos de placebo resultan de la relación médico-paciente, importancia del efecto terapéutico para el enfermo y el escenario mental impartido por el medio terapéutico y el facultativo. Los efectos de placebo suelen manifestarse como cambio del estado de ánimo, otros efectos subjetivos y efectos objetivos que están bajo el control autónomo o voluntario. Pueden ser favorables o desfavorables en relación con las finalidades terapéuticas. Si se aprovechan, estos efectos pueden suplemen-

tar de manera importante los efectos farmacológicos y representar la diferencia entre el éxito y el fracaso del tratamiento.

El alivio o la falta de alivio de los síntomas al administrar un placebo no es base fidedigna para precisar si los síntomas tienen un origen psíquico o somático.

Son efectos de placebos puros: una cápsula de lactosa, una inyección de solución salina o un medicamento semejante inactivo.

- Peso corporal y volumen de distribución.-

La dosis farmacológica debe ajustarse adecuadamente para sujetos excesivamente obesos, y para quienes presentan deshidratación o edema intenso, y para personas magras (flacas), tomando en cuenta adecuadamente si el fármaco se distribuye en la grasa o si se limita al compartimiento líquido extracelular o a la masa corporal magra.

- Edad.-

Los niños a menudo son más susceptibles que los adultos a la acción de los fármacos en el metabolismo del agua y de los electrolitos o metabolismo ácido-base. Debe tenerse precaución al usar hormonas u otros fármacos que influyen en el crecimiento. Aunque la dosis para niños mayores puede calcularse como una fracción de la del adulto según el peso o la superficie corporal, la dosis para niños pequeños, en especial para lactantes, debe conocerse como tal y no calcularse por fórmula. Por desgracia, se han calculado dosis óptimas infantiles de sólo unos cuantos fármacos.

Los ancianos a veces reaccionan a los fármacos en forma algo

anormal, ya por haber disminuído su capacidad para inactivar o excretar los fármacos, ya por otras causas patológicas concomitantes.

- Sexo.-

Se cree que las mujeres son más susceptibles a los efectos de algunos fármacos que los hombres, en parte por el menor tamaño. A veces esta diferencia es suficiente para disminuir la dosis.

Durante el embarazo hay que tener cuidado al administrar fármacos que pudieran dañar el útero o el feto. La prudencia aconseja evitar en lo posible la administración de otros medicamentos que no sean esenciales para mantener el embarazo o la salud de la madre (v. gr.: sales de hierro, ác. fólico).

- Vía de administración.-

Como la rapidez y extensión de la absorción difieren según la vía en que se aplique el medicamento, la dosis se ajustará con arreglo a este factor.

- Momento de administración.-

El momento en que se aplica un fármaco influye a veces en la dosis, sobre todo con la vía bucal en relación con las comidas. La absorción es rápida cuando el estómago y la porción superior del intestino están libres de alimentos; una dosis que es activa antes de la comida es a veces inactiva si se toma después. Por el contrario, un medicamento que irrite el estómago se tolera mejor si éste contiene alimentos.

- Índice de eliminación.-

Se debe ajustar los sistemas de dosificación para pacientes

de trastorno de la eliminación renal o hepática de los fármacos.

- Tolerancia.-

Puede adquirirse tolerancia a los efectos de muchos fármacos principalmente los opiáceos, barbitúricos y otros depresores -- del SNC, los nitritos, las xantinas y algunos estimulantes del SNC. Si ocurre esto, puede aparecer también tolerancia cruzada con sustancias con propiedades farmacológicas afines, principalmente las que actúan en el mismo sitio receptor. Cuando se produce tolerancia a un medicamento, debe aumentarse la dosis para mantener el efecto terapéutico.

En la mayoría de los fármacos se reduce la tolerancia iniciando el tratamiento con la dosis mínima efectiva y suspendiendo la administración continua del fármaco a intervalos regulares. Por el contrario, la aparición de organismos resistentes durante la quimioterapia aumenta cuando se aplica el medicamento intermitentemente o sólo la dosis mínima efectiva.

- Variables fisiológicas.-

Las alteraciones del equilibrio del agua y electrolitos, estado ácido-base, temperatura corporal y otros factores fisiológicos, pueden modificar los efectos de los fármacos. Los efectos de estas variables deben considerarse para cada fármaco individualmente.

Los efectos de los fármacos como los de la enfermedad, pueden manifestarse como una intrusión en la reserva fisiológica y no como efecto patento, y este factor debe también considerarse cuando se prescriben fármacos. Los agentes de bloqueo ganglionar y otras sustancias que alteran los reflejos simpáticos compensadores pueden tener efectos mínimos en la presión arterial



cuando el paciente está acostado y producir colapso ortostático cuando el paciente se pone de pie. Este principio es importante para determinar la dosificación adecuada de los medicamentos en el tratamiento de la hipertensión y al seleccionar substancias para medicación preanestésica.

- Factores patológicos.-

Algunas enfermedades modifican los efectos de ciertos medicamentos.

- Factores genéticos.-

Los factores genéticos contribuyen a la variabilidad normal de los efectos de un fármaco y causan importantes modificaciones cuantitativas y cualitativas en la actividad farmacológica.

Los fines de la farmacogenética no son sólo identificar las diferencias en los efectos de los fármacos que tienen una base genética, sino también elaborar métodos sencillos para reconocer individuos susceptibles antes de administrar un fármaco.

Interacción de los fármacos.-

Los efectos de un fármaco pueden ser modificados por la administración previa o simultánea de otro fármaco y a veces se mejora el tratamiento haciendo uso prudente de la medicación combinada. Como es frecuente que un enfermo reciba cuatro o cinco medicamentos durante su enfermedad, debe considerarse también la combinación no planeada de los efectos de los medicamentos. La interacción de los medicamentos puede resultar de alterarse la absorción, distribución, biotransformación o excreción de un fármaco por otro o la combinación de sus acciones o efectos.

El tratamiento con varios fármacos está justificado si brinda mayor eficacia que la que se obtiene con dosis totales de un solo medicamento, mayor margen de seguridad, mejor comienzo o más satisfactoria duración del efecto. A veces un fármaco se administra en combinación con otro para antagonizar un efecto tóxico. Sin embargo, es más conveniente disminuir la dosis del fármaco tóxico o cambiar la medicación que recurrir a la medicación combinada. Cualquiera que sea la razón de un tratamiento polifármaco, debe valorarse la eficacia y la seguridad de la medicación combinada en la misma forma que para fármacos individuales.

Debe distinguirse entre la administración simultánea, pero por separado, de fármacos y su administración combinada en forma de mezclas de dosis fijas. La mayoría de las mezclas de fármacos tienen inconvenientes y su uso puede implicar franco riesgo. El uso de mezclas a menudo complica el tratamiento, pues de ocurrir efectos tóxicos quizá no sea posible identificar el medicamento que los causa y entonces hay que suspender toda la medicación.

Los efectos con que se describen los efectos combinados de los fármacos son a menudo ambiguos. El uso aquí descrito es el propuesto por Loewe (1953).

Se dice que los medicamentos son heterérgicos para un efecto determinado cuando el efecto manifestado por uno de ellos falta en el espectro de otro. Si la combinación de los efectos de dos medicamentos heterérgicos que se administran juntos es mayor -- que el efecto del componente activo administrado solo, se dice que hay entre ellos sinergismo o potenciación; si el efecto de

la asociación es menor que el del componente activo solo, la interacción recibe el nombre de antagonismo.

Dos fármacos que producen claramente el mismo efecto se llaman homérgicos, y el efecto conjunto puede ser igual, mayor o menor que el resultante de la simple adición.

Sólo los fármacos que presentan adición de la dosis se llaman con propiedad aditivos.

Una interacción entre medicamentos, si no se identifica y corrige puede originar disminución de la eficacia de los medicamentos o efecto tóxico.

#### Toxicidad de los fármacos.-

Ningún fármaco carece de efectos tóxicos. Algunos efectos perjudiciales de un fármaco durante el tratamiento a veces son triviales, pero pueden ser graves, incluso mortales. Los hay -- que aparecen rápidamente, y otros sólo después de larga administración del fármaco. Hay efectos tóxicos que sólo ocurren en unos pacientes o sólo en combinación con otras sustancias. Algunos efectos tóxicos de los fármacos, como la hemofilia durante el tratamiento con anticoagulantes, se producen por exceso del efecto deseado y sólo se evitan ajustando adecuadamente la dosis.

#### Alergias por medicamentos (hipersensibilidad).-

La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad a la mayoría de los fármacos es baja; sin embargo, no deja de ser un problema importante en el uso de algunos fármacos.

La alergia medicamentosa tiene muchas formas.

Las reacciones cutáneas varían desde una erupción leve hasta la grave dermatitis exfoliativa. Las reacciones vasculares varían desde urticaria aguda y angioedema hasta arteritis intensa con degeneración localizada de la tónica media. La fiebre por medicamentos es un fenómeno de alergia que se asemeja mucho a la enfermedad del suero; se manifiesta por fiebre, leucocitosis, artralgia y reacciones cutáneas. La rinitis, el asma y aún el choque anafiláctico son reacciones de alergia que pueden ser provocadas por medicamentos.

#### Discrasias sanguíneas.-

Son complicaciones graves, a veces mortales, de la farmacoterapia. Aparecen como leucopenia, granulocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia y, en algunos casos, defectos en los factores de coagulación. Aunque la alergia a los medicamentos es causa de citopenias, muchas de las discrasias sanguíneas se cree que resultan de la acción tóxica directa de los fármacos en la médula ósea.

#### Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.-

Como los fármacos se concentran en el hígado y el riñón, la lesión de estos órganos es una forma de toxicidad. La hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad pueden presentarse como alergia a los medicamentos.

#### Efectos teratógenos.-

La tragedia de la talidomida dolorosamente nos enseñó que los fármacos pueden tener influencia adversa en el desarrollo

del feto, pero aún es limitada la información clínica fidedigna acerca del posible riesgo teratógeno de la mayor parte de los fármacos. Por esta razón debe evitarse la administración de cualquier fármaco innecesario durante el embarazo.

Toxicidad en el comportamiento.- Este fenómeno consiste en la supresión de la ansiedad normal, disminución de la motivación, trastorno de la memoria y del aprender, distorsión del juicio, comportamiento sin finalidad o inadecuado y otros efectos adversos en el estado de ánimo, la conducta y el funcionamiento psicológico y psicométrico. La incoordinación motora y el deterioro de la aptitud para manejar maquinaria o un vehículo de motor son también formas de toxicidad en el comportamiento. Esta expresión ha adquirido su más amplio uso en relación con los psicofármacos, pero se aplica también a otros medicamentos.

Dependencia de los fármacos y adicción.-

Todo fármaco que altera el estado de ánimo o la conducta tiende a provocar el abuso y a producir dependencia cuando se toma repetidamente. Entre las sustancias que comúnmente exponen al abuso están los opiáceos, los barbitúricos, otros sedantes hipnóticos, el etanol, las anfetaminas, la cocaína y otros estimulantes del SNC; LSD y otros alucinógenos, y marihuana. Los caracteres de la dependencia varían según la sustancia, pero un carácter común es la dependencia psíquica, anhelo impulsivo que requiere la administración periódica o crónica del fármaco en busca del efecto placentero o de alivio del malestar. O--

tro rasgo de algunas formas de dependencia es la dependencia física, que se caracteriza por la aparición de signos físicos -- cuando se suspende la administración del fármaco. Estos síntomas se llaman síndrome de supresión o de abstinencia. La tolerancia es una característica de sólo algunos tipos de dependencia.

Envenenamiento.- El envenenamiento accidental es un importante problema de salud. El médico debe asumir una actitud activa en la prevención del envenenamiento, particularmente al fomentar que se tenga más cuidado con los fármacos y los agentes químicos en el hogar. Hay que advertir a los adultos que no dejen medicamentos al alcance de los niños y que enseñen a sus hijos que las medicinas no son caramelos. La instrucción contra el envenenamiento accidental también debe dirigirse a los adultos; estos deben leer y prestar atención a las etiquetas de los envases de las medicinas y se les debe instar a que tiren el sobrante de todo medicamento que ya no necesitan. El envenenamiento accidental no es raro entre los adultos y suele ser causado por intentos de automedicación o por confundir un fármaco por otro.

## CAPITULO 5 FARMACOS QUE ACTUAN EN LA SUPERFICIE

Demulcentes.- Los demulcentes forman un grupo de substancias de alto peso molecular que en solución acuosa alivian la irritación, principalmente de las membranas mucosas y de las superficies denudadas. La mayoría de los miembros de este grupo son gomas, mucilagos o almidones. Al ser aplicados en forma local a los tejidos irritados o denudados, los demulcentes cubren la superficie y, de modo mecánico, protegen las células subsycentes de los estímulos que se producen al contacto con el aire o con los irritantes del ambiente. Los demulcentes se aplican a la piel en forma de lociones, pomadas o apósitos húmedos.

Gelatina glicerizada.- Contiene partes iguales de gelatina y glicerina en agua, y se usa como excipiente de supositorios y como vehículo para pastas dentríficas.

Goma de esterculia, goma de Karaya, tragacanto indio.- Se presenta en polvo o en lágrimas de color amarillo pardo. Se hincha en el agua formando una jalea transparente. Es uno de los componentes de los polvos adhesivos para dentaduras y de varios dentríficos, y obra como aglutinante en estos últimos.

Caolín, arcilla de China.- Por vía externa se usa para espolvorear; aplicado a las úlceras, los eczemas supurantes y las heridas, forma una cubierta protectora que absorbe las secreciones.

Emolientes.- Son grasas o aceites que se aplican a la piel y a veces a las membranas mucosas. Se emplean como protectores y

como fármacos para suavizar la piel y hacerla más flexible, pero su uso principal es el de vehículo para fármacos activos. Estas sustancias oleosas reblandecen la piel formando una película oleosa protectora oclusiva sobre el estrato córneo e impiden así la desecación por evaporización del agua que se difunde hacia la superficie proveniente de las capas profundas de la piel.

**Aceites vegetales:** aceite de oliva, de semilla de algodón, de maíz, de almendras, de cacahuete, pérsico, de durazno, manteca de cacao.

**Grasas animales:** lanolina anhidra (grasa de lana).

**Hidrocarburos:** parafina, petrolato (vaselina).

**Ceras:** cera de abejas blanqueada y cera amarilla.

**Protectores (adecrbentes).**- Se usan para cubrir la piel y -- las mucosas a fin de evitar el contacto con posibles irritantes.

Los polvos más importantes son el talco; el óxido de cinc, el estearato de cinc, el estearato de magnesio, el almidón, el ácido bórico y las sales insolubles de bismuto. Los polvos que absorben agua no deben usarse en las superficies denudadas con exudado profuso porque tienden a empastarse y formar costras adherentes.

**Hemostáticos absorbibles.**- Los hemostáticos absorbibles no intervienen en el mecanismo de la coagulación, pero detienen la hemorragia porque forman un coágulo artificial o proporcionan una matriz mecánica que facilita la coagulación cuando se aplica directamente a las superficies denudadas o sangrantes. Tales sustancias se absorben en el sitio donde se los aplica.



Estos hemostáticos sirven para cohibir las pérdidas sanguíneas de vasos diminutos, pero no para combatir la hemorragia proveniente de arterias o venas cuando hay notable presión intravascular. Los hemostáticos absorbibles son la esponja de gelatina absorbible, la celulosa oxidada, el fibrinógeno, la trombina y la tromboplastina.

La esponja de gelatina absorbible, es una esponja de gelatina, estéril, absorbible, insoluble en agua que se utiliza para controlar la hemorragia capilar. Con este fin se humedece con solución isotónica estéril de cloruro de sodio o con solución de trombina. Como se absorbe por completo en cuatro a seis semanas, puede dejarse en el sitio que se ha colocado y cerrar la herida quirúrgica. Al contacto con los tejidos no produce formación excesiva de cicatriz ni reacciones celulares inconvenientes. Se prepara en tapones, polvos, conos y compresas.

La celulosa oxidada es una gasa quirúrgica especialmente tratada que favorece la coagulación en virtud de una reacción entre la hemoglobina y el ácido celulósico. Se absorbe en dos a siete días después de aplicado en forma seca, pero cuando la cantidad que se ha colocado es grande la absorción puede llevar seis semanas o más. No debe usarse combinada con trombina porque el bajo pH estorba la actividad de la trombina. No se emplea para taponamiento permanente o implantación en fracturas porque dificulta la regeneración ósea y puede producir quistes. También inhibe la epitelización y por ello no debe usarse como apósito de superficie, excepto para control inmediato de hemorragia. Se expende en compresas de algodón, almohadillas de gasa y tiras de gasa.

El fibrinógeno humano es una fracción estéril del plasma humano normal que se usa para restablecer la concentración normal de fibrinógeno plasmático en las complicaciones hemorrágicas - producidas por afibrinogenemia aguda. En algunas operaciones se aplica el fibrinógeno en una solución estéril de trombina para - crear un coágulo o adherencia in situ.

La trombina se obtiene del plasma bovino y está normalizada en las unidades de los Institutos de Sanidad. Tiene muchas aplicaciones en cirugía. Ya se mencionó la combinación con esponja de gelatina absorbible. Además, puede emplearse sola, en polvo - o en solución, para controlar la hemorragia capilar y favorecer la adherencia de las superficies tisulares. Por ejemplo, es un agente valioso para fijar los trasplantes cutáneos. La trombina debe usarse sólo en aplicación tópica. Se expende en polvo - en frasquitos que contienen mil, cinco mil o diez mil unidades I. N. H. (la I. N. H. es la cantidad necesaria para formar un coágulo de 1 ml con una solución normal de fibrinógeno en 15 segundos).

La tromboplastina es un polvo preparado por extracción con acetona del tejido cerebral y pulmonar de conejos recién sacrificados. Contiene tromboplastina que promueve la conversión de -- protrombina en trombina. Se usa para determinar el tiempo de -- protrombina y la actividad de la sangre, guía importante en el tratamiento con anticoagulantes. También se emplea en cirugía - como hemostático local.

Astringentes.- Son fármacos de acción tópica que precipitan las proteínas, pero tienen tan poca penetrabilidad que sólo a--

fectan las células superficiales. En consecuencia disminuye mucho la permeabilidad de la membrana celular, pero la célula misma permanece viable. Muchos precipitantes proteínicos germicidas son astringentes en grandes diluciones.

El ácido tánico, también llamado tanino o ác. galactánico, es un astringente vegetal que se obtiene de las agallas, que son excrescencias de las ramitas de diversas especies de Quercus (roble). Hay muchos preparados vegetales crudos que poseen acción astringente por su contenido de ác. tánico. Se usó en otro tiempo por vía bucal en el tratamiento sintomático de la diarrea, tópicamente en las quemaduras extensas y por vía rectal para aliviar diversos trastornos de esta región del intestino. Estas aplicaciones están hoy abandonadas porque puede absorberse suficiente ácido tánico por el tubo gastrointestinal, superficies cruentas y mucosas para causar necrosis centrolobulillar grave en el hígado. El empleo de ác. tánico como antídoto en casos de envenenamiento químico tiene valor limitado.

Irritantes.- Son fármacos de aplicación tópica que producen "inflamación" de la piel o las mucosas. La primera respuesta a la irritación local es un aumento de la circulación en la porción lesionada. La vasodilatación localizada, mediada por un reflejo axiónico, va seguida de una sensación de bienestar, calor y a veces prurito. A veces se produce hiperestesia localizada. Los fármacos que sólo producen hiperemia reactiva se llaman rubefacientes. Cuando la reacción irritante progresa, los capilares se dilatan ampliamente y se hacen más permeables. El plasma pasa a los espacios extracelulares, se acumula líquido bajo la

epidermis y se forman flictenas. Los fármacos que producen este grado de irritación se llaman vesicantes. Hay irritantes de otro tipo que penetran fácilmente en los orificios de las glándulas sebáceas y producen abscesos que pueden confluír si continúa la acción irritante; estos fármacos se llaman pustulantes y tienen poca o ninguna aplicación terapéutica válida.

Cuando se usa un agente irritante para otros efectos además de los locales, se llama contrairritante. Su mecanismo de acción es doble. Los impulsos nerviosos aferentes que parten de la piel son relevados en el eje cefalorraquídeo y pasan a las fibras vasomotoras eferentes que inervan los órganos internos. De esta suerte, el aumento de la circulación en la piel tiene repercusión en las estructuras profundas y en las vísceras innervadas por el mismo nivel segmentario del SNC. Además, cuando se produce dolor en un órgano interno, los impulsos sensitivos que provienen simultáneamente de la piel, como resultado de la acción de un irritante, alteran el carácter de las sensaciones viscerales o, lo que es más probable, ocupan la vía final más común y obstruyen parcia o completamente los impulsos que tienen origen en la víscera.

Los fármacos son los medios menos útiles para producir hiperemia, irritación y contrairritación. Se usan con mayor frecuencia medidas físicas. El calor es el mejor rubefaciente.

Sólo mencionaremos el alcanfor, antes usado intramuscularmente como estimulante respiratorio reflejo; en la actualidad se emplea casi exclusivamente por sus propiedades locales. Actúa como rubefaciente cuando se le unta en la piel. Si no se le frota con energía, puede dar una sensación de frialdad, cualidad -

importante del mentol. El alcanfor produce en la piel un efecto anestésico moderado, que va seguido de entumecimiento. Tomado en pequeña cantidad produce sensación de calor y bienestar en el estómago. En grandes dosis es irritante y causa náuseas y vómitos. Dosis grandes, en ocasiones, causan convulsiones.

El espíritu de alcanfor se usa como irritante local. El alcanfor, aplicado tópicamente en forma de loción o pomada de 1 a 3 por 100, se emplea como antiprurítico y contrairritante.

El paraclorofenol alcanforado (35 por 100 paraclorofenol y - 65 por 100 de alcanfor) tiene actividad antibacteriana y se usa para tratar los conductos de las raíces infectadas.

Otros irritantes diversos son: cloroformo, éter y salicilato de metilo; mostaza y cantáridas (mosca española, mosca rusa).

Enzimas.- Enzima soluble obtenida de los testículos de mamífero es la hialuronidasa; es útil para aumentar la dispersión y la absorción de otros fármacos inyectados, para hipodermocclisis, como auxiliar en la urografía subcutánea y para mejorar la resorción de agentes radiopacos. También se emplea como auxiliar en la anestesia por infiltración en la cirugía ocular, para disminuir la tumefacción dependiente de traumatismo, apresurar el comienzo de la acción y difusibilidad de anestésicos locales; para disminuir la tumefacción durante la cirugía, y para disminuir el edema y la equimosis posoperatorios. La hialuronidasa no debe inyectarse en áreas infectadas porque implica el peligro de que se extienda la infección.

Estreptocinasa y estreptodornasa, son enzimas que se produ--

cen durante la proliferación de algunas cepas de estreptococo - hemolítico. La estreptocinasa es activadora del plasminógeno y disuelve coágulos sanguíneos y la porción fibrinosa de exudados. La estreptodornasa hidroliza la dexosirribonucleoproteína y, por ello licúa la nucleoproteína viscosa de células muertas; carece de efectos sobre células vivientes. Estas enzimas suelen emplearse conjuntamente para eliminar coágulos sanguíneos y acumulaciones fibrinosas o purulentas después de traumatismos o inflamación.

La estreptocinasa-estreptodornasa se expende como jalea ( - 100 mil unidades de estreptocinasa y 25 mil unidades de estreptodornasa en 15 ml), en polvo para solución inyectable, en polvo para aplicación tópica y en tabletas bucales. Las soluciones se deterioran a la temperatura ambiente, pero permanecen activas durante 7 días a 10 °C.

Esta combinación también se emplea como auxiliar en el tratamiento del homotórax, hematoma, empiema y en el tratamiento de las supuraciones crónicas como senos infectados, osteomielitis y heridas o úlceras infectadas. Tal tratamiento debe considerarse como complemento de la desbridación quirúrgica y drenaje y del tratamiento con antibióticos.

La mezcla enzimática está contraindicada cuando hay hemorragia activa, porque dificulta la coagulación, y en la celulitis aguda sin supuración por el peligro de extender la infección no localizada.

En las áreas cerradas deben tomarse las medidas de precaución para eliminar el aumento del líquido que se origina por la acción licuante de las enzimas.

Una dosis inicial en el empiema del maxilar (acumulación de

pus en el Antro de Highmore) es de 10 a 15 mil U de estreptocinasa y de 2 500 a 3 750U de estreptodornasa en 2 ó 3 ml de solución. Pueden aplicarse concentraciones semejantes en apósitos húmedos cuando está indicada la debridación enzimática. No se ha comprobado el valor de la administración bucal de la mezcla de enzimas.

Tripsina.— Es una enzima proteolítica obtenida del páncreas de res. Actúa directamente para hidrolizar proteínas naturales y eficaz en límites de pH de 5 a 8. La óptima actividad es en pH aproximado de 7. La especificidad de la tripsina es muy limitada. Su aplicación tópica puede producir sensación urente (quemante) intensa, la que cabe impedir por aplicación tópica de anestésico local. Aplicada en cavidades cerradas puede producir algo de aumento de la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca. Esta reacción se impide por la administración previa de un antihistamínico. Puede ocurrir choque anafiláctico en pacientes que han sido tratados con tripsina. Está contraindicada en pacientes con disfunción hepática. Nunca debe administrarse por vía venosa.

El valor de 1 mg no es menor de 2 500 U de tripsina. Se expende en forma de polvo y como tripsina cristalizada para aerosol. También se vende en combinación con quimiotripsina en forma de tabletas.

Es eficaz la tripsina administrada por aerosol para licuar esputo viscoso. Posiblemente sea eficaz en aplicación tópica en el desbridamiento de heridas y úlceras abiertas y para uso intrapleural en el hemotórax o el empiema posoperatorio o traumático. Es útil para la licuefacción de sangre coagulada y de exu

dados no organizados por tejido fibroso. La enzima es rápidamente desactivada cuando se inyecta en cavidades cerradas.

Quimiotripsina.- Es la forma cristalizada de un extracto de páncreas bovino. El espectro de actividad fibrinolítica es mucho más extenso que el de la tripsina, así como la administración intramuscular y bucal de quimiotripsina brinda concentraciones sanguíneas mensurables que persisten aproximadamente una hora y es relativamente estable durante 30 minutos en el jugo intestinal humano. Cabe mencionar que la tripsina tiene actividad antiinflamatoria en animales de laboratorio, pero sólo cuando la enzima se administra parenteralmente en dosis de 10 a 20 veces las empleadas clínicamente y antes de producirse inflamación. No puede demostrarse eficacia semejante cuando la enzima se administra después de que se ha formado la inflamación. En consecuencia, sigue siendo discutible la eficiencia clínica de esta enzima.

Otras enzimas proteolíticas.- Se mencionan para uso general en la prevención y tratamiento de diversos estados inflamatorios: alfa amilasa; bromelainas; desoxirribonucleasa combinada con fibrinolisisina y papaína. Posiblemente sean eficaces para aliviar síntomas relacionados con la episiotomía. Además, la desoxirribonucleasa y la papaína se utilizan tópicamente como agentes de debridamiento en diversas lesiones inflamatorias y abiertas infectadas.

ANTISEPTICOS.- Aunque los microbianos generales han disminuído adecuadamente el uso de antiinfecciosos tópicos, los antiséps



ticos a veces tienen valor para tratar infecciones locales causadas por microorganismos rebeldes a la quimioterapia general y para suplementar la misma.

Fenol.- (ác. carbólico) Algunos derivados en la actualidad tienen mucho más importancia que éste. Es bacteriostático en -- concentración aproximada de 0.2 por 100, bactericida sobre 1 -- por 100 y fungicida en concentración que exceda de 1.3 por 100. La eficacia disminuye mucho en temperaturas bajas y en medio al calino. Es mucho más eficaz en solución acuosa que en glicerina o lípidos. Es relativamente inactivo cuando se incorpora en jabones.

Probablemente sea germicida por desnaturalizar proteínas. - Tiene acción tóxica notable, y por su penetrabilidad afecta incluso la piel intacta. Aplicado localmente produce una acción a nestésica despolarizante local.

Los usos del fenol como antiséptico son limitados y raramente justificados. En consultorios, las concentraciones usadas - son inadecuadas para el breve tiempo de contacto. Se usa a veces contra el prurito, ya sea en forma de loción fenolada de ca lamina, o como pomada o simple solución acuosa. Sin embargo, no debe aplicarse al cuerpo una solución acuosa de concentración - superior al 2 por 100. En caso necesario, puede usarse una solu ción que contiene 4 por 100 de fenol en glicerina densa.

Cresol.- El cresol que generalmente se expende es una mezcla de los tres isómeros del metil fenol. Es menos tóxico que el fe nol y tiene aproximadamente el triple de actividad.

El metracresilacetato, un derivado, se usa en el tratamiento de conductos radiculares.

Alcoholes.- La potencia germicida de los alcoholes alifáticos es variable.

Etanol: Es antimicrobiano de poca potencia pero eficacia moderada en concentraciones adecuadas. Es bactericida para todos los gérmenes patógenos corrientes, pero algunas especies poco frecuentes sobreviven y pueden desarrollarse en concentraciones por lo más óptimas de la substancia química. Es prácticamente inactivo contra esporas secas. La concentración óptima depende de la necesidad para usarla. No debe usarse para esterilización porque no es esporicida. Precipita las proteínas; aplicado brevemente a la piel no causa daño, pero es irritante si se deja largo tiempo. Cuando se aplica a heridas o superficies cruentas no sólo aumenta la lesión; forma un coágulo debajo del cual -- pueden proliferar ulteriormente las bacterias. En consecuencia, no se usa para desinfectar heridas abiertas.

Isopropanol.- En concentraciones que exceden de 70 por 100, el isopropanol es algo más germicida que el etanol o alcohol etílico, y es eficaz sin diluir. Causa vasodilatación debajo de la superficie donde se aplica, de modo que las punciones con aguja y las insisiones en el sitio de aplicación sangran más que al emplear etanol.

Aldehídos.- Varios aldehídos poseen actividad bactericida. En concentraciones bajas hay acción tóxica sobre las células, entre ellas, los microorganismos, aunque no se advierte efecto manifiesto patente sobre las proteínas; en concentraciones mayores precipitan las proteínas.

Como germicida, el formaldehído se usa en concentración del

2 al 8 por 100 para desinfectar objetos inanimados de la índole de instrumentos quirúrgicos y guantes. No se emplen como anti-séptico sobre la piel o mucosas.

Glutaraldehído.- Es mejor que el formaldehído como agente de esterilización. Es eficaz contra todos los microorganismos, entre ellos virus y esporas. Es menos irritante que el formaldehído para piel y ojos, aunque puede causar dermatosis por contacto. Se necesita un período de 10 horas para esterilizar esporas secas en forma de solución alcalina al 2 por 100 en isopropanol al 70 por 100. Una solución ácida que se ha puesto en el mercado mató esporas en 20 minutos y también resultó más estable. La solución alcalina y la ácida no dañan la mayoría de los instrumentos quirúrgicos.

#### Ácidos.-

Inorgánicos.- En ocasiones se usan como cauterizantes para esterilización inmediata de heridas peligrosamente infectadas. El más indicado, en estos casos, es el ác. nítrico, porque forma una escara dura y no penetra mucho en los tejidos.

El ácido crómico para extirpar verrugas puede emplearse en solución al 20 por 100, que es bastante destructora de los tejidos.

Ácido acético.- En concentraciones de 5 por 100 es bactericida para muchos microorganismos y bacteriostático en concentraciones más bajas. En soluciones al 1 por 100 se aplican algunas veces en apósitos quirúrgicos. También puede emplearse en el tratamiento de quemaduras. Es esparmatocida. Se usa también en duchas vaginales para tratar infecciones por Trichomonas, Candida y Haemophilus.

### Halógenos y compuestos halogenados.-

Yodo.- Es eficaz, económico y poco tóxico para los tejidos. El yodo elemento es mortal para la flora microscópica y los virus. Es potente y de acción rápida. En ausencia de materia orgánica, la mayoría de las bacterias mueren en un minuto en una solución de yodo al 1:20 000; se necesitan aproximadamente 15 minutos para matar esporas bacterianas con la misma solución, pero algunas esporas desecadas exigen horas, incluso con concentraciones mayores. La solución 1:200 000 no requiere más de 15 minutos para destruir todas las formas vegetativas de las bacterias. En la piel, la tintura al 1 por 100 mata el 90 por 100 de las bacterias en 1.5 minutos, y la tintura al 7 por 100 en 15 segundos. En contacto con materia orgánica, la eficacia inmediata disminuye algo. Pero en un período de 15 minutos a una hora la eficacia sólo disminuye moderadamente. Todos los preparados comerciales poseen yodo en gran exceso, de modo que la materia orgánica no perjudica la eficacia inmediata. Incluso la solución diluida al 0.1 por 100 tiene acciones bactericidas adecuadas en presencia de suero y restos tisulares. Aunque la penetración es limitada por formación de complejos con materia orgánica, la inestabilidad de los mismos permite el progreso lento de difusión debajo de la superficie.

La toxicidad local del yodo es muy baja comparada con la potencia germicida. La tintura de yodo causa escozor intenso aplicada a superficies cruentas, pero la solución de yodo produce poco escozor.

El uso principal de las soluciones de yodo elemental es la desinfección de la piel. En este aspecto, el yodo es seguramente superior a cualquier otro agente. La mejor forma de utilizar

lo es la tintura, porque el alcohol facilita la extensión y la penetración del antiséptico. El yodo puede usarse también en el tratamiento de heridas y abrasiones. Las soluciones acuosas son menos irritantes que la tintura en tejidos desnudos. Se recomienda la solución acuosa de 0.5 a 1 por 100 de yodo con yoduro para heridas y escoriaciones y la solución al 1 por 100 para los labios. Estas concentraciones se preparan fácilmente diluyendo con agua las soluciones oficiales. Para las mucosas, el preparado de elección es la solución de 2 por 100 de yodo en glicerina. Para el tratamiento de las infecciones cutáneas por bacterias y hongos, se emplea la tintura y la solución de yodo.

El yodo puede servir para purificar aguas contaminadas; la adición de 3 a 4 gotas de tintura de yodo por cada litro de agua destruye en 15 minutos no sólo las amibas, sino las bacterias sin dar al agua un sabor desagradable.

Cloro y cloróforos.- La aplicación extensa del cloro en medicina y cirugía comenzó en la Primera Guerra Mundial. Hoy se prefieren compuestos antisépticos más eficaces y menos irritantes, pero los compuestos del cloro se emplean todavía como agentes de saneamiento.

El cloro elemental tiene usos no médicos.

Soluciones de hipoclorito.- El preparado oficial es el hipoclorito sódico, que contiene 5 por 100 de  $\text{NaOCl}$ . Esta concentración es demasiado alta y se emplea para desinfección de cavidades en Operatoria Dental y de conductos radiculares. Estas soluciones no sólo son germicidas, sino que también disuelven tejidos necróticos. Tienen la desventaja de disolver también coágulos sanguíneos y de retardar la coagulación.

El oxiclorofeno es una mezcla de HOCl y sulfonato de alquino benceno; el oxiclorofeno sódico posee NaOCl, que es más estable. Además de su uso en antisepsia tópica, el oxiclorofeno, pero no la sal sódica, tiene aplicación especial como solución para lavado local durante la cirugía de neoplasias, para destruir las células viables desprendidas con el fin de impedir metástasis.

#### Agentes oxidantes.-

Peróxidos.- Peróxido de hidrógeno: es un compuesto muy inestable que se descompone fácilmente en oxígeno molecular y agua. El preparado oficial es la solución de peróxido de hidrógeno, que contiene 3 por 100 de peróxido de hidrógeno en agua. Al aplicar el preparado a los tejidos, hay rápida liberación de oxígeno, y la acción germicida es breve. Además, estas soluciones tienen poco poder de penetración y son germicidas relativamente débiles. El uso más generalizado del peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) es la desinfección de heridas. La efervescencia provocada por el oxígeno nascente ayuda mecánicamente a la remoción de los detritus tisulares en regiones inaccesibles. El medicamento es también eficaz en la angina de Vincent, indicado antes del advenimiento de los antibióticos espiroquetidas. El uso constante de la solución de peróxido de hidrógeno para lavados de boca, aún en solución diluida a la mitad, puede provocar hipertrofia de las papilas filiformes de la lengua (lengua pilosa), trastorno que desaparece al dejar los lavados. Es peligroso utilizar agua oxigenada en cavidades cerradas, sin salida para el oxígeno liberado.

El peróxido de cian se usó para tratar infecciones bucofarín

geas y heridas producidas por anserobios, microserófilos, inclu-  
so algunos aerobios, de la índole de estreptococo hemolítico. -

#### Metales pesados y sus sales.-

Los compuestos mercuriales empleados a principios de siglo -  
fueron los inorgánicos, y eran usados como astringentes, y Ro-  
berto Koch los consideraba como germicidas poderosos. Pero ha-  
cia final del siglo XIX, se demostró que los compuestos mercuri-  
ales eran sobre todo bacteriostáticos, hallazgo que ha sido -  
ampliamente confirmado, tanto para los compuestos mercuriales -  
inorgánicos como para los orgánicos, que fueron puestos ya en u-  
so en este siglo.

Los antisépticos mercuriales inhiben las enzimas sulfhídri-  
cas de la misma manera que las bacterianas. El tejido embriona-  
rio y los leucocitos son fácilmente lesionados, y por ello el -  
índice terapéutico de los mercuriales es bajo.

Los mercuriales son bacteriostáticos eficaces, y como tales -  
tienen muchas aplicaciones terapéuticas. En muchos preparados -  
mercuriales orgánicos, el vehículo contiene alcohol etílico o -  
bencílico, lo que contribuye a la acción germicida. Se ha com-  
probado con algunos preparados mercuriales que el vehículo solo  
es más activo que el vehículo mas el mercurial.

Los antisépticos mercuriales orgánicos considerados en con-  
junto son más bacteriostáticos, menos irritantes y menos tóxi-  
cos que los compuestos mercuriales inorgánicos.

El timerosal o merthiolate puede aplicarse directamente a --  
los tejidos. Sin embargo, tiene poca penetración y los tejidos -  
fijan el mercurio. Sirve para desinfectar numerosos instrumen-  
tos de cirugía y como antiséptico de la piel y mucosas.

Salas de cinc.- El óxido de cinc es un polvo blanco, fino in soluble en agua que se incorpora en polvos, pomadas y pastas. - Tiene acción astringente y antiséptica suave. El estearato de cinc y el oleato de cinc tienen acciones semejantes a las del óxido de cinc.

Agentes tensioactivos.- El uso más importante de estas substancias en medicina es como bactericidas.

El cloruro de benzalconio (cloruro de alquibencildimetilamnio) es muy soluble en agua, alcohol o acetona. Sus soluciones acuosas son ligeramente alcalinas.

Las substancias de actividad superficial son detergentes y - agentes de saneamiento. En medicina se emplean como antisépticos para aplicación a la piel, a los tejidos y a las mucosas, y como desinfectantes de material médico y quirúrgico.

Los otros preparados oficiales son el cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridino, cloruro de metilbencetonio. Todos estos son compuestos catiónicos.

Tienen las siguientes ventajas: en concentración eficaz, son poco irritantes para los tejidos, su acción se inicia rápidamente, mojan y penetran con facilidad los tejidos y poseen acción - detergente, queratolítica y emulsionante. Aunque su toxicidad - general es bastante baja, han ocurrido intoxicaciones por ingestión de estos compuestos. Entre sus desventajas: su actividad - es antagonizada por jabones, componentes tisulares y pus. Así mismo, cuando se aplican a la piel, tienden a formar una película la grasa debajo de la cual pueden quedar bacterias viables; la superficie interna de la película tiene potencia bactericida baja, en tanto que la superficie externa es muy bactericida.



Estos fármacos no matan las esporas. Su acción es bastante lenta en comparación con el yodo. Una solución al 0.1 por 100 de cloruro de benzalconio aplicada a la piel humana necesita unos siete minutos para disminuir la población bacteriana en un simple 50 por 100. Los agentes catiónicos de acción tópica presentan acción tópica con la queratina y causan daño epidérmico, aunque este aspecto es menor excepto durante el uso continuado. Por último, los fármacos de este grupo a veces causan respuestas alérgicas con el uso crónico. En términos generales, las desventajas exceden, con mucho, a las ventajas. Considerando que hay agentes mejores, parece poco lógico utilizar como anti-sépticos agentes catiónicos de acción tópica.

El cloruro de benzalconio se emplea en varias concentraciones. Para desinfección preoperatoria de la piel intacta, para tratamiento de lesiones superficiales o infecciones micóticas se recomienda la tintura al 1:1 000. Para desinfección preoperatoria de mucosas y piel denudadas se usan soluciones acuosas del 1:10 000 al 1:2 000. Los demás agentes catiónicos se emplean esencialmente en las mismas concentraciones.

#### Colorantes.-

Violeta de genciana.- (violeta cristal, cloruro de hexametilrossalinina), es un colorante de trimetiltetano. Es bacteriostático y bactericida para gérmenes grampositivos y para muchos hongos.

La solución de violeta de genciana posee 1. por 100 del fármaco en 10 por 100 de etanol, y la crema de violeta de genciana posee 1.35 por 100 en una base absorbible. Se ha empleado para

infecciones piógenas superficiales, impétigo, infección de Vincent y lesiones crónicas e irritantes al igual que dermatitis - de esta índole. A veces se emplea aún para tratar micosis. Para aplicación directa a los tejidos, se emplea en concentración de 0.02 a 1 por 100. Puede emplearse para heridas infectadas, mucosas y superficies serosas. El contacto de violeta de genciana - con tejido de granulación puede originar tatuaje de la piel, y el colorante no debe aplicarse a lesiones ulcerosas o ulceradas de la cara.

## CAPITULO 6 ANESTESICOS LOCALES

Los anestésicos locales son fármacos que bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican en el tejido nervioso en concentración adecuada. La gran ventaja práctica de los anestésicos locales es que su acción es reversible; su uso es seguido de recuperación completa de la función nerviosa sin que queden huellas de lesión estructural de las fibras o neuronas.

Dado que los mecanismos iónicos de la excitabilidad son semejantes en nervio y músculo, es comprensible que estos agentes puedan tener acción destacada sobre todas las clases de tejido muscular.

Los anestésicos locales impiden la generación y conducción del impulso nervioso. El sitio principal donde actúan es la membrana celular, y al parecer ejercen poca acción de importancia fisiológica en el axoplasma. Los efectos axoplásmicos que ocurren pudieran ser secundarios a la acción sobre las membranas.

Los anestésicos locales en forma de base libre son poco solubles y son inestables en solución. Por eso suelen expenderse en sales hidrosolubles, generalmente clorhidratos. Como los anestésicos locales son bases débiles, estas soluciones son muy ácidas, condición que por fortuna aumenta la estabilidad del anestésico local y también de la sustancia vasoconstrictora con la que se asocia.

La duración del efecto del anestésico local es proporcional al tiempo en que el anestésico se halla en contacto con el tejido nervioso.

Braun, en 1903, demostró que al añadir adrenalina a las solu

ciones anestésicas locales aumenta notablemente el tiempo de su acción y ésta se intensifica. En la práctica general, la inyección de un anestésico local suele contener además de adrenalina (de una parte en 50 00), noradrenalina (una parte en 100 000), o un congénere sintético adecuado, por ejemplo, fenilefrina. En general, la concentración del vasoconstrictor debe mantenerse a una concentración mínima eficaz. La adrenalina desempeña un papel doble, y no sólo localiza al anestésico en el sitio deseado sino también permite regular la rapidez con que se destruye en el organismo, porque mantiene el ritmo con que se absorbe el anestésico hacia la circulación; esto disminuye la toxicidad general.

Algunos de los vasoconstrictores se absorben por vía general, quizá en grado excesivo, y a veces dan origen a reacciones indeseables, como inquietud, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones y dolor precordial. Ello puede evitarse valiéndose de agonistas adrenérgicos puros de tipo alfa. Pueden también retardar la cicatrización de la herida y producir edema tisular o necrosis. Por estas razones ha tratado de utilizarse vasopresina. La vasopresina sintética de que hoy se dispone produce vasoconstricción sin aumentar el metabolismo del tejido, y causa menos lesión tisular local.

Los anestésicos locales mismos pueden inhibir la motilidad celular y tornar más lenta la cicatrización de heridas.

Además de bloquear la conducción en los axones del sistema nervioso periférico, los anestésicos locales obstaculizan la función de todos los órganos en los que hay conducción o transmisión de impulsos, y produce así efectos importantes en el sig

tema nervioso central, los ganglios autónomos, las uniones mio-neurales y todos los tipos de fibras musculares.

Después de absorbidos, todos los anestésicos locales nitrogenados producen estimulación del sistema nervioso central y causan inquietud y temblor que adquieren a veces las características de convulsiones clónicas. En general, los anestésicos más potentes son los que producen convulsiones con más facilidad. En consecuencia, las modificaciones del sistema nervioso central pueden predecirse fundándose en el anestésico local que se trata y en la concentración sanguínea lograda. La estimulación central es seguida de depresión, y la muerte suele deberse a paro respiratorio.

El rasgo esencial del tratamiento de las últimas etapas de intoxicación con estas sustancias es el mantenimiento de la respiración.

Los anestésicos actúan sobre el aparato cardiovascular. El sitio de acción principal es el miocardio, en el que disminuyen la excitabilidad eléctrica, la velocidad de conducción y la fuerza de contracción. Además producen dilatación arteriolar.

Los efectos cardiovasculares suelen observarse sólo con grandes concentraciones generales; sin embargo, en raros casos, las pequeñas cantidades del anestésico que se emplean para simple anestesia por infiltración producen colapso vascular y muerte. Se desconoce el mecanismo exacto, pero probablemente se debe a paro cardíaco por acción en el marcapaso o a la iniciación súbita de fibrilación ventricular. Esta reacción suele o puede seguir a administración accidental intravascular del agente.

Algunas personas tienen hipersensibilidad a los anestésicos.

locales que se manifiesta por dermatitis alérgica, ataque anafilático o reacción anafiláctica mortal. La hipersensibilidad es mayor con los anestésicos locales estéricos, y a menudo se extiende a todos los compuestos químicos afines. Los compuestos del tipo amídico carecen, en esencia, de este problema, y a veces es posible emplear un compuesto de esta índole para evitar especificidad de grupo. A veces se emplean algunos antihistamínicos como anestésicos locales para individuos que se han tornado sensibles a los agentes corrientes. Se supone que estos agentes -- tienen los caracteres estructurales generales necesarios para actividad anestésica local sin compartir los determinantes antigénicos específicos de los fármacos corrientes.

El destino metabólico de los anestésicos locales es de mucha importancia práctica, pues su toxicidad depende en gran parte - del equilibrio entre la rapidez con que se absorben y la rapidez con que se destruyen en el organismo.

La mayoría de los anestésicos locales corrientes son ésteres y su toxicidad suele perderse por hidrólisis, que en la mayoría de los animales ocurre en el hígado y en el plasma. Brodie y colaboradores (1948) han demostrado que, en el hombre, la hidrólisis de la procaína ocurre principalmente en el plasma, y sólo - en pequeña proporción en el hígado.

El metabolismo de los anestésicos locales es más complejo. - La lidocaína es degradada por microsomas hepáticos. Probablemente sean semejantes los caracteres metabólicos de la mepivacaína y la prilocaína.

Los anestésicos que se destruyen lentamente por el hígado se eliminan en pequeña proporción por la orina.

PROCAINA.- La procaína fue sintetizada por Einhorn en 1905 y se introdujo en la práctica médica con el nombre de Novocaína. Es uno de los anestésicos locales que más se usa.

La procaína y muchos anestésicos locales se hidrolizan en el organismo para producir ácido paraaminobenzoico, que inhibe la acción de las sulfonamidas.

Se absorbe con rapidez al administrarse por vía parenteral, y desaparece pronto del sitio donde se ha inyectado. Después de la absorción experimenta rápidamente hidrólisis, principalmente en la circulación. Los productos de la hidrólisis enzimática de la procaína son el ácido paraaminobenzoico y el dietilaminoetanol. El primero se excreta por la orina en proporción aproximada de 80 por 100, inalterado o conjugado. Del dietilaminoetanol sólo se recupera 30 por 100 en la orina. El resto es catabolizado.

Hay frecuencia alta de alergia a la procaína, y los individuos hipersensibles también suelen reaccionar a compuestos estructuralmente semejantes, como la tetracaína.

La procaína puede causar toda la gama de efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central y aparato cardiovascular.

Los preparados del mercado tienen las siguientes presentaciones: ampollitas de solución al 0.5, 1, 2 ó 10 por 100 con adrenalina o sin ella, o solución al 1 ó 2 por 100 con adrenalina en concentración de 1:50 000 a 1:100 000, para infiltración y bloqueo nervioso.

Las soluciones de procaína se usan para obtener anestesia por infiltración (0.25 a 0.5 por 100), para bloqueo de nervios (1 ó 2 por 100) y para anestesia raquídea la dosis varía según

la técnica que se emplee.

La procaína no es un anestésico local eficaz para emplearse tópicamente en las mucosas. Cuando se usa, es necesario aplicar una concentración de 10 a 20 por 100 para obtener una buena anestesia.

**LIDOCAÍNA.**- La lidocaína fué introducida en 1948; también es de los anestésicos locales más usados.

Produce anestesia más rápida, intensa y duradera que una concentración igual de procaína. A diferencia de la procaína, es una aminoetilamida. En consecuencia es el agente de elección en individuos hipersensibles a la procaína y a otros anestésicos locales de tipo éster.

La lidocaína se absorbe con relativa rapidez después de la administración parenteral y por el aparato digestivo. Aunque es eficaz cuando se utiliza sin vasoconstrictor alguno, en presencia de epinefrina la toxicidad y la absorción disminuyen y aumenta la duración de la acción. Se metaboliza en el hígado, convirtiéndose en monoetilglicina y xilidida. Este último compuesto conserva actividad anestésica local y tóxica importante. En el ser humano, aproximadamente 75 por 100 de la xilidida se excreta por la orina como metabolito ulterior.

La lidocaína tiene aproximadamente la misma toxicidad que la procaína cuando se administra por vía subcutánea en solución al 0.5 por 100. Al inyectar soluciones más concentradas (2 por 100) la lidocaína es más tóxica que la procaína. No es irritante y es muy estable.

En animales experimentales, la lidocaína suele producir muerte por fibrilación ventricular o paro cardíaco; por otra parte,



la procaína suele deprimir la respiración y no la circulación. Un efecto secundario notable de la lidocaína es la somnolencia. También hay frecuencia alta de vahídos, que pueden ser causados por los metabolitos y no por la lidocaína misma.

El clorhidrato de lidocaína es un polvo blanco y cristalino, muy soluble en agua y alcohol.

Los preparados comerciales (0.5 a 4 por 100), que se obtienen en ampolletas, frascos ampulas o jeringas preparadas, con adrenalina o sin ella (1:100 000 a 1:200 000), son adecuados para infiltración (0.5 por 100), bloqueo (1 a 2 por 100) y anestesia tópica de las mucosas (1 a 2 por 100). También se dispone de pomada de lidocaína (2.5 a 5 por 100), jalea de clorhidrato de lidocaína (2 por 100), y aerosol de lidocaína (100 mg/1 g).

**CLORHIDRATO DE MEPIVICAÍNA.**- Es un anestésico local de tipo amidas introducido recientemente en la medicina. Sus propiedades farmacológicas son semejantes a la lidocaína, a la que se parece por su estructura química. Su acción tiene un comienzo más rápido y dura un poco más que la lidocaína. Se ha empleado para anestesia por infiltración, anestesia regional por bloqueo nervioso y anestesia raquídea. Se expende en soluciones inyectables (1, 1.5, 2 y 3 por 100) sin levonordefrina y (2 por 100) con ella.

**CLORHIDRATO DE PRILOCAÍNA.**- Es un anestésico local de tipo amida. Sus propiedades farmacológicas son semejantes a la lidocaína. El comienzo y la duración de este anestésico son más duraderos que la lidocaína. También puede producir somnolencia. Un efecto tóxico singular es la metahemoglobinemia. Se ha em---

pleado en anestesia por infiltración, anestesia regional por -- bloqueo y anestesia raquídea.

Se expende en soluciones de 1, 2, 3, 4 por 100 para inyecciones.

#### ANESTÉSICOS POCO SOLUBLES.-

Se absorben lentamente y no son tóxicos. Pueden aplicarse -- perfectamente en las heridas y superficies ulceradas, en las -- que permanecen bastante tiempo, lo cual explica su acción anestésica sostenida. Son ésteres del ácido paraaminobenzoico. Los miembros más importantes de este grupo son: la benzoína, el aminobenzoato de butilo y el ortoformo. Son polvos cristalinos, blancos e insolubles.

Pueden aplicarse como polvos de expolvoreo, mezclados o no -- con talco estéril. So solubles en aceite y se preparan en solución oleosa, pomadas y supositorios.

Algunas sales del grupo amino terciario de los anestésicos -- locales son muy poco solubles. El yohidrato de tetracaina, por ejemplo, es insoluble y puede producir anestesia durante 45 horas cuando se expolvorea en una herida quirúrgica.

## CAPITULO 7 ANALGESICOS

En este capítulo haremos mención de los salicilatos y agentes con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias semejantes.

SALICILATOS.- La aspirina, o ác. acetilsalicílico (asa), es el analgésico, antipirético y antiinflamatorio más ampliamente empleado. Es el prototipo de los salicilatos y de otros fármacos con efectos semejantes, y es el estándar de referencia para comparar y valorar estos agentes.

Las clases de dolor susceptibles a alivio por salicilatos son los poco intensos, de origen circunscrito o difuso; particularmente susceptibles son cefalalgia, mialgia, artralgia y otros dolores que nacen en estructuras tegumentarias y no en las víceras. Los salicilatos tienen efecto máximo inferior que los narcóticos analgésicos y, en consecuencia, se utilizan solo para dolor de intensidad escasa a moderada. Los salicilatos se usan más ampliamente para analgesia que cualquier otra clase de medicamentos. Tienen la ventaja que el uso crónico no origina tolerancia ni adicción, y que la toxicidad es menor que la de analgésicos más potentes.

Los salicilatos alivian el dolor por efecto periférico y sobre el sistema nervioso central. El alivio del dolor resulta de la modificación de la causa del mismo en el sitio de origen, que a menudo presenta inflamación. Los salicilatos, al inhibir la síntesis de prostaglandinas que ocurre en los tejidos inflamados, impiden la sensibilidad de los receptores de dolor a estímulos mecánicos o a sustancias químicas, de la índole de bra

dicinina, que al parecer participa como mediador en la respuesta dolorosa.

Se han descrito efectos directos de los salicilatos sobre el SNC que hacen pensar en sitio hipotalámico de la acción analgésica al igual que la antipirética. Ello se apoya sobre el hecho que los analgésicos no causan trastornos mentales, hipnosis ni cambios en las modalidades de la sensación excepto el dolor. El dolor patológico es más susceptible al alivio con salicilatos -- que el dolor producido experimentalmente. La aspirina tiene aproximadamente una décima parte de potencia de 1 mg de codeína.

Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal; el efecto antipirético suele ser rápido y eficaz en pacientes febriles pero rara vez es demostrable cuando la temperatura es normal. - La regulación de la temperatura corporal exige balance delicado entre la producción y la pérdida de calor.

El sistema nervioso central, especialmente los núcleos hipotalámicos, tiene papel indispensable en la regulación de los mecanismos periféricos que participan en la producción y pérdida del calor corporal. El hipotálamo regula el punto fijo en el cual se mantiene la temperatura corporal. En la fiebre, aún persiste el balance entre la producción y pérdida de calor, excepto que el punto fijo está en nivel más alto. Los salicilatos actúan para volver a fijar el termostato para la temperatura normal. No se inhibe la producción de calor, pero aumenta la disipación calórica por aumento del riego sanguíneo periférico y la sudación.

Con dosis altas, el salicilato tiene efectos tóxicos en el SNC, que consiste en estimulación seguida de depresión. Puede -

haber confusión, mareo, zumbido de oídos, sordera a los tonos - altos, delirio, psicosis, estupor y coma.

Los salicilatos estimulan la respiración por modo directo e indirecto. Varios investigadores han demostrado que las dosis terapéuticas totales de los salicilatos aumentan el consumo de oxígeno y la producción de  $CO_2$  en los animales para experimento y en el hombre. El aumento de la producción de  $CO_2$  estimula la respiración.

Los salicilatos en dosis terapéuticas corrientes no tienen acción directa importante en el aparato cardiovascular. En gran des dosis dilatan los vasos periféricos por acción directa sobre las fibras musculares lisas. En cantidades tóxicas deprimen la circulación directamente y por parálisis vasomotora central.

La ingestión de salicilatos puede producir malestar gástrico náuseas y vómitos. El salicilato puede causar úlcera gástrica y aún hemorragia en los animales de experimentación y en el hombre. Con dosis altas de salicilatos se han registrado casos de exacerbación de síntomas de úlcera péptica (pirosis y dispepsia), hemorragia gastrointestinal y gastritis erosiva, efectos que -- con dosis bajas pueden ocurrir, aunque raramente como reacción de hipersensibilidad. La hemorragia gástrica producida por salicilatos es indolora y a menudo se manifiesta por pérdida de sangre por las heces y puede originar anemia por deficiencia de hierro. En la mayor parte de los casos, la pérdida sanguínea no es de importancia.

Aún el tratamiento masivo con salicilatos no parece causar lesión en el parénquima hepático, según se manifiesta en las pruebas corrientes de funcionamiento de hígado. Los salicilatos

aumentan el volúmen de bilis que se excreta, pero disminuyen la excreción total de colato. En la intoxicación grave por salicilatos puede ocurrir infiltración grasa del hígado y riñones.

La administración de salicilatos no modifica por lo regular el número de eritrocitos ni leucocitos, valor hematócrito o concentración de hemoglobina, ni produce metahemoglobinemia. La concentración plasmática de hierro disminuye notablemente, y el tiempo de supervivencia eritrocítico se acorta por dosis de 3 a 4 g al día. La aspirina se incluye entre los fármacos que pueden causar grado benigno de hemólisis en individuos con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

La ingestión de salicilatos por individuos causa alargamiento neto del tiempo de sangría que no depende de hipoprotrombinemia y puede ocurrir por la dosis pequeña de 0.3 g; por ejemplo, una dosis de 0.65 g de aspirina aproximadamente duplica el tiempo medio de sangría de sujetos normales durante un período de cuatro a siete días.

No debe administrarse aspirina a pacientes de daño hepático grave, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K y hemofilia, porque la inhibición de la hemostasia por plaquetas puede producir hemorragia. Así mismo, la terapéutica con aspirina debe suspenderse por lo menos una semana antes de efectuar cirugía. Además, deberá tenerse cuidado al usar aspirina durante tratamiento a largo plazo con agentes anticoagulantes por vía bucal, a causa de la posible pérdida de sangre por la mucosa gástrica.

En forma directa o indirecta, los salicilatos influyen en la

función de varios sistemas endócrinos; tales efectos son en parte la causa de algunos efectos metabólicos y efectos farmacológicos de la substancia.

Dosis cercanas a la mortal para el embrión y muy tóxicas para la madre, tienen efecto teratógeno en los animales de experimentación durante las primeras fases del desarrollo. Pero no hay prueba de que los salicilatos en dosis terapéuticas causen daño al feto humano y su uso no está contraindicado en las embarazadas. Sin embargo, el tratamiento crónico con grandes dosis de salicilatos a causa de artritis reumatoide en las embarazadas aumenta la duración de la gestación y la frecuencia de la postmadurez, y alarga el parto espontáneo, posiblemente por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

El ácido salicílico es muy irritante para la piel y mucosas y destruye células epiteliales. La acción queratolítica del ácido libre se aprovecha para tratamiento local de verrugas, callos, micosis y algunas clases de dermatitis eccematosa. Las células experimentan tumefacción, ablandamiento y descamación. Las sales del ácido salicílico son inocuas para la piel íntegra; sin embargo, en caso de liberar ácido salicílico en el estómago, puede haber irritación de la mucosa gástrica.

Los salicilatos se absorben con rapidez en el estómago y en la parte superior del intestino delgado. En menos de 30 minutos de ingerir una dosis, hay buena concentración en la sangre y alcanza su máximo a las dos horas; después disminuye gradualmente.

Después de absorberse, el salicilato se distribuye rápidamente en todos los tejidos y en la mayor parte de los líquidos ex-

tracelulares, principalmente por procesos de difusión pasiva - que dependen del pH. Por ejemplo, se lo encuentra en el líquido cefalorraquídeo, sinovial y peritoneal, en la saliva y en la leche. La sustancia cruza fácilmente la barrera placentaria. No se secreta en el jugo gástrico. Sólo indicios de salicilato aparecen en el sudor, la bilis y las heces.

Los metabolitos de la sustancia se eliminan por la orina; - los conjugados y el ác. gentísico se han identificado también - en el plasma, el hígado y algunos otros tejidos. La concentración de metabolitos en el plasma es muy baja (rara vez pasa de 1 por 100).

Los salicilatos se excretan principalmente por el riñón y en cantidades ínfimas por la saliva y otras vías. Casi toda la cantidad administrada aparece en la orina como salicilato libre y otros cuatro metabolitos, las cantidades relativas de los cuales varía según el estado de salud o enfermedad, con la dosis y con el pH de la orina.

La semivida plasmática de la orina es de aproximadamente 20 minutos; la del salicilato de 3 a 6 horas con dosis bajas y de 15 a 30 horas con dosis altas.

Los dos preparados de salicilato que más se utilizan son el salicilato de sodio y la aspirina.

El salicilato de sodio es un polvo hidrosoluble blanco, de sabor salino y dulce. Se expende en tabletas que poseen 300 ó 600 mg del fármaco.

La aspirina es un polvo blanco poco soluble en agua. Se expende en forma de tabletas en dosis que varían de 65 a 650 mg., cápsulas (300 mg) y supositorios que contienen de 65 a 1.300 mg.



La vía de administración es casi siempre la bucal. Raramente tiene ventajas la parenteral y raras veces se necesita. Los salicilatos se usan más en tabletas o cápsulas con un vaso completo de agua para disminuir la irritación gástrica. La aspirina es poco soluble, tiene muchas incompatibilidades químicas y se debe prescribir sólo en forma sólida y seca.

Los preparados de liberación cronometrada tienen poca utilidad, porque la semivida de eliminación del salicilato es larga. La absorción de tabletas con capa entérica es a veces incompleta.

El envenenamiento con salicilatos puede causar la muerte y no conviene considerar estas sustancias como inocuo remedio casero. El vulgo y los médicos subestiman la toxicidad de los salicilatos. Otra causa más de la toxicidad con salicilatos es la hipersensibilidad. La insuficiencia renal o hepática y la hipoprotrombinemia u otro trastorno hemorrágico aumentan la posibilidad de un envenenamiento por salicilato. Los niños con fiebre y deshidratación están predispuestos a la intoxicación aunque la dosis administrada de salicilato sea relativamente baja.

FENILBUTAZONA.- Es antiinflamatorio eficaz, pero la toxicidad impide el tratamiento a largo plazo. Los efectos antiinflamatorios de la fenilbutazona son semejantes a los del salicilato, pero difieren mucho los efectos tóxicos de ambas sustancias. Al igual que la aminopirina, la fenilbutazona puede causar agranulocitosis. Se desconoce el mecanismo del efecto antiinflamatorio de la fenilbutazona.

La fenilbutazona se absorbe rápida y completamente en el aparato gastrointestinal, y se alcanza concentración plasmática -- máxima en dos horas. La semivida plasmática de la fenilbutazona es de 50 a 100 horas.

Su efecto antipirético se ha estudiado poco en el ser humano. Para el dolor de origen no reumático, la eficacia analgésica es menor que la de los salicilatos. A causa de su toxicidad, la fenilbutazona no debe emplearse como analgésico o antipirético con fines generales.

Otros agentes antiinflamatorios, sustancias anticoagulantes bucales, hipoglucemiantes bucales, sulfonamidas y varios fármacos pueden experimentar desplazamiento de conjugación a proteínas plasmáticas por la fenilbutazona. El resultado neto pudiera ser aumento de los efectos farmacológicos o de los tóxicos del fármaco desplazado, según el fármaco y su posición después del desplazamiento.

Muchos pacientes toleran mal la fenilbutazona. En 10 a 45 - por 100 de ellos se observan efectos indeseables.

Los efectos aviesos más frecuentes son náuseas, vómito, molestias epigástricas y erupción cutánea. También se han observado diarrea, vértigo, insomnio, euforia, nerviosismo, hematuria (favorecida por la administración simultánea de anticoagulantes) y visión borrosa. Ocurren retención de agua, electrolitos y edema.

Formas más graves de intoxicación son úlcera péptica (o su reactivación) con hemorragia y perforación, reacciones de hipersensibilidad del tipo enfermedad del suero, estomatitis ulcerativa, hepatitis, nefritis, anemia aplásica, leucopenia, agranulo-

locitosis y trombocitopenia. Varias defunciones han ocurrido -- principalmente por anemia aplásica y agranulocitopenia.

La fenilbutazona es un polvo blanco de sabor algo amargo. Se expende en tabletas de 100 mg para administración bucal. La dosis es variable, pero generalmente bastan de 400 a 600 mg diarios para lograr efectos terapéuticos máximos. Dosis mayores no tienen gran eficacia, sólo aumentan la toxicidad. Deben tomarse con las comidas para disminuir la irritación gástrica.

La fenilbutazona se utiliza para tratar la gota aguda y la artritis reumatoide y trastornos afines. Las exacerbaciones de estos estados reaccionan particularmente bien al fármaco, y su empleo debe reservarse para estas crisis.

La fenilbutazona deberá emplearse únicamente después de que han fracasado otros fármacos, y en estas circunstancias únicamente tomando en cuenta los peligros que entraña en comparación con los beneficios para el paciente.

OXIFENBUTAZONA.-- Es análogo hidroxilado de la fenilbutazona, y uno de los metabolitos mayores del fármaco original. Tiene el mismo espectro de actividad, usos terapéuticos, interacciones y toxicidad que la fenilbutazona, y comparte por igual indicaciones y contraindicaciones y peligros para uso clínico.

La oxifenbutazona se expende en tabletas de 100 mg, debe administrarse en tres o cuatro tomas después de los alimentos para disminuir la irritación gástrica. Las dosis de oxifenbutazona son semejantes a las de la fenilbutazona.

INDOMETACINA.-- La indometacina fue producto de la busca en -

el laboratorio de fármacos con propiedades antiinflamatorias. - Se introdujo en 1963 para tratar artritis reumatoide y trastornos afines. Es agente antiinflamatorio eficaz, pero la toxicidad de este compuesto suele limitar su empleo.

En pacientes con dolor posoperatorio o postraumático agudo - benigno a moderado, dosis de 50 mg de indometacina brindan alivio aproximadamente equivalente al de 600 mg de aspirina. Sin embargo, por su potencial toxicidad, la indometacina no se aconseja como analgésico antipirético general.

La indometacina se absorbe rápida y casi completamente en el aparato gastrointestinal después de la ingestión. Se alcanza -- concentración plasmática máxima en término de tres horas en el sujeto en ayunas, pero puede ser algo más tardía cuando el fármaco se administra después de los alimentos.

Alrededor de 35 por 100 de los pacientes que reciben dosis terapéuticas de indometacina experimentan síntomas perjudiciales, y aproximadamente 20 por 100 deben suspender el fármaco. - La mayor parte de los efectos secundarios guardan relación con la dosis.

Los trastornos y complicaciones gastrointestinales son anorexia, náuseas, dolor abdominal y úlcera péptica, a veces con hemorragia y perforación. Se han registrado casos de pancreatitis aguda. Puede producirse diarrea, a veces con lesiones ulcerosas del intestino. Las lesiones hepáticas son raras.

En el SNC el efecto más frecuente es la fuerte cefalalgia frontal que sienten 25 por 100 de los individuos que toman el fármaco por mucho tiempo. Son frecuentes el vahido, vértigo, a-

tolondramiento y confusión mental. Se han registrado grave depresión, psicosis, alucinaciones y suicidios. También han ocurrido opacidad corneal, alteraciones del campo visual y palidez de la pupila óptica.

Las reacciones de hematopoyesis son neutropenia y (raramente) anemia aplásica. Han ocurrido muerte de niños causadas por sepsis sobreagudas, probablemente debida a activación de una infección latente. Reacciones de hipersensibilidad se manifiestan -- por exantemas, prurito, urticaria, y de mayor entidad, ataques agudos de asma. Los pacientes alérgicos a la aspirina pueden presentar reacción cruzada con la indometacina.

La indometacina no debe darse a mujeres embarazadas ni a los niños, ni a personas que trabajan con máquinas, ni a pacientes con trastornos psiquiátricos, epilepsia o parkinsonismo. Está contraindicada en pacientes con deficiencia renal o lesiones ulceradas de estómago o intestino.

La indometacina se expende para uso bucal: las cápsulas oficiales poseen 25 ó 50 mg del fármaco.

Se han usado supositorios de indometacina pero el efecto terapéutico no es constante.

AC. MEFEMANICO. - Es derivado del ác. antranílico, el análogo aminado del ác. salicílico.

El ác. mefemánico en las dosis recomendadas de 250 ó 500 mg, brinda en el ser humano analgesia semejante a la producida por aspirina. Sin embargo, la diarrea es frecuente y a menudo intensa, y se ha informado de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Puede haber exacerbaciones de asma, anemia hemolítica auto

inmunitaria, albuminuria y algo de aumento de nitrógeno ureico sanguíneo. También se ha informado de agranulocitosis, púrpura trombocitopénica, anemia megaloblástica y pancitopenia. Otros efectos perjudiciales incluyen somnolencia, náuseas, vómitos, nerviosismo y cefalalgia. El fármaco aumenta el efecto de los anticoagulantes por vía bucal.

Considerando que no es mejor que los analgésicos establecidos y puede causar efecto tóxico grave, no se aconseja usar ácido mefenámico. Si se emplea, la administración no debe exceder de siete días. En caso de ocurrir diarrea, el medicamento debe suspenderse y ya no se reanuda. No debe emplearse en niños ni en mujeres en edad fértil.

#### DERIVADOS DEL PARAAMINOFENOL: ACETAMINOFENO Y FENACETINA.

El acetaminofeno y la fenacetina son alternativas eficaces de la aspirina por sus empleos analgésicos y antisépticos. El acetaminofeno tiene toxicidad global algo menor y se prefiere sobre la fenacetina. El acetaminofeno se tolera adecuadamente y carece de muchos de los efectos perjudiciales de la aspirina. Sin embargo, en sobredosis agudas, el acetaminofeno puede causar necrosis hepática mortal.

El acetaminofeno y la fenacetina tienen acción antiinflamatoria débil.

Al igual que los salicilatos, el acetaminofeno y la fenacetina alivian el dolor moderado, como el que suele ocurrir en la cefalalgia y la dismenorrea, y en muchos trastornos musculares, articulares y de nervios periféricos. No alivian el dolor intenso o el que nace de espasmo de músculo liso en vísceras huecas.

Al igual que los salicilatos, así mismo, el acetaminofeno y la fenacetina disminuyen la fiebre por efecto directo sobre el centro termorregulador, que aumenta la disipación del calor corporal.

Se afirma que la fenacetina causa relajación, somnolencia, euforia, estímulo y aumento de la eficiencia. Se supone que estos efectos contribuyen al riesgo de abuso.

Dosis terapéuticas únicas o repetidas de fenacetina o acetaminofeno son inocuas para los aparatos cardiovascular y respiratorio. Ningún fármaco produce la irritación, la erosión o la hemorragia gástricas que puede ocurrir con los salicilatos, ni tienen efecto sobre las plaquetas o la excreción de ácido úrico. El acetaminofeno, al igual que la vasopresina, aumenta el transporte de agua hacia la vejiga del sapo, y se ha usado en pacientes de diabetes insípida con algo de buen éxito.

El acetaminofeno y la fenacetina experimentan metabolismo, principalmente por las enzimas microsómicas hepáticas.

El acetaminofeno se absorbe rápidamente y casi por completo en el tubo digestivo. La concentración plasmática alcanza el máximo en 30 a 60 minutos. Se distribuye de manera relativamente uniforme en la mayor parte de los líquidos corporales. Alrededor de 3 por 100 se excreta sin modificaciones por la orina, y 80 por 100 por la orina después de conjugarse en el hígado.

En el individuo normal, 75 a 80 por 100 de la fenacetina administrada experimenta metabolismo rápidamente en acetaminofeno. La concentración plasmática máxima de fenacetina sin modificar suele ocurrir en aproximadamente una hora, y la del acetaminofeno

no derivado en una a dos horas. Sin embargo, la absorción intestinal de fenacetina es modificada mucho por el tamaño de partículas de fármaco administrado, y la concentración plasmática de fenacetina y acetaminofeno varía, en consecuencia.

Con dosis corrientes de acetaminofeno y fenacetina no se observa la inducción de enzimas microsómicas hepáticas por estos fármacos.

En las dosis terapéuticas aconsejadas, estos fármacos suelen tolerarse adecuadamente. De cuando en cuando ocurren erupciones dérmicas y otras reacciones alérgicas. La lesión puede ser eritematosa o urticárica, pero a veces es más grave y se acompaña de fiebre medicamentosa y lesiones de la mucosa. Los pacientes sensibles a los salicilatos no presentan reacciones cruzadas a los paraaminofenoles. En algunos casos, el uso de acetaminofeno ha guardado relación con neutropenia, pancitopenia y leucopenia; se necesitan más datos acerca de esta relación.

El efecto perjudicial más grave de la sobredosis aguda de acetaminofeno y fenacetina es la necrosis hepática que depende de la dosis y puede ser mortal. En ocasiones también ocurren necrosis tubular renal y coma hipoglucémico. La fenacetina puede causar metahemoglobinemia y no se le han atribuido reacciones hemolíticas, pero ha causado trombocitopenia.

En el adulto puede ocurrir efecto tóxico hepático después de ingerir una dosis de 10 u 15 g (200 a 250 mg/Kg) de acetaminofeno; la dosis de 25 g ó mas es potencialmente mortal.

El acetaminofeno (paracetamol; N-acetil-p-aminofenol) se expende con muchos nombres comerciales. Los preparados oficiales



incluyen tabletas (120 y 325 mg), y elixir y jarabe (120mg/5 ml) también se dispone en solución (60 mg/0.6 ml).

La dosis bucal corriente es de 325 a 650 mg cada cuatro horas para adultos y niños mayorcitos. La dosis diaria total no debe exceder de 2.6 g; para niños de corta edad la dosis única es de 120 mg, según la edad y peso. La dosis total diaria no debe exceder de 1.2 g; el acetaminofeno no debe administrarse durante más de 10 días o a niños de corta edad, excepto por receta del facultativo.

El acetaminofeno o la fenacetina son substitutos de las aspirina para su uso analgésico o antipirético en pacientes alérgicos a la aspirina o cuando esta última está contraindicada, como en sujetos con gota o úlcera péptica. El acetaminofeno tiene toxicidad global algo menor y es mejor que la fenacetina. Una ventaja menor adicional del acetaminofeno es que se expende en forma líquida para ingestión.

Para cefalea, desminorrea, artralgia, mialgia y padecimientos semejantes, puede darse una dosis terapéutica cada tres o cuatro horas. La automedicación por varios días no es aconsejable. Si las dosis corrientes son ineficaces, no dan alivio dosis mayores.

#### DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA: ANTIPIRINA Y AMINOPIRINA

La antipirina (fenazona) y la aminopirina (amidopirina o piramidón) se introdujeron en medicina a finales del siglo XIX como antipiréticos, y posteriormente se usaron de manera amplia como analgésicos y antiinflamatorios; sin embargo, el uso clínico de la aminopirina se vió muy limitado al reconocerse la posible toxicidad mortal sobre la médula ósea, y también ha perdido

favor la antipirina. Los dos fármacos han desaparecido prácticamente de la escena terapéutica en los Estados Unidos, pero la antipirina aún se emplea en algunos países, por lo regular en mezclas analgésicas. Diversos derivados relacionados de la pirazolona han gozado de boga esporádica. La fenilbutazona, congénere de esta índole, tiene utilidad limitada como antiinflamatorio.

En animales y humanos los derivados de la pirazolona tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, semejantes a los salicilatos. La antipirina en alguna época se consideró el mejor antiinflamatorio, y equivalente a la aspirina para tratar la fiebre reumática. A diferencia del salicilato los derivados de la pirazolona no son ácidos orgánicos, se conjugan en medida escasa a las proteínas plasmáticas y no tienen propiedades úrico-úricas. No causan irritación gástrica ni producen efectos ácido-básicos ni metabolitos del salicilato.

La aminopirina y su congénere íntimo, la dipirona, causan con gran frecuencia agranulocitosis. En casos poco frecuentes, en lugar de agranulocitosis patente, cada administración de aminopirina produce descenso repentino del número de leucocitos, acompañado de escalofríos intensos, fiebre en agujas, cefalalgia, mialgia y artralgia; el ataque cesa en unas horas.

Hay pocos informes de agranulocitosis atribuida a antipirina. Sin embargo, por guardar íntima relación con la aminopirina y porque no es mejor que fármacos más inocuos, no se aconseja emplear antipirina como analgésico ni antipirético.

## CAPITULO 8 ANTIMICROBIANOS

La época moderna de la quimioterapia de la infección comienza en 1936, con el uso clínico de la sulfanilamida. La "Edad de oro" de la terapéutica antimicrobiana principia en 1941 con la producción en masa de la penicilina, compuesto descubierto en 1929, y la realización de los primeros ensayos clínicos.

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por los microorganismos de diversas especies (bacterias, hongos, etc.), los cuales reprimen la proliferación de otros microorganismos y en muchos casos los destruyen. Estas sustancias presentan diferencias considerables en sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas, en el espectro antibacteriano y en el mecanismo de acción.

La sustancia antibiótica ideal debe tener las siguientes propiedades: Habrá de tener actividad antimicrobiana efectiva y selectiva, y deberá ser bactericida y no bacteriostático. Si bien pudiera ser conveniente que el fármaco matara una amplia gama de microorganismos, a menudo intervienen los problemas de la supra o sobreinfección. Las bacterias no deben adquirir resistencia contra el medicamento. Su eficacia antimicrobiana no debe reducirse notablemente por la acción de los líquidos orgánicos, exudados, proteínas plasmáticas y enzimas tisulares. La absorción, distribución, biotransformación y excreción deben ser tales que permitan rápidamente alcanzar por largo tiempo concentraciones plasmáticas bactericidas, tejidos y líquidos orgánicos (entre ellos líquido cefalorraquídeo). La eliminación u

rinaria del antibiótico a concentraciones bactericidas adquiere gran valor en las enfermedades del aparato urinario: la excrección no debe provocar lesiones renales. Por último, lo cual es patente, también debe tener muchos caracteres generales convenientes en cualquier agente farmacológico.

Los antibióticos actuales pueden clasificarse en varios grupos tomando como base su mecanismo de acción: 1) antibióticos - que inhiben la síntesis de la membrana de la célula bacteriana: penicilinas, cefalotina, cicloserina, vancomicina, ristocetina y bacitracina; 2) agentes que inhiben principalmente la síntesis de proteínas por su actividad sobre los ribosomas: cloranfenicol, tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos, eritromicina oleandomicina y lincomicina y su congénere clindamicina; 3) agentes que modifican la permeabilidad de la membrana celular: - polimixinas, colistimetato, etc; 4) agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico: rifampina y ác. nalidíxico, y 5) - antimetabolitos: sulfonamidas, trimetoprim, ác. aminosalicílico y sulfonas.

Otra clasificación pudiera ser en el espectro de microorganismos atacados. Así se considera que algunos antibióticos, como la penicilina G, poseen un espectro estrecho porque, en las dosis que suelen emplearse, el fármaco actúa principalmente contra las bacterias grampositivas y Neisseria. Las bacitracinas pertenecen al mismo grupo puesto que su actividad queda limitada a microorganismos grampositivos. En cambio, las tetraciclinas son compuestos de espectro amplio porque reprimen la multiplicación de las bacterias grampositivas y gramnegativas y son

también eficaces en el tratamiento de rikettsias.

Para que un antibiótico tenga valor práctico en el tratamiento de la infección, debe actuar sobre los microorganismos invasores sin causar daños graves a las células del organismo humano. Debemos recalcar que los agentes antimicrobianos, aún los más poderosos, no curan, salvo en casos excepcionales, las infecciones simplemente en virtud de su actividad contra el microorganismo causante, y tal vez los compuestos bactericidas necesitan también la intervención de los mecanismos de defensa humoral y celular del individuo afectado.

Entre los factores de fracaso de la terapéutica antimicrobiana, además de las resistencias bacterianas, se pueden enumerar: 1) demora en la institución del tratamiento; 2) administración de dosis subóptimas del compuesto antimicrobiano; 3) alteración del estado metabólico de los microorganismos que alberga el paciente. El estado quiescente (durmiente) de las bacterias puede ser la causa del fracaso del tratamiento con algunos fármacos que actúan sólo sobre las células en actividad proliferante. La aparición de formas bacterianas variantes por la acción de algunos antibióticos, entre ellas formas con deficiencia en la pared celular (protoplastos, esferoplastos y formas L) que pueden invalidar la acción de agentes antimicrobianos que obran impidiendo la síntesis de la membrana celular; 4) la medicación y los procesos patológicos y fisiológicos que resultan de la infección antagonizan la acción de algunos fármacos. Ejemplos: el cloranfenicol y las tetraciclinas antagonizan la actividad de las penicilinas; el pus y algunos metabolitos destruyen los efectos antibacterianos de las sulfonamidas; la acidez o alcali-

nidad del medio pueden alterar la actividad de las substancias antibacterianas por disociación iónica; 5) en algunos casos, ciertas bacterias hacen difícil o imposible que el medicamento, llegue en concentración suficiente al sitio de la infección; 6) lo que finalmente decide la curación en muchos casos de enfermedad infecciosa es el estado de los mecanismos de defensa del organismo del paciente.

Si un paciente presentó anteriormente alguna reacción de hipersensibilidad peligrosa o efectos graves de otro tipo, se evitará, siempre que sea posible, tratarlo de nuevo con el mismo antibiótico.

Se ha observado que existe muy poca relación entre las pruebas in vitro y los resultados clínico, y que sólo raras veces - las mezclas de antibióticos pudo demostrar superioridad sobre un agente microbiano empleado solo.

La administración simultánea (pero no en forma de dosis fijas) de dos o más antimicrobianos tiene cuatro fines: 1) tratamiento de infecciones bacterianas mixtas; 2) retardo en la aparición de la resistencia bacteriana; intensificación de la actividad terapéutica; 4) tratamiento de procesos infecciosos graves cuya etiología específica no pudo ser diagnosticada.

Las combinaciones de antibióticos con dosis fijas exponen al tratamiento insuficiente porque existe la tendencia a emplear la mezcla en la misma dosis total que se daría uno de los fármacos. Tal dosis no da la cantidad eficaz de ninguno de los componentes, especialmente el mejor de ellos. Las mezclas ofrecen falsa seguridad de un espectro más amplio de acción, pero en -

realidad reducen el campo de actividad antibiótica al introducir agentes menos eficaces y menores cantidades de los activos, que si éstos se eligieran cada uno por su valor propio en las dosis apropiadas para el fin deseado. Reducen el efecto terapéutico que podría esperarse de la dosis conveniente de cada sustancia o de la acertada elección del medicamento contra el microorganismo causante de la infección.

Fines de la profilaxia antimicrobiana.-- proteger personas sanas, aisladas o en grupos, contra la invasión de microorganismos específicos a los que estuvieron expuestos; prevenir una infección bacilar secundaria en pacientes con enfermedad aguda, provocada con frecuencia por virus, que no responden a los medicamentos antiinfecciosos; disminuir el peligro de infección en sujetos con padecimiento crónico, e inhibir la propagación de infección localizada, o prevenir la infección general, en enfermos que sufrieron un traumatismo accidental o quirúrgico.

Diferentes estudios clínicos han señalado que la quimioprofilaxia, en algunos casos es muy eficaz; pero en otros, no sólo carece totalmente de valor, sino que puede asociarse con aumento de frecuencia de infección, o bien, con infección de microorganismo resistentes.

Las reacciones producidas por drogas antiinfecciosas son de tres tipos generales. No hay diferencia de conceptos entre efectos tóxicos y reacciones de hipersensibilidad causadas por antimicrobianos y otras clases de drogas. Sin embargo, son más distintivas las alteraciones biológicas y metabólicas del paciente incluyendo alteraciones en la flora microbiana normal, infección

nes sobreañadidas e interferencia con la nutrición. Estos efectos pueden provocarse en grados variables por la administración de cualquiera de los antimicrobianos.

Aunque virtualmente todos los pacientes que reciben dosis terapéuticas de agentes antimicrobianos sufren alteraciones en la población microbiana normal del intestino, vías respiratorias superiores y aparato genitourinario, unos presentan signos de infección agregada, como resultado de estos cambios. Este fenómeno es la manifestación bacteriológica o clínica de una nueva enfermedad o infección aparecida en el curso de la quimioterapia de la enfermedad original; es más frecuente y potencialmente más peligrosa porque los microorganismos que causan la nueva enfermedad suelen ser cepas de *Proteus*, estafilococos resistentes, *Pseudomonas*, *Candida* y hongos verdaderos (eumicetos), a veces muy resistentes a los fármacos antiinfecciosos actuales.

Los factores que intervienen en la patogénesis de sobreinfección son los siguientes: niños menores de tres años; presencia de una enfermedad pulmonar crónica o aguda, distinta de la tuberculosis y la amplitud de la actividad antimicrobiana del medicamento usado solo o en mezcla. Cuanto mayor sea esa amplitud mas probabilidades hay de que un componente de la flora microbiana normal se vuelva predominante, propagándose y provocando la infección.

El tratamiento adecuado de las infecciones agregadas comprende los puntos siguientes: 1) interrumpir inmediatamente la administración del antibiótico, 2) tomar un cultivo de la región de infección sospechada y 3) administrar un antibiótico activo contra el nuevo microorganismo patógeno.

Aunque la naturaleza de la infección determina en gran medi-



da la clase de tratamiento antimicrobiano, hay factores propios del individuo, completamente ajenos a la enfermedad, que a veces son determinantes primarios no sólo del tipo de fármaco que conviene emplear, sino también de la dosis, vía de administración, riesgo y carácter de los efectos adversos y resultado terapéutico. Entre tales factores están la edad, el fondo genético, el embarazo, la enfermedad concurrente, la alergia, las anomalías del sistema nervioso, la flora microbiana residente, las funciones hepática y renal, el balance electrolítico y los mecanismos de defensa del huésped.

Edad.- Aunque la posología de muchos fármacos antimicrobianos puede calcularse según el peso o la superficie de cuerpo, - la de otros, especialmente los que se excretan inalterados por la orina (como las penicilinas), es grandemente influida por el estado de la función renal. La función renal es poco vigorosa - en los recién nacidos, especialmente en prematuros, y en ancianos. La madurez renal no se alcanza hasta que la criatura tiene un año.

Factores genéticos.- La inactivación de la isoniácida por acetilación en el hígado esta determinada genéticamente. Si el individuo está deficiente de la deshidrogenasa del glucosa-6- - fosfato algunos compuestos antimicrobianos pueden causarle hemólisis aguda. Aunque la deficiencia es más frecuente entre varones negros que entre la gente blanca, la hemólisis tiene en ésta más gravedad. Provocan anemia hemolítica en los individuos - que padecen esta deficiencia varias sulfonamidas, el cloranfenicol, la nitrofurantoina y la dapsona. También causan hemólisis - estos fármacos en pacientes con hemoglobina Zurich o con hemo--

globina H.

**Embarazo.**- El embarazo entraña un aumentado riesgo de reacciones a algunos medicamentos en la madre y el feto. La mayoría de estos medicamentos atraviesan la barrera placentaria. En el embrión hay riesgo de que la estreptomycinina origine pérdida de la audición en la criatura. Las sulfonamidas y la isoniacida -- han producido lesiones en el feto. Las tetraciclinas, administradas en la segunda mitad del embarazo, período en que se forma la corona del diente, causan daño en estos órganos. Si la embarazada padece pielonefritis y es tratada con tetraciclina, puede sufrir toxicidad hepática mortal; en estos casos también se ha observado pancreatitis.

**Enfermedad concurrente.**- La penicilina G y las sulfonamidas administradas por vía intramuscular o subcutánea se absorben en menor grado en pacientes diabéticos que en los que no tienen este defecto metabólico. De ello resulta que la concentración máxima del medicamento en el plasma es menor y se alcanza más lentamente que en los individuos normales.

**Alergia atópica.**- Los pacientes que tienen antecedentes de alergia atópica son muy propensos a contraer hipersensibilidad a los medicamentos antibacterianos, aunque no hayan sido expuestos a ellos anteriormente.

**Trastornos del sistema nervioso.**- Los pacientes con trastorno del sistema nervioso, localizado o difuso son más propensos a tener ataques que los individuos normales cuando se tratan con dosis masivas (40 a 60 millones de U diarias) de penicilina G.

**Flora microbiana indígena.**- Los microorganismos que causan sobreinfección son, por lo común, especies de la flora microbia

na normal que habitan en el intestino y en las vías respirato--  
rias superiores. En algunos casos los microorganismos proceden\_  
del ambiente exterior y se incorporan a la flora indígena o re-  
sidente. La microflora normalmente puede condicionar la respues-  
ta al tratamiento en situaciones especiales. El fracaso terapéu-  
tico o la recidiva de la faringitis por *Strotococo pyogenes* tra-  
tada con penicilins G pueden ser causados por la presencia en -  
la faringe de *Staphilococo aureus*, *E. coli*, *Pseudomona aeruginó*  
*sa* o *Klebsiella*, productores de penicilinasa.

**Función hepática.**- Los medicamentos antimicrobianos que son\_  
metabolizados, inactivados o concentrados en el hígado pueden -  
causar respuestas anormales en personas con función hepática al-  
terada

**Función renal.**- La función renal es uno de los principales -  
determinantes de la respuesta antimicrobiana. No sólo requiere\_  
reflexiva consideración al elegir el fármaco, sino que además -  
influye en la determinación de la dosis y en el riesgo de reac-  
ciones originadas en el riñón y en otros órganos. Las drogas --  
que son casi totalmente eliminadas por el riñón son penicilinas  
cefalosporinas, aminoglucósidos, vancomicina, colistimetato y -  
polimixina. Las tetraciclinas se eliminan por el riñón en grado  
variable, lo que determina el grado de toxicidad cuando hay dis-  
función renal. Las cantidades de eritromicina y lincomicina ex-  
cretadas por la orina son pequeñas; las del ácido aminosalicíli-  
co y de isoniacida son grandes. Es importante determinar la fun-  
ción renal no sólo antes del tratamiento, sino también todo el\_  
tiempo que éste dure si es que se quieren evitar efectos leta-  
les cuando se emplean fármacos potencialmente tóxicos, en espe-  
cial los medicamentos que pueden causar lesiones renales.

Mecanismos de defensa del huésped.- Probablemente el factor más importante en la determinación de la eficacia terapéutica de los agentes antimicrobianos es el estado de los mecanismos de defensa del huésped, así los humorales como los celulares. La insuficiencia del tipo, cantidad y calidad de las inmunoglobulinas, la hipersensibilidad tardía alterada y la fagocitosis ineficiente, obrando en independencia o en variada combinación, pueden recaudar en fracaso terapéutico del medicamento apropiado y de suyo eficaz.

Abusos y causas del fracaso de la terapéutica antibiótica.-

- Tratamiento de las infecciones que no se pueden tratar.- Uno de los abusos más corrientes de los antibióticos es su aplicación en infecciones cuya imposibilidad de ser tratada ha sido demostrada experimental y clínicamente. Ninguna de las enfermedades provocadas por virus verdaderos responde a los compuestos antimicrobianos que hoy se emplean.

- Tratamiento de la fiebre de origen indeterminado.- La fiebre de etiología indeterminada puede ser de dos tipos: la que dura unos cuantos días y la que persiste por más tiempo; ambas suelen tratarse con antibióticos aunque su origen sea indeterminado. La mayoría de las pirexias (estados febriles) de corta duración, cuando no hay signos de localización, son infecciones virales indefinidas, a menudo de las vías respiratorias superiores, y en general, no responden a los antibióticos.

Estudios de la fiebre prolongada señalan que las dos causas infecciosas más frecuentes son la tuberculosis, generalmente de tipo diseminado, y la endocarditis bacteriana subaguda. La enfermedad del colágeno y algunas neoplasias también suelen provo

car fiebre considerable y prolongada. Un estudio realizado en una clínica durante cinco años ha demostrado que la causa más común de fiebre persistente es el linfoma, que por su posición intraabdominal no siempre es diagnosticado. Diferentes tipos de cáncer, algunos trastornos metabólicos, enteritis regional asintomática, artritis reumatoide atípica y algunos trastornos no infecciosos pueden manifestarse como casos de fiebre de etiología no conocida.

- Dosis inadecuadas de antibióticos.- Los errores en la dosificación pueden ser de dos tipos: administración de cantidades excesivas o empleos de dosis subóptimas. No cabe duda que las dosis excesivas de la mayoría de los antibióticos pueden ser nocivas. Las dificultades que pueden surgir de las dosis excesivas, o por el deterioro de la eliminación, ya las hemos examinado.

- Un largo capítulo de usos indebidos corresponde a la administración de dosis demasiado pequeñas o que, aunque en cantidad suficiente, fueron administradas durante un período demasiado corto. Es regla general que para el tratamiento de una infección general grave es preferible dar al enfermo dosis máximas del medicamento y no las cantidades relativamente pequeñas que suelen emplearse para el tratamiento de una enfermedad menor.

- Confianza en la quimioterapia con supresión del drenaje quirúrgico.- Cuando una cantidad apreciable de pus, o de tejido necrótico, o un cuerpo extraño plantean un problema terapéutico el tratamiento más eficaz será la asociación, en dosis suficientes, de un antibiótico con la intervención quirúrgica apropiada; intentar curar estos estados únicamente con antibióticos constituye un abuso en el empleo de estos medicamentos.

Debemos observar que se obtendrán mejores resultados con los medicamentos antimicrobianos cuando, siempre que sea posible, nos auxiliemos del laboratorio bacteriológico.

### 8.1 PENICILINAS

Penicilina es el nombre genérico de un grupo de sustancias naturales y semisintéticas de carácter antibiótico.

Penicilina G.- La penicilina G es susceptible a la inactivación por las penicilinasas (betalactamasas), enzimas bacterianas que rompen el anillo de betalactámico y forman el ácido peniciloico, que es inactivo, por lo cual el antibiótico pierde su eficacia terapéutica contra las infecciones por microorganismos productores de penicilinasas.

Hay varios factores que intervienen en la estabilidad de la penicilina y que tienen importancia en terapéutica, en el bioensayo y en la determinación de la sensibilidad de las bacterias. La estabilidad del antibiótico influye evidentemente en la potencia. La penicilina G es inestable en solución ácida: por fortuna, en los límites de pH de los líquidos corporales es donde prácticamente muestra su máxima actividad. La mayoría de los componentes de los tejidos, la sangre y el pus no estorban en grado notable.

La penicilina G es muy efectiva in vitro contra muchas especies (pero no contra todas) de cocos grampositivos y gramnegativos. Entre los estreptococos, los grupos A, C, G, H, L y M, son muy susceptibles; los grupos B, E, F, K y N son moderadamente susceptibles. La mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran muy susceptibles a la penicilina G cuando este antibiótico

empezó a usarse en terapéutica, pero en el curso de los años se han producido en número creciente cepas resistentes al fármaco. Los gonococos son, en general, sensibles a la penicilina G. La continuada exposición de este microorganismo al antibiótico ha causado alguna disminución de la sensibilidad. Los meningococos son muy sensibles a la penicilina G. Los neumococos de todos los tipos serológicos, en general, son muy sensibles a la penicilina G; sin embargo, ya se están obteniendo cepas que son menos sensibles, sin llegar a ser resistentes.

Una gran mayoría de cepas de *Corynebacterium diphtheriae* son muy sensibles a la penicilina G, y otras son muy resistentes. Otros microorganismos que son muy susceptibles al fármaco son: - *Bacillus anthracis*, las especies del género *Clostridia*, *Actinomyces israeli*, *Streptobacillus (Haverhill) monilliformis*, *Pasteurella multocida* y *Listeria monocitogenesis*, *Leptospiras*, *Treponema pallidum*.

Ninguna de las penicilinas es activa contra amibas, hongos, plasmodios, rikettsias y virus.

Las defensas del organismo atacado tienen una función importante en la eliminación final de ciertas bacterias dañadas por la penicilina pero aún viables (grupo B de estreptococos hemolíticos) y a veces pueden superar en fuerza a la acción bactericida directa del antibiótico.

Absorción, distribución, destino y excreción de la pen. G.-

Vía bucal.- Aproximadamente un tercio de la penicilina G ingerida es absorbida en el intestino si las condiciones son favorables. Una pequeña porción es absorbida en el estómago. El jugo gástrico de pH 2.0 destruye rápidamente el antibiótico. Como

la acidez gástrica del recién nacido a término (después de 24 a 48 hs) y de los nacidos prematuros es relativamente baja, la administración bucal de penicilina produce en el plasma de tales pacientes concentraciones del antibiótico mayores que en el de niños más crecidos y en el de adultos. La disminución de la acidez gástrica al aumentar la edad y la aclorhidria que contraen 35 por 100 (aproximadamente) de las personas mayores de 60 años explican la mejor absorción de la penicilina en el conducto digestivo de los ancianos. La absorción tiene lugar principalmente en el duodeno, con tal rapidez que la concentración máxima en la sangre se alcanza de 30 a 60 minutos. Dos tercios, quizá más, de dosis ingerida llegan al colon sin ser absorbidos, y en él son inactivados por bacterias; sólo una pequeña cantidad es excretada con heces. La dosis bucal de penicilina G debe ser el cuádruple o quintuplo de la dosis intramuscular a fin de obtener niveles sanguíneos de igual altura y duración. Los dos puntos importantes que se han de atender al prescribir la penicilina G para ingestión son asegurarse que la dosis sea suficiente y que se tome no menos de media hora antes de la comida o no antes de 2 a 3 horas después de comer. Los alimentos estorban la absorción entérica de la penicilina, quizá por absorción del antibiótico sobre las partículas de aquéllos. Aunque muchos preparados comerciales de penicilina para ingestión contienen sustancias amortiguadoras de pH, no ofrecen ventajas especiales sobre las sales solubles de penicilina tomadas en estado seco o en solución acuosa.

Inyección subcutánea o intramuscular.— La velocidad de absorción de la penicilina G inyectada y la magnitud y persistencia



de los niveles sanguíneos alcanzados dependen de muchos factores; entre ellos, la dosis, el vehículo, la concentración, forma física y solubilidad de la sal o del éster de la penicilina. Otros factores, especialmente la excreción renal, influyen en la altura y duración de los niveles del antibiótico en el plasma. Por ejemplo, es tan rápida la eliminación de la penicilina G por los riñones, que la concentración plasmática cae a la mitad de su valor en el término de una hora de inyectado un preparado acuoso. La rapidez de absorción de las sales solubles de penicilina no muestra diferencia significativa después de la inyección subcutánea o intramuscular; esta última es la preferida. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 15 a 30 minutos. En la mayoría de los adultos con diabetes sacarina, el nivel de penicilina G alcanzado en el plasma después de la inyección intramuscular es inferior al observado en los pacientes no diabéticos por poca absorción. El diabético que necesita penicilina G por vía parenteral siempre debe recibir la droga por vía intravenosa.

Frecuentemente se utilizan preparados de penicilina G de acción prolongada. Estos permiten al paciente la comodidad de la inyección una sola vez al día, o cada dos o tres días. Para fines especiales puede bastar con la administración de una sola dosis. Los dos compuestos de acción prolongada actualmente más en uso son la penicilina G procainica y la penicilina G benzatínica. Tales agentes liberan lentamente penicilina G desde la zona donde se inyectaron, y producen concentraciones relativamente bajas, pero persistentes, del antibiótico en la sangre.

Distribución.- La penicilina G se encuentra en todo el organismo

mo, pero hay marcadas diferencias de concentración en varios líquidos y tejidos. Su volumen aparente de distribución corresponde de aproximadamente al 50 por 100 del agua corporal total.

Más del 90 por 100 de la penicilina G está en el plasma sanguíneo, y menos del 10 por 100 en los eritrocitos. Aparecen cantidades importantes en el hígado, bilis, semen, riñón, linfa e intestino.

Excreción.- En circunstancias normales, la penicilina G es rápidamente excretada por el organismo, principalmente por los riñones, pero en pequeña cantidad por la bilis y otras vías.

Aproximadamente 60 a 90 por 100 de dosis intramuscular de penicilina en solución acuosa es eliminada por la orina, en gran parte dentro de la primera hora que sigue a la inyección. El medio tiempo de eliminación es de unos 30 minutos en el adulto normal. Así pues, el antibiótico alcanza concentraciones elevadas en la orina. Cosa de 10 por 100 se elimina por filtración glomerular y 90 por 100 por secreción tubular.

Los preparados actualmente disponibles útiles de penicilina G pueden clasificarse así: 1) penicilina G en solución acuosa para uso parenteral; 2) preparados de penicilina G para depósito intramuscular de absorción lenta, y 3) penicilina G para ingestión.

Aunque hay todavía en el comercio preparados de penicilina G para terapéutica de inhalación y para aplicación tópica a la piel y mucosas, su empleo no se recomienda, porque no está demostrada su eficacia, y porque con mucha frecuencia producen hipersensibilidad.

- Penicilina G en solución acuosa p/uso parenteral.- Sirve para inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa e intrarraquídea. Se usan principalmente las sales potásicas. Las dos que tienen mayor uso son la penicilina G potásica por inyección y penicilina G sódica para inyección. Los preparados son polvos cristalinos envasados para uso parenteral en forma seca estéril en frasquitos (viales) o ampolletas que contienen de 200 000 a 20 millones de unidades. Las soluciones se preparan introduciendo el disolvente (agua destilada estéril, solución de dextrosa) directamente en el envase para obtener la concentración deseada, por lo general 100 000 a 200 000 unidades por mililitro.

- Preparados de penicilina G para uso parenteral en forma de depósito para acción prolongada.- Estos preparados están destinados a la inyección intramuscular profunda para formar en el músculo un depósito del antibiótico que será absorbido en el curso de 12 horas o varios días paulatinamente. La penicilina de depósito nunca deberá inyectarse por vía intravenosa ni subcutánea ni en cavidades del cuerpo.

La suspensión estéril de penicilina G procainica es un preparado acuoso de sal cristalizada que sólo se disuelve a 0.4 por 100 en agua.

Suspensión de penicilina G procaina estéril con monoestearato de aluminio.- Contiene monoestearato de aluminio como dispersante para mantener la penicilina G procainica en suspensión homogénea en aceite, con el fin de retardar la absorción del antibiótico por su carácter hidrófobo y para hacer tixotrópica la mezcla, esto es, comunicar al gel la propiedad de convertirse en líquido fluente por suave agitación. Los preparados de peni-

cilina procaínica se hallan en el mercado para inyección intramuscular en envases de 1, 2 y 4 ml y visles de 10 ml, en los cuales cada mililitro contione 300 mil, 500 mil ó 600 mil unidades del antibiótico. El elemento tóxico en este preparado es la procaína, aunque la dosis ordinaria contiene aproximadamente 120 mg de procaína, cantidad raramente tóxica, porque la procaína está en forma de sal poco soluble, y es lentamente liberada y absorbida.

La penicilina G benzatínica estéril, suspensión, es muy poco soluble en agua. La solución acuosa tiene la ventaja de no contener bases oleosas ni materiales extraños. Se expende para inyección intramuscular en ampolletes de 10 ml que contienen 300 000 unidades por mililitro, y en jeringas llenas (con 1, 2 ó 4 ml) de 600 000 unidades por mililitro. La larga persistencia de niveles terapéuticos de penicilina en la sangre después de una dosis intramuscular adecuada, reduce el costo del tratamiento, la necesidad de repetidas inyecciones y el traumatismo local. El efecto anestésico de la penicilina G benzatínica es semejante al de la penicilina procaínica.

- Penicilina G para vía bucal.- La ingestión de penicilina tiene la evidente ventaja de su sencillez y de evitar el traumatismo de la inyección. Además, las reacciones de hipersensibilidad son mucho menos frecuentes que en la administración parenteral. La vía de administración bucal debe usarse sólo en aquellas infecciones en las que la experiencia clínica ha demostrado que es eficaz; la dosis empleada se denomina también conforme a este criterio. El medicamento debe darse no después de veinte minutos antes de la comida ni antes de que transcurran dos horas.

después de comer. La terapéutica bucal no debe emplearse sólo - por la razón de evitar la inyección.

Los preparados para vía bucal son penicilina G potásica en - tabletas; penicilina G potásica tabs. para solución, y penicilina G benzatínica en tabletas. Se expenden en comprimidos de 50\_000 a 1 millón de unidades. A veces, se le añaden sustancias a mortiguadoras que suben la estabilidad del antibiótico, pero no lo protegen suficientemente contra la destrucción por el ácido\_ del estómago. Para uso pediátrico se preparan sales secas de penicilina G mezcladas con saborizantes y amortiguadores. La dosis requerida puede mezclarse con jarabe, agua o leche y puede\_ añadirse a la fórmula destinada al lactante.

La penicilina G es aún el fármaco preferido para tratar la - vasta mayoría de infecciones susceptibles a los antibióticos.

#### PENICILINAS SEMISINTÉTICAS.-

Se entiende por penicilina semisintética todo congénere obtenido por incorporación de precursores específicos en los cultivos del moho (substancias que se han llamado penicilinas biosintéticas semiarbitificiales) o por modificación química de la penicilina G (no siendo por la formación de sales) del ácido 6 amino-penicililánico.

Penicilina V.- Sólo aventaja a la penicilina G en ser más estable en medio ácido y por lo tanto ser más absorbible en el - conducto digestivo. En propiedades antimicrobianas es semejante a la penicilina G. Está destinada sólo a la administración por\_ vía bucal y no es un sustituto de la penicilina parenteral - cuando este tratamiento es necesario.

Se disuelve en el jugo gástrico menos ácido o alcalino, y se absorbe bien, pero incompletamente, en la porción superior del intestino delgado. En dosis bucales equivalentes, el compuesto produce niveles sanguíneos dos a cinco veces mayor que la penicilina G. Se absorbe, según mencionan algunos testimonios, mejor, después de una comida que con el estómago vacío. Una vez absorbida, la fenoximetilpenicilina se distribuye por todo el cuerpo y se excreta por los riñones de igual modo que la penicilina G.

Feneticilina.- Es el análogo fenoxietílico de la penicilina G. Es estable en medio ácido, por lo que se absorbe mejor en el conducto digestivo, única ventaja sobre la penicilina G.

Meticilina.- El medicamento es muy resistente a la escisión por la penicilinasasa e incluso, induce la producción de esta enzima. Se usa principalmente en la infecciones causadas por Staphilococo aureus. Se administra sólo por vía parenteral. Es mucho menos potente que otras penicilinas, lo que no tiene importancia en el uso clínico, pues basta ajustar la dosis en la medida conveniente. Una desventaja es que se debe administrar cada dos o tres horas.

Isoxazolilpenicilinas: Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina

Son farmacológicamente similares.

Floxacilina

Todas son relativamente estables en medio ácido y se absorben bien por vía digestiva. Todas son relativamente resistentes a la rotura por penicilinasasa. Estas drogas no son substitutos de la penicilina G para tratar enfermedades que ceden con ésta.

Son inhibidores potentes de la mayor parte de estafilococos

productores de penicilinas. La dicloxacilina y la floxacilina son las más potentes de este grupo. Todas son más potentes que la meticilina. Se ajustan las dosis en formas correspondientes. No son más eficaces que la penicilina G cuando el microorganismo es sensible a ésta. No son útiles contra bacterias gramnegativas. Los microorganismos pueden volverse progresivamente resistentes a estos productos.

Estos agentes son absorbidos rápida, pero incompletamente - desde el tubo digestivo. La absorción de las drogas es más eficaz cuando se toman con el estómago vacío.

Las isoxazolibenincilinas son rápidamente eliminadas por el riñón, y la administración simultánea de probencid logra concentraciones plasmáticas más altas y más duraderas. Normalmente el 30 ó 50 por 100 es eliminado por la orina en las primeras seis horas que siguen a la administración de una dosis bucal usual. También hay una eliminación hepática importante por la bilis. - La semidesintegración se halla entre 30 y 60 minutos. Los intervalos entre dosis de cloxacilina y dicloxacilina no tienen que ajustarse en pacientes que padecen insuficiencia renal.

Las drogas deben administrarse dos horas antes de las comidas, para asegurar una mejor absorción.

- Oxacilina: dosis bucal diaria del adulto es de 2 a 4 g divididos en 4 tomas. Para niños, de 50 a 100 mg/kg/día, en forma similar. La forma inyectable de la droga, oxacilina sódica para inyección, se haya en el comercio en viales de 250 y 500 mg y 1 g. Para adultos puede administrarse un total de 2 a 12 g/día, y para niños 100 a 300 mg/kg/día, por vía intravenosa o intramuscular, en inyecciones alternas c/4 a 6 horas.

- Cloxacilina: la cloxacilina sódica se halla en el comercio - en cápsulas de 250 mg, y como solución para vía bucal (125 mg/5 ml). La dosis para el adulto es de 250 mg/6 horas por vía bucal para infecciones ligeras a moderadas; para infecciones graves - es de 500 mg ó más c/6 horas. La dosis para niños es de 50 mg / Kg/día, dividida en cantidades iguales y administrada cada seis horas. Para niños que pesan 20 Kg se recomiendan las mismas dosis que para adultos.

- Dicloxacilina: la dicloxacilina sódica es muy estable en pH ácido. Sólo está en el comercio para vía bucal en cápsulas (125 y 250 mg) y como suspensión (62.5 mg/5 ml). La dosis para niños y adultos (niños de más de 40 Kg) es de 250 mg ó más c/6 horas; para niños que pesan menos de 40 Kg, la dosis diaria recomendada es de 25 mg/Kg, administrada en porciones iguales, con intervalos de seis horas. No se debe administrar dicloxacilina a los recién nacidos.

- Floxacilina: la floxacilina sódica no se conoce lo suficiente para estimar su valor terapéutico.

Nafcilina.- Es muy resistente a la penicilinasas. Es más eficaz que la meticilina contra Staph. aureus. Es inactivada en grado variable en el medio ácido del contenido gástrico; en consecuencia, su absorción después de la administración bucal es irregular. Después de administración parenteral, la concentración plasmática de nafcilina es menor que la producida con una dosis equivalente de oxacilina.

Las dosis bucales y parenterales de nafcilina son las mismas que las indicadas para oxacilina.



AMPICILINA Y CONGNERES: AMOXICILINA, METACTILINA

Ampicilina.- Difiere de las penicilinas mencionadas por su mayor espectro de eficacia antimicrobiana. Es desintegrada por la penicilinasasa, por lo tanto, carece de valor en el tratamiento de infecciones por estafilococos u otros microorganismos que elaboran esta enzima.

Inhibe la proliferación de bacterias grampositivas y gramnegativas. Es algo menos activa contra los cocos grampositivos - que la penicilina G. Meningococos, neumococos, gonococos y List. monocytogenes son sensibles a la droga. Haemophilus influenzae y el grupo viridans de estreptococos suelen ser inhibidos por concentraciones muy bajas de ampicilina.

La ampicilina es estable en medio ácido y bien absorbida en el conducto digestivo. Una dosis de 0.5 g por ingestión produce niveles máximos en el plasma a las dos horas. Cuatro horas después de una dosis bucal ordinaria, se descubre aún el medicamento en la sangre. La ingestión de alimentos antes de tomar el antibiótico produce una absorción menos completa. La inyección intramuscular de 0.5 a 1g de ampicilina sódica da en el plasma valores máximos al cabo de una hora.

La administración de probencid promueve el aumento de concentración y persistencia del antibiótico en el plasma.

Aproximadamente la cuarta parte de la dosis bucal es eliminada por el riñón en las primeras seis horas que siguen a la ingestión. Aproximadamente 70 por 100 de una dosis intramuscular o intravenosa de 0.5 g es eliminada por la orina en el mismo tiempo. Se necesita ajustar la dosis en presencia de disfunción renal.

La ampicilina aparece en la bilis, sufre circulación entero-

hepática, y es eliminada en cantidades apreciables por las heces. La concentración biliar de la droga depende en gran parte de la integridad de la vesícula y conductos biliares. Cuando el colédoco está obstruido, no se descubre ampicilina en la bilis.

La ampicilina se expende para ingestión en cápsulas que contienen 250 ó 500 mg; para uso parenteral, se envasa la sal sódica en frasquitos que contienen de 125 mg a 4 g; y se vende en forma de suspensión de sal sódica para ingestión (125 ó 250 mg/5 ml). La dosis varía con el tipo y la gravedad de la infección tratada según el estado de la función renal y la edad.

Para enfermedades leves o moderadas, la dosis para adultos es de 2 a 4 g/día, dividida en cuatro porciones iguales que se dan cada seis horas. En infecciones graves, es preferible la vía parenteral en dosis de 4 a 8 g/día.

Amoxicilina.- Es una droga sensible a la penicilinasa; química y farmacológicamente se parece a la ampicilina. Es estable en medio ácido y está destinada a la vía bucal. Se absorbe más rápida y completamente por el tubo digestivo que la ampicilina. Esta es la diferencia principal entre las dos.

Se halla en el comercio en cápsulas para vía bucal (250 ó 500 mg), como suspensión para vía bucal (125 ó 250 mg/5 ml) y como gotas pediátricas (50 mg/ml). La dosis recomendada es similar a la ampicilina, excepto que se da en tres tomas en lugar de cuatro veces al día.

Netacilina.- De hecho, en el cuerpo la netacilina se hidroliza rápidamente transformándose en ampicilina y acetona. No presenta ninguna ventaja para recomendarla en lugar de ampicilina.

Carbenicilina.- Es una droga derivada del ácido 6 aminopeniciliánico sensible a la penicilinasa. La principal ventaja es - que muchas veces cura infecciones por Pseudomonas, Proteus, resistentes a la ampicilina, y algunos otros microorganismos gram negativos. Los principales inconvenientes son el rápido desarrollo de resistencia bacteriana en el tratamiento si no se emplean grandes dosis, la necesidad de la vía parenteral, y el precio elevado.

La distribución de la carbenicilina es similar a la de las otras penicilinas.

La carbenicilina es eliminada primariamente por los túbulos renales.

Se haya en el comercio como sal sódica para inyección en viales estériles que contienen 1, 2, 5 ó 10 g. La dosis diaria para el adulto con infecciones graves es de 25 a 30 g; algunos pacientes han recibido hasta 35 a 40 g. Cuando la droga se administra por vía intravenosa, la dosis puede llegar a ser tan alta como 2 a 2.5 g/2 horas. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis no será mayor de 2 g/8 a 12 horas.

Indanilcarbenicilina.- Es congénere de la carbenicilina; resiste al ácido y es adecuado para vía bucal.

El espectro antibacteriano de esta droga es el mismo que el de la carbenicilina. También desarrollan las bacterias resistencia a la droga al igual que con la carbenicilina.

El empleo principal de esta droga es para tratar infecciones que se desarrollan en las vías urinarias, sobre todo las causadas por Proteus, Pseudomona aeruginosa y E. coli.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y TOXICAS A LAS PENICILINAS.-

Las penicilinas, como todos los agentes antimicrobianos, provocan diversos efectos aviesos. Las reacciones tienen gravedad diversa desde las muy leves y evanescentes hasta las más graves incluso mortales.

La frecuencia de los efectos no deseados varía según el preparado y la vía de administración. De las penicilinas inyectables, la penicilina G procaínica produce la más alta frecuencia de reacciones, aproximadamente 5 por 100. La penicilina G acuosa, de 2 a 2.5 por 100. La penicilina benzatínica, 0.3 por 100. Los compuestos que se dan por la boca, 0.3 por 100. Por lo general, la vía bucal entraña menores riesgos que la parenteral. La sobreinfección acontece con variable frecuencia con todas las penicilinas. Debemos señalar que se han presentado muerte cuando se ha empleado la vía bucal.

El efecto avieso más común es la hipersensibilización. Se cree que la penicilina es la causa más común de alergia a los medicamentos, y en sus manifestaciones abarca casi toda la gama de reacciones por alergia y mecanismos inmunitarios.

Pueden observarse reacciones de hipersensibilidad con cualquier dosis y forma de penicilina.

La ocurrencia de un efecto indeseable no implica necesariamente la repetición del efecto en sucesivas exposiciones.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse sin que haya habido exposición anterior al medicamento o inmediatamente después de la administración de la primera dosis, especialmente en individuos que hayan tenido reacciones alérgicas a otras sustancias.

Aunque con la eliminación del antibiótico suelen desaparecer las reacciones alérgicas, puede ser que persistan una o dos semanas después de terminado el tratamiento. En algunos casos, la reacción es leve y desaparece mientras continúa el tratamiento con la penicilina. En otros, la reacción es más seria y requiere la inmediata cesación del tratamiento. En alguno que otro caso, es necesario prohibir todo uso futuro de la penicilina, por que hay riesgo de muerte, y el enfermo debe ser advertido de ello.

Se han visto por sensibilización a la penicilina, erupciones cutáneas de todas clases. Ocasionalmente contraen la dermatitis por contacto farmacéuticos, enfermeras y médicos que preparan o manejan soluciones de penicilina, aunque nunca hayan recibido el medicamento por vía bucal ni inyección.

La sensibilización a la penicilina conduce a lesiones bucales: glositis aguda, estomatitis grave con pérdida de la membrana mucosa de los carrillos, lengua subaral o parda y queilosis. Tales manifestaciones se ven principalmente después de la aplicación tópica en forma de pastillas, pero también pueden aparecer cuando se reciben inyecciones del antibiótico.

La fiebre puede ser la única manifestación de hipersensibilidad a las penicilinas. Puede ser alta y sostenida, remitente o intermitente; a veces hay escalofríos. La reacción febril desaparece generalmente en 24 a 36 horas después de cesar la administración del medicamento, cuya excreción es rápida. La eosinofilia acompaña frecuentemente a otros síntomas de alergia. A veces es la única anomalía y llega a 20 por 100 o más el número total de leucocitos circulantes.

En unos pocos casos las penicilinas han producido nefritis -

intersticial. En pacientes que recibían metiocilina se han registrado casos de hematuria, albuminuria, piuria, cilindros de células renales y otras especies de cilindros en la orina, aumento de la creatinina en el suero y aún oliguria. Estos defectos probablemente se debían a hipersensibilización, pues fueron acompañados de eosinofilia y erupciones cutáneas.

Las reacciones más graves de hipersensibilidad producidas por penicilinas son el angioedema, la enfermedad del suero, anafilaxia y el fenómeno de Arthus.

El angioedema con notable hinchazón de los labios, lengua, cara y tejidos periorbitales, acompañados con no poca frecuencia por respiración asmática y "ronchas gigantes" ha sido observado como efecto de administración tópica, bucal y parenteral de penicilinas de varios tipos.

La enfermedad del suero ha seguido a la sensibilización a este grupo de fármacos, especialmente a las formas de depósito; la gravedad es variable, desde la reacción con ligera fiebre, erupción cutánea y leucopenia hasta la fuerte artralgia o artritis, púrpura, linfadenopatía, esplenomegalia, trastornos mentales, anormalidades en ECG que hacen pensar en miocarditis, edema generalizado, albuminuria y hematuria. Esta reacción se produce al cabo de una semana o más de tratamiento. La enfermedad del suero causada por penicilina puede persistir una semana o más.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoide inducidas por varios preparados de penicilina son los peligros más importantes. Entre todos los antibióticos, las penicilinas son las que con mayor frecuencia causan este efecto. Pueden ocurrir en pacientes de cualquier edad. Se ha calculado su frecuencia en 0.015 a

0.04 por 100 en personas tratadas con penicilinas en varias partes del mundo. Aproximadamente 0.002 por 100 de enfermos tratados con estos medicamentos mueren por anafilaxia. Cosa de 15 - por 100 de los que sucumben han tenido otros tipos de alergia. 70 por 100 recibieron penicilina anteriormente, y una tercera parte de éstos reaccionaron al fármaco en anterior ocasión. La mayoría de las reacciones de anafilaxia siguieron a la inyección de penicilina, pero también se han observado después de la ingestión del medicamento, y aún como resultado de la instilación intradérmica de muy pequeña cantidad del mismo en la prueba de hipersensibilidad. El cuadro clínico varía en gravedad. - El caso extremo es la súbita y fuerte hipotensión y rápida muerte. En otros casos, el episodio anafiláctico se manifiesta por constricción bronquial con asma intensa, o por dolor abdominal, náuseas y vómito. o por extrema debilidad y descenso de la presión arterial, o por diarrea y erupción purpúrica de la piel. -

La penicilina es virtualmente no tóxica para el hombre. El límite real parenteral de penicilina sin nocividad no ha sido aún determinado. La mayoría de las reacciones que han sido atribuidas a un mecanismo de toxicidad son el resultado de efectos irritativos de concentraciones excesivas.

Las más frecuentes entre las respuestas irritativas a la penicilina son el dolor y las reacciones inflamatorias estériles en los sitios de inyección intramuscular, reacciones que están relacionadas con la concentración.

En algunos individuos que han recibido penicilina por vía intravenosa se ha visto flebitis o tromboflebitis, especialmente si se ha usado el mismo vaso por tiempo demasiado largo.

Otra indicación de las propiedades irritativas de las altas concentraciones del antibiótico es el efecto en el sistema nervioso central y periférico.

La inyección accidental de penicilina procaínica en un vaso sanguíneo puede producir una reacción mortal. Por ser insoluble el compuesto, sus partículas se depositan rápidamente en el pulmón, donde producen pequeños infartos pulmonares y un síndrome caracterizado por ansiedad, ruido de oídos, dificultad de la visión, confusión, desorientación, parestesias, rubicindes, dolor en el pecho, disnea, cianosis, hipotensión, y en algunos casos la muerte. Este cuadro se parece al de la embolia grasosa.

El efecto biológico más importante de la penicilina, sin relación con la hipersensibilidad ni con la reacción de toxicidad es la alteración de la flora bacteriana en las regiones del cuerpo a las que tiene acceso el antibiótico. El grado de alteración guarda relación directa con la cantidad de penicilina administrada. Aunque esto ocurre en casi todos los individuos, generalmente no tiene importancia clínica y la microflora normal se restablece poco después de cesar el tratamiento. Sin embargo en algunas personas sobrevienen infecciones o sobreinfecciones por los cambios acaecidos en la flora. La frecuencia de estas sobreinfecciones en el tratamiento con penicilinas es de 1 por 100.

Dermatitis que afecta primariamente a la piel inguinal y escrotal y que se asemeja a la pelagra, ha sido observada en pacientes tratados con penicilina y puede estar relacionada con las alteraciones de la microflora intestinal y la resultante de deficiencia de ácido nicotínico.



Un último señalamiento sobre las penicilinas que aquí haremos es sobre su uso profiláctico. Mencionamos que según diversos estudios se ha demostrado su utilidad en determinados casos siendo inútil en otros, y en otros más, de eficacia dudosa. Que da esto al criterio competente del profesional y de la información que de los casos se tenga.

Procedimientos quirúrgicos en pacientes con cardiopatía vascular.-

Se ha calculado que aproximadamente 25 por 100 de los casos de endocarditis bacteriana subaguda tienen su origen en una extracción dental. Esta observación y el hecho de que 20 a 60 por 100 de las personas a las que se les extrae un diente sufren como consecuencia inmediata bacteriemia transitoria, realzan la importancia de quimioprofilaxia en individuos que padecen cardiopatía congénita o adquirida de algún tipo. Para la profilaxia antimicrobiana con penicilina se emplean varios planes de administración del antibiótico, entre ellos:

1) inyección intramuscular de una sola dosis de 600 mil unidades de penicilina G-procaínica 2 ó 3 horas antes de la intervención.

2) ingestión de 250 mil unidades de penicilina G amortiguada o de fenoximetilpenicilina c/6 horas durante dos días antes de la operación, en el día de la operación y dos días sucesivos, además de la inyección intramuscular de 600 mil a 1.2 millones de unidades de penicilina G procaínica inmediatamente antes de operar.

3) inyección de 1 millón de unidades de penicilina G una hora antes, inmediatamente después y dos horas después del acto quirúrgico.

Aun manipulaciones leves como la eliminación del sarro de los dientes puede originar bacteriemia transitoria, y esta operación de limpieza dental debe ser cubierta por profilaxia penicilínica cuando se realiza en pacientes con lesiones valvulares. La bacteriemia no es evitada por el uso de las penicilinas. No sabemos todavía si la frecuencia de EBSA se modifica en grado apreciable por este tipo de quimioprofilaxia. Si los microorganismos que entran a la corriente sanguínea procedentes de la boca o de cualquier otro sitio son resistentes a la penicilina G, lo que acontece con creciente frecuencia, la profilaxia con este antibiótico será claramente inútil. Por esta razón y en individuos que se han sensibilizado a la penicilina, algunos médicos prefieren dar una tetraciclina como profiláctico.

## 8.2 CEFALOSPORINAS

Son antimicrobianos estrechamente relacionados con las penicilinas; tienen capacidad bactericida. Derivados del hongo Cephalosporium acremonium; aislados por primera vez por Brotzu, - en 1948. En los líquidos en que se cultivaba el hongo sardo se descubrieron tres antibióticos: cefalosporina P, activo sólo - contra gérmenes grampositivos; cefalosporina N, un nuevo tipo - de penicilina, eficaz contra las bacterias grampositivas y gram negativas; cefalosporina C, menos potente que la N, pero con el mismo campo de eficacia antimicrobiana. Después fué posible descubrir compuestos semisintéticos con actividad antimicrobiana - mucho mayor que la substancia original; entre éstos: cefalotina cefazolina, cefapirina, cefaloridina, cefalexina, cefradina y - cefaloglicinas.

La cefalotina es activa contra gérmenes grampositivos y gram negativos. Las bacterias gramnegativas son generalmente menos susceptibles. Las bacterias sensibles a cefalotina son sensi---bles aproximadamente al mismo orden de concentración para cefazolina y cefapirina.

El intervalo general de actividad y el espectro antibacteriano de la cefaloridina son muy semejantes a los de la cefalotina.

La cefaloglicina es menos potente que la cefalotina.

El espectro antibacteriano de la cefalexina es semejante al de la cefalotina. La cefadrina es muy similar a la cefalexina.

El mecanismo de acción de cefalotina y similares es que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana de manera similar como lo hace la penicilina.

Efectos de la penicilínica en las cefalosporinas.- La cefa--

losporina C es muy resistente a la acción de la penicilinasa, - de la que es inhibidor competidor y no competidor, según el - sustrato de prueba, sin embargo, no impide la destrucción de - la penicilina G por la penicilinasa estafilocócica. La cefalosporina C y sus congéneres semisintéticos inducen la síntesis de penicilinasa por *B. cereus* y *Staph. aureus*. La cefalotina es - muy resistente a esta enzima, pero la cefaloridina es susceptible a ella.

Algunos autores descubrieron que algunos gérmenes elaboraban una enzima que destruía específicamente la acción antibacteriana de la cefalosporina C.

- Cefalotina.- Esta droga no es bien absorbida por el tubo digestivo, pero se absorbe rápidamente por vía intramuscular. Se distribuye muy ampliamente en todo el cuerpo, tejidos y humores y tiene una semidesintegración de aproximadamente 40 minutos, - ligeramente mayor que la de las fenoxialquilpenicilinas. Alcanza concentraciones terapéuticamente activas en el feto al término. De 60 a 80 por 100 de una dosis de cefalotina es eliminada por el riñón, sin alteración. El probencid bloquea esta eliminación del antibiótico, prolonga la permanencia del mismo en el - cuerpo y eleva la concentración en el plasma por una dosis dada. Si el riñón no funciona bien, hay que modificar la dosis, o el - intervalo entre ellas. La droga también desaparece en la sangre por hemodiálisis.

- Cefazolina.- No es absorbible a nivel del tubo digestivo. La - concentración plasmática máxima es proporcional a la dosis. Es - eliminada del cuerpo principalmente por filtración glomerular. - También se elimina por secreción tubular y la bilis.

- Cefapiridina.- Tampoco es absorbida esta droga a nivel del tubo digestivo. Se elimina por riñón.
- Cefaloridina.- También se absorbe poco por el tubo digestivo. Se elimina por la orina.
- Cefalexina.- Se absorbe bien por el tubo digestivo. La ingestión de alimentos puede retardar la absorción. Se elimina por la orina en un plazo de seis horas.
- Cofradina.- Es similar a la cefalexina.
- Cefaloglicina.- Es absorbida principalmente por el tubo digestivo. La mayor parte es eliminada por riñón.

#### Toxicidad y precauciones.

Aproximadamente 5 por 100 de los pacientes que reciben cefalotina muestran fenómenos de hipersensibilidad: fiebre, eosinofilia, enfermedad del suero, erupción urticarial o morbiliforme y anafilaxia. Se ha observado neutropenia transitoria entre los días décimo y vigésimo del tratamiento. En grandes dosis se ha notado la reacción de Coombs positiva directa.

La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas es mayor en pacientes que han presentado reacciones alérgicas después de recibir penicilinas.

La cefalotina raramente produce lesión renal.

La cefaloridina es nefrotóxica, sobre todo cuando se administran seis gramos o más al día.

Otras reacciones adversas a estos antibióticos son dolor, in duración local, absceso estéril o esfacelo en el sitio de la inyección intramuscular. La infusión intravenosa de cefalotina produce frecuentemente flebitis.

### 8.3 TETRACICLINAS

El primero de estos compuestos antimicrobianos, la clorotetraciclina, fue puesto en uso en 1948.

Las tetraciclinas abarcan una amplia extensión de actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas, en lo que coinciden en parte con otros antimicrobianos. Son también eficaces contra algunos microorganismos no susceptibles a otros agentes quimioterapéuticos como rickettsias, Mycoplasma, Chlamydia (los causantes del linfogranuloma venéreo, psitacosis, conjuntivitis de inclusión y tracoma), y las amebas. No son activos contra virus, levaduras u hongos.

In vitro son principalmente bacteriostáticas; en altas concentraciones son con frecuencia bactericidas. En general, pero no invariablemente, su eficacia in vivo e in vitro coinciden bastante. Sólo son afectados los microorganismos en período de rápida multiplicación. La susceptibilidad o resistencia de un microorganismo para cada uno de los congéneres es, con algunas excepciones, muy similar.

En general, los microorganismos grampositivos son afectados por concentraciones más bajas que las especies gramnegativas. Sin embargo, estos productos son menos útiles para infecciones provocadas por bacterias grampositivas a consecuencia de los problemas de resistencia, y de que disponemos de antimicrobianos mejores. Varios bacilos grampositivos son sensibles a estas drogas.

Los resultados de la terapéutica simultánea con tetraciclinas y otros antimicrobianos casi nunca son predecibles; se han

producido efectos perjudiciales. En la clínica se ha observado un antagonismo notable entre la penicilina y las tetraciclinas en meningitis neumocócica; los resultados de esta terapéutica - desafortunada señalan el hecho de que tal antibioticoterapia - suele ser muy peligrosa.

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis de proteínas.

La resistencia a las tetraciclinas producida in vitro aparece lentamente, en forma gradual y por etapas, como en el caso de la penicilina. Los microorganismos que se han hecho no susceptibles a una tetraciclina presentan con frecuencia resistencia a las otras.

Todas las tetraciclinas son absorbidas, aunque no muy completamente, en el conducto gastrointestinal. La absorción es más activa en el estómago y en la porción superior del intestino delgado, y es mayor en estado de ayuno; es mucho menor en las porciones inferiores del intestino. La absorción de estos compuestos es impedida en grado variable por la leche y productos lácteos y muy especialmente por la administración concomitante de gel de hidróxido de aluminio, bicarbonato sódico, sales de calcio y magnesio y preparados de hierro. Los mecanismos que explican la menor absorción parecen ser la quelación y un aumento de pH gástrico.

Todas las tetraciclinas son excretadas en la orina y en las heces, siendo el riñón la vía principal. En su excreción influye el estado de la función renal.

Las tetraciclinas se prescriben por lo regular para adminis-

tración bucal, pero también para inyección intravenosa. La administración tópica es una forma que conviene evitar por el alto riesgo de sensibilización, excepto en los ojos. Las tetraciclinas nunca se deberán inyectar por vía intrarraquídea.

Preparados, vías de administración y dosis.-

Clorhidrato de clorotetraciclina; clorhidrato de oxitetraciclina (Terramicina), clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de demeclociclina, clorhidrato de metaciclina, hidrato de doxiciclina y clorhidrato de deminociclina, se hallan en el comercio en muy diversas formas para administración bucal, tópica o parenteral.

La dosis bucal de las tetraciclinas varía según la naturaleza y gravedad de la enfermedad. Para la tetraciclina, oxitetraciclina y clorotetraciclina es, en adulto, de 1 a 2 g/día. La dosis recomendada de demeclociclina es algo menor, desde 150 mg cada seis horas en las infecciones moderadas hasta 300 mg cada seis horas cuando la enfermedad es más grave. Las dosis para niños se calculan según el peso corporal. La dosis bucal de metaciclina para adultos es de 150 mg/6 horas ó 300 mg/12 horas; para niños es de 10 mg/Kg/día, divididos en tres partes iguales, que se dan una cada hora.

En realidad, cada dosis se ajusta al padecimiento, como ya lo mencionamos.

Todas las tetraciclinas causan a veces diversas reacciones cutáneas como erupción morbiliforme, urticaria y dermatitis exfoliativa generalizada. Entre las respuestas alérgicas más serias están angioedema y anafilaxia. Otros efectos que pueden -



deberse a hipersensibilidad son ardor de ojos, queilosis, lengua parda o negra, glositis atrófica o hipertrófica, prurito anal o vulvar y vaginitis. Estos efectos permanecen durante semanas o meses después de acabar la terapéutica. Pueden causar a veces fiebre de grado variable y eosinofilia. No se ha observado enfermedad del suero.

Debe señalarse que la sensibilidad cruzada entre distintas tetraciclinas es en extremo frecuente sino es regla.

Por vía bucal se observan como efectos tóxicos e irritativos irritación gastrointestinal en grado variable en algunos individuos. La administración intravenosa produce con frecuencia tromboflebitis.

El tratamiento a largo plazo produce alteraciones en la sangre periférica; se han observado leucocitosis, linfocitos atípicos, granulación tóxica en los granulocitos y púrpura trombocitopénica.

Pueden originar el desarrollo de infecciones sobreañadidas.

#### 8.4 ERITROMICINA

Es un antibiótico eficaz por vía bucal, descubierto en 1952, por Mc Guire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*.

La eritromicina es bacteriostática o bactericida, según la naturaleza del germen y la concentración del antibiótico. Su eficacia es máxima in vitro sobre los cocos grampositivos como *Staph. aureus*, estreptococo del grupo A, enterococos y neumococos; muchos bacilos grampositivos son inhibidos. *Neisseria*, unas cepas de *H. influenzae*, *Pst. multocida*, *Brucella*, rickettsias y treponemas sufren inhibición también por concentraciones bajas del antibiótico. La eritromicina es inactivada por *Mycoplasma pneumoniae*. No es efectiva contra virus, levaduras y hongos.

Aunque no suele observarse resistencia cruzada entre eritromicina y otros antimicrobianos, se ha visto entre lincomicina y eritromicina en cepas de estreptococos del grupo viridans aisladas en pacientes tratados con cada uno de estos agentes.

La eritromicina y otros agentes macrólidos inhiben la síntesis de proteínas.

La eritromicina se absorbe bien por la parte alta del intestino delgado; pierde su actividad en contacto con el jugo gástrico; el contenido alimenticio del estómago retrasa su absorción final. Para evitarse estos problemas, el antibiótico puede administrarse en cápsulas cuya pared es resistente a los ácidos o es administrado en forma de estearato. El estolato de eritromicina es menos susceptible a los ácidos, conserva su potencia en el jugo gástrico por largo tiempo y se absorbe en proporción ma

yor que las otras formas del antibiótico. Los alimentos no alteran en grado sensible su absorción. Aunque el estolato de eritromicina aparece en la sangre con lentitud algo mayor, su concentración máxima es más alta y persiste más tiempo cuando se administra el antibiótico después de las comidas.

La administración bucal de eritromicina base o el estearato produce concentraciones plasmáticas máximas en una a cuatro horas, según la rapidez del vaciamiento del estómago. De la cuarta a la sexta hora, la concentración disminuye con rapidez. El etilsuccinato de eritromicina es otro éster que es bien absorbido después de la administración bucal, sobre todo cuando el estómago está vacío. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de droga se conservan mejor administrando el estolato.

En la orina se excreta en forma activa solamente del 2 al 5 por 100 de la eritromicina administrada por vía bucal; se encuentra del 12 al 15 por 100 después de la infusión intravenosa. Cuando se administran dosis grandes por vía bucal, en el excremento se encuentran a veces hasta 0.5 mg/g. El antibiótico se concentra en el hígado y se excreta en forma activa en la bilis.

La eritromicina se difunde bien en los líquidos intracelulares. Todos los tejidos, excepto el cerebro, contienen concentraciones mayores que las sanguíneas, y el antibiótico se encuentra en los tejidos toda vía por algún tiempo después de haber desaparecido de la circulación. Se difunde en los líquidos pleural y peritoneal. La concentración en el líquido cefalorraquídeo de las personas con meningitis suele ser lo suficientemente alta para destruir neumococos y estafilococos. La eritromicina atraviesa la barrera placentaria. La concentración plasmática -

fetal es del 5 al 20 por 100 de la materna.

Eritromicina, se obtiene en tabletas con capa entérica que contienen 250 mg de la droga y en supositorios (125 mg).

Las tabletas de estearato de eritromicina contienen 125 ó 250 mg cada una.

El estolato de eritromicina se haya en el comercio como cápsulas (125 y 250 mg), tabletas (125, 250 y 500 mg), y como suspensión bucal (125 y 250 mg/5 ml).

El etilsuccinato de eritromicina se haya en el comercio en gránulos para suspensión bucal (200 mg/5 ml), y como tabletas para masticar (200 mg).

Gluceptato de eritromicina estéril y el lactobionato de eritromicina para inyección se haya en el comercio para inyección intravenosa en forma de polvos secos estériles (250 ó 500 mg ó 1 g del antibiótico).

La inyección de etilsuccinato de eritromicina contiene 50 mg/ml en recipientes de 2 y 10 ml para inyección intramuscular. Este preparado incluye como anestésico local 2 por 100 de butilaminobenzoato.

La dosis bucal de eritromicina para el adulto oscila entre 1 y 4 g/día, en cantidades igualmente divididas y espaciadas, por lo general cada seis horas, según la naturaleza y gravedad de la infección. Parecen ser bien toleradas dosis diarias de eritromicina tan grandes como 8 g por vía bucal, administrada durante tres meses. No deben administrarse alimentos inmediatamente después de la administración de eritromicina base; no es necesaria esta precaución cuando se administra estolato.

La dosis bucal para niños es de 30 a 50 mg/Kg/día, en cuatro tomas.

La inyección intramuscular tiene la limitación del dolor. La inyección intravenosa se reserva para el tratamiento de las infecciones graves.

Efectos secundarios.- La frecuencia de estos es baja. Entre las reacciones de hipersensibilidad están fiebre, eosinofilia y erupción cutánea, que pueden ocurrir aisladas o combinadas. Desaparecen en cuanto se suspende el tratamiento. La reacción alérgica más importante es la hepatitis colestática, que parece producirse solamente con el estolato de eritromicina.

Extensos estudios de la aplicación clínica de eritromicina - han demostrado claramente su utilidad en diversas infecciones - por gérmenes grampositivos.

## 8.5 LINCOMICINA

Es un antibiótico producido por un actinomiceto, *Streptomyces lincolnesis*, llamado así porque se aisló en una muestra de suelo cercano a Lincoln, Nebraska. La primera referencia del antibiótico en la literatura es de 1962.

La lincomicina impide in vitro la multiplicación de *Streptococcus D pneumoniae*, *Strp. pyogenes* gpo. A, *Strep. viridans* y *B. anthracis*. Sin embargo, algunas cepas de neumococos y estreptococos del grupo son resistentes. Carece de efecto sobre los enterococos. También es efectiva contra *Corynebacterium diphtheriae*, *Cl. tetanis*, y *Cl. perfringes*. La susceptibilidad del *Staph. aureus* a la droga es variable, aunque la mayor parte de las cepas son sensibles. La mayor parte de los bacilos gramnegativos, y todos los virus y hongos, son resistentes.

La lincomicina se fija a los ribosomas e inhibe la síntesis de proteínas.

No hay indicaciones para el empleo simultáneo de eritromicina y lincomicina, aunque actúan ambos al mismo nivel de la bacteria.

La lincomicina es, sólo en parte (20 a 35 por 100), absorbida con rapidez en el tubo digestivo. Los niveles del antibiótico en la sangre son apreciablemente menores cuando el fármaco se toma después de comer.

Una dosis de 500 mg se mantiene aproximadamente unas seis horas u ocho en concentraciones adecuadas para la inhibición de la mayoría de los microorganismos grampositivos; la actividad antibacteriana es reconocible al cabo de 12 horas o más. La in-

yección intramuscular produce el máximo de concentración en el plasma en 30 minutos. La infusión intravenosa de 600 mg administrada en el espacio de dos horas produce concentración terapéutica en la sangre durante 14 horas. La semidesintegración de la lincomicina es de unas cinco horas. En pacientes con insuficiencia hepática, el valor es casi doble, aunque la función de los riñones sea normal.

La excreción urinaria de la lincomicina es limitada y variable. Aproximadamente 5 por 100 de la dosis ingerida y 15 por 100 de la dosis inyectada aparecen en la orina. La bilis es un importante medio de excreción de lincomicina, que aparece en forma activa en las heces después de la administración bucal o parenteral.

La lincomicina se distribuye en los líquidos intra y extracelular y es reconocible en la mayoría de los tejidos del organismo humano. La lincomicina penetra bien en los huesos.

El clorhidrato de lincomicina se expende en cápsulas y comprimidos que contienen 250 a 500 mg; en solución estéril (300 mg/ml) para uso parenteral y en jarabe (50 mg/ml) y en gotas para niños (50 mg/ml).

La dosis bucal de lincomicina recomendada para el adulto es de 500 mg/6 horas u ocho, según la gravedad de la infección; para el niño es de 30 a 60 mg/Kg, en tres o cuatro porciones iguales repartidas en el día. Para la inyección intramuscular se recomienda la dosis de 600 mg/6 horas u 8 ó 12, según la gravedad de la infección.

La lincomicina ingerida causa diarrea en 20 por 100 de los pacientes; algunos sufren colitis pseudomembranosa, que incluso

puede ser mortal. Otras reacciones son glositis, estomatitis, náuseas, vómitos, enterocolitis, prurito anal, erupciones cutáneas variadas, urticaria, prurito generalizado y vaginitis. La administración parenteral es raramente seguida de neutropenia, leucopenia y trombopenia, efectos que desaparecen después de suspendido el tratamiento. Otros efectos raros son angioedema, enfermedad del suero, anafilaxia, fotosensibilidad y paro cardiopulmonar (después de rápida infusión intravenosa). En el intestino puede ocurrir sobreproducción de levaduras, pero las sobreinfecciones son raras. No se han publicado observaciones de anomalías renales ni neurológicas.

La lincomicina tiene un alto grado de eficacia en el tratamiento de la osteomielitis crónica. El antibiótico se emplea a menudo como sustituto de la eritromicina porque produce poco o ningún dolor en inyección intramuscular. Sin embargo, no es eficaz en el tratamiento de las infecciones por enterococos y no puede ser sustituto de la eritromicina para este fin.



## CAPITULO 9 BASES PARA LA ELABORACION DE UNA RECETA

Una receta o prescripción facultativa es una nota suscrita - por un médico, dentista o cualquier otra persona autorizada y - destinada a un farmacéutico para que éste despache una medicina, con la instrucción necesaria para su preparación y las indicaciones claramente escritas para el enfermo sobre la manera de usarla.

Requisitos que debe tener una receta:

- Escritura clara con tinta en una hoja de recetario.
- Nombre y dirección del enfermo para el cual se formula. (Con frecuencia se especifica la edad del paciente, a efecto de que el farmacéutico verifique la dosificación). Cabe mencionar que, este punto es en la actualidad poco prescindible, ya que el --- profesionalista que suscribe tiene la responsabilidad principal sobre el paciente.
- Instrucciones para el uso del medicamento.
- Firma del autor.
- Cuando contenga ingredientes peligrosos, añadir bajo la firma "no se repita".
- No debe contener medicamentos incompatibles.
- Nunca prescribir medicamentos cuya acción no es bien conocida.
- Cuando se recete un narcótico, guárdese una copia y úsese una hoja que tenga el número de registro.

La receta consta de cinco partes:

- 1) Encabezado.- Comprende nombre y dirección del recetante. En esta parte se puede poner la fecha de expedición de la receta.

- 2) **Superscrinción.**- Es la palabra latina *récipe*, que equivale a toma o tómesese. Se emplea como abreviatura Rp o el símbolo R (la cruz que se forma con el rabo de la R, es reminiscencia de una vieja superstición que invocaba la ayuda de un dios antiguo).
- 3) **Inscripción.**- Es la parte esencial de la receta. Designa los ingredientes y sus cantidades. Los nombres se pueden escribir en latín o español, según prefiera el facultativo.
- 4) **Suscripción.**- Consiste en las indicaciones que el facultativo hace al farmacéutico sobre la preparación de la receta. Este punto también se puede suprimir, pues los conocimientos del preparador, el farmacéutico, también la hacen superflua.
- 5) **Instrucción.**- Consiste en las instrucciones que se dan al enfermo, o a los que lo cuidan, sobre la manera de administrar el medicamento.
- 6) Termina con la firma del facultativo. Si al principio no se puso la fecha de expedición de la receta, se puede hacer en este momento.

Es conveniente tener un cuaderno de hojas para receta y utilizar una hoja de papel carbón, a fin de que en el cuaderno que de copia de la receta para ulteriores consultas.

Escrita la receta, debe releerse con especial atención antes de entregarla al enfermo; en tal caso, como es lógico, no conviene detenerse a pensar largamente.

## CONCLUSIONES

Del trabajo desarrollado, considero que se puede concluir - que resulta imprescindible para el dentista, el médico o cualquier persona relacionada con farmacoterapia, poseer los mínimos conocimientos de las indicaciones y contraindicaciones de los fármacos de que se dispone en el comercio, para que estos nos brinden su máxima eficacia, y evitar así posibles riesgos - que incluso pudieran llegar a ser mortales.

También, debemos hacer una labor de concientización a las - personas que son afectas a la automedicación para que supriman ésta, ya que además del alto riesgo a que se exponen, es probable que sean ellas mismas las que en ocasiones contribuyan de una manera inconciente al fracaso de un tratamiento profesional, puesto que pueden transformar u ocultar los signos y síntomas - de su padecimiento, y desviar así la aplicación de una farmacoterapia correcta.

---

## BIBLIOGRAFIA

- 1) CIPES, L. Richard. Arte de recetar y formulario para dentistas. México. U. T. E. H. A. 3a edición. 1955
- 2) DOBBS, Edward C. y PRINZ, Hermann. Farmacología y Terapéutica dental. México. U. T. E. H. A. 10a edición. 1953
- 3) DURANTE AVELLANAL, Ciro. Diccionario Odontológico. Argentina. EDIAR Editores. 1955
- 4) GANONG, William F. Manual de Fisiología Médica. México. El - Manual Moderno Editores. 4a edición. 1974
- 5) GOODMAN, Louis S. y GILMAN, Alfred. Bases farmacológicas de la Terapéutica. México. Interamericana. 5a edición. 1979
- 6) MARTIN-ABREU, Luis. Fundamentos del diagnóstico. México. Fco Méndez Cervantes, Editor. 1ª edición. 1975
- 7) Diccionario terminológico de Ciencias Médicas. México. Salvat Editores. 9a edición. 1966
- 8) Apuntes recopilados de la clase de Farmacología del Dr. Francisco Muñoz. Facultad de Odontología de la UNAM. 1977
- 9) Apuntes recopilados de la clase de Iniciación a la Clínica - del Dr. Manuel Ayala. Facultad de Odontología de la UNAM. 1977
- 10) Apuntes recopilados de la clase de Terapéutica Médica de la - C. D. Ma. de J. Roséndiz. Facultad de Odontología, UNAM. 1978
- 11) Apuntes del curso de Farmacología Odontológica impartido en - la Escuela Superior de Medicina del IPN.