



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**HIPOPLASIA MEDICAMENTOSA EN LOS DIENTES
CAUSADAS POR TETRACICLINAS.**

T E S I S

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

**BERTHA MEDRANO MALDONADO
OFELIA JAQUELINE POBLANO SALAZAR**

México, D. F.

1985



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 está 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.

INDICE .

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
I. DATOS GENERALES SOBRE LAS TETRACICLINAS.....	3
1. Acción Farmacológica.....	4
2. Absorción, destino y excreción.....	6
3. Reacciones adversas.....	9
4. Vías de administración y dosis.....	12
II. EFECTOS DE LAS TETRACICLINAS EN LOS DIENTES...	15
1. Primeros estudios en animales.....	15
2. Constatación de las manchas.....	18
3. Variación en las manchas.....	21
4. Pigmentación acompañada de hipoplasia.....	23
III. CUANDO AFECTAN LAS TETRACICLINAS A LOS DIENTES	27
1. Determinación de la época.....	27
2. Importancia de la dosis.....	29
IV. COMO AFECTAN LAS TETRACICLINAS A LOS DIENTES..	33
V. TRATAMIENTO DEL DIENTE MANCHADO POR TETRACICLI NAS.....	37
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	43

INTRODUCCION.

Hemos visto con regularidad que los cirujanos dentistas prescriben las tetraciclinas para cualquier infección periapical o parodontal. Por qué abusar de los antibióticos de amplio espectro si sabemos que las infecciones de la boca y las vías respiratorias superiores son producidas en un alto porcentaje por microorganismos grampositivos.

Las tetraciclinas forman una amplia familia de antibióticos obtenidos por procedimientos biosintéticos o semisintéticos y que se caracterizan por poseer un amplio espectro antimicrobiano, que incluye gérmenes grampositivos y gramnegativos, rickettsias y algunas especies de virus grandes, protozoarios y actinomicetos.

En la actualidad, las tetraciclinas constituyen una familia muy numerosa de antibióticos que pueden obtenerse por diferentes procedimientos, tanto biológicos como químicos. Sus principales y más importantes representantes son la tetraciclina y el clorhidrato de tetraciclina; clortetraciclina; oxitetraciclina; fosfato de tetraciclina, que incluye derivados a base de sodio o potasio; dimetilclortetra

ciclina; metaciclina; rolitetraciclina, y los dos más recientemente elaborados, doxiciclina y minociclina.

Los promedios de absorción, las concentraciones máximas en sangre así como la vida media de cada derivado tetraciclínico puede variar de una a otro, estos factores no parecen influir en forma importante en la efectividad de estos antibióticos.

Además entre los efectos secundarios que afectan a los pacientes que han sido tratados con tetraciclina, ocupan un lugar importante aquellos que tienen relación con los tejidos mineralizados.

A continuación trataremos este último problema, particularizando aún más todavía, solamente nos referiremos a los tejidos dentarios.

Este trabajo quiere presentar con objetividad el estado actual de las investigaciones en este campo y hasta donde sea posible llegar a establecer conclusiones, ya que la discrepancia de opiniones entre muchos de los investigadores deja un vacío y el llenarlo implica una tarea bastante ardua.

C A P I T U L O I.

DATOS GENERALES SOBRE LAS TETRACICLINAS.

Los antibióticos tetraciclina se empezaron a aplicar en 1948, recibiendo dicha nomenclatura por presentar to dos ellos cuatro anillos benzénicos en su estructura molecular.

El grupo comprende la oxitetraciclina, la clortetraciclina y el hidrocioruro de tetraciclina. Este fue el primero del grupo que se produjo semisintéticamente y se elaboró eliminando cloro de la clortetraciclina por hidrogenación. La oxitetraciclina y la clortetraciclina se aislaron de los actinomicetos *Streptomyces aureofaciens* y *Streptomyces rimosus*, respectivamente. Aunque muchas tetraciclinas han salido al mercado, hasta la fecha todas pueden ser clasificadas bajo uno de los tipos básicos mencionados.

En ocasiones, en una infección específica o más comúnmente, en un enfermo determinado, una de las tetraci--

clinas resulta superior a sus congéneres. No obstante la íntima semejanza de las propiedades químicas, antimicrobianas, farmacológicas y terapéuticas de estos fármacos permite que se les considere globalmente.

1 . ACCION FARMACOLOGICA.

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro que no solo comprende las correspondientes a la penicilina y a la estreptomina, es decir bacterias grampositivas y gramnegativas, sino también abarca las rickettsias y virus grandes.

Su acción es predominantemente bacteriostática.

El mecanismo de la acción antibacteriana consiste esencialmente en la inhibición de la síntesis proteica.

En cuanto a la resistencia bacteriana las tetraciclinas son capaces de desarrollarla en forma semejante a la penicilina, aunque más lentamente, y nunca con la intensidad de la estreptomina.

Esta resistencia se ha presentado en la *Escherichia coli* y sobre todo en el *Staphilococcus aureus*; la mayo

ría de los estafilococos productores de penicilinas, es -- decir resistentes a la penicilina, también lo son a las tetraciclina. También el *Streptococcus pyogenes* se ha hecho resistente. Así mismo se han hallado algunas cepas de *Diplococcus pneumoniae* resistentes a las tetraciclina.

Diferencias de acción de los preparados.

La tetraciclina, la clortetraciclina y la oxitetra-
 ciclina son, en general de la misma potencia antimicro-
 biana, con la diferencia que la clortetraciclina es algo --
 más activa sobre los cocos grampositivos como el estafilococ-
 co y el nematico, la oxitetra-ciclina sobre la pseudomonas a-
 aeruginosa y la tetraciclina sobre el *Proteus mirabilis*. --
 Los derivados de la tetraciclina (rolitetra-ciclina, mepici-
 clina, limeciclina) tienen todos la misma potencia en rela-
 ción a su contenido en tetraciclina. Ahora bien la deme-
 tilclortetraciclina (derivada también del *Streptomyces au-*
reofaciens, de una cepa distinta) y la doxiciclina (deriva-
 da de la oxitetra-ciclina) poseen una actividad algo mayor --
 que las otras tetraciclina, pero no muy importante; las di-
 ferencias principales residen esencialmente en la absorción

y eliminación.

2. ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION.

ABSORCION.

Vía Bucal.

Administradas por esta vía las tetraciclinas se absorben a nivel del estómago y sobre todo del intestino delgado. Como dicha absorción es lenta, la máxima concentración se produce de las 3 a 6 horas, y se mantiene por 6 horas o más; a veces se descubren los antibióticos en el plasma después de 24 a 30 horas. Si la dosis oral de 250mg se repite cada 6 horas, después de la segunda dosis la concentración plasmática suele ser de 1 a 3 microgramos por centímetro cúbico, y así se mantiene durante todo el tratamiento. Si la dosis oral se aumenta a 500 mg. cada 6 horas se obtiene una concentración de 3 a 5 microgramos por centímetro cúbico de plasma.

Comparándolas, la demetilclortetraciclina es con la que se observan concentraciones hemáticas más elevadas --siguiendo luego la clortetraciclina, tetraciclina y finalmente la oxitetraciclina.

Vías Parenterales.

La absorción de las tetraciclinas por vía intramuscular y subcutánea es excelente con la oxitetraciclina, la tetraciclina, pero especialmente con los preparados de gran solubilidad como son la rolitetraciclina y la limeciclina y la limeciclina. Los niveles hemáticos obtenidos con estos últimos son claramente superiores a los obtenidos con clorhidrato de tetraciclina. De todas maneras con cualquier preparado, la absorción es completa y superior a la obtenida por vía bucal, 100 mg. por vía intramuscular produce una concentración sanguínea máxima a los 60 a 90 minutos, equivalente a 250 mg por vía bucal.

Las concentraciones que se obtienen por la vía intravenosa son de 10 microgramos o más, manteniéndose valores importantes aún después de 12 y 24 horas de una inyección. El problema con esta vía es el riesgo de producir una flebitis.

DESTINO.

Una vez absorbidas las tetraciclinas pasan al torrente sanguíneo donde circulan combinadas parcialmente con las proteínas del plasma, esta combinación es inestable y

las tetraciclinas se distribuyen rápidamente por todo el organismo; las mayores concentraciones se encuentran en hígado, riñón, pulmón, corazón, músculos y bazo. Pasan al líquido pleural, pericárdico y ascítico en concentraciones algo menores que en la sangre, atraviesan la placenta y llegan a la circulación fetal también en concentración menor que en la materna; pasan también a la leche materna.

Cuando el funcionamiento hepático es normal y no hay obstrucción biliar, la concentración en bilis es 5 a 15 veces mayor que la del plasma. Las tetraciclinas pasan también al líquido cefalorraquídeo pero en concentraciones inferiores a las del plasma.

Las tetraciclinas, debido a la avidéz que presentan por los iones calcio tienen la propiedad de concentrarse y persistir en tejidos en vías de calcificación como huesos y dientes; lo mismo sucede en los tejidos de rápido crecimiento como las uñas y tumores malignos.

EXCRECION.

Se eliminan por la orina, algo también en las heces a través de la bilis, pero en forma lenta, siendo di-

cha lentitud mayor con la demetiolortetraciclina y sobre todo con la doxiciclina, esta baja velocidad de excreción explica la persistencia de los niveles sanguíneos.

La excreción urinaria de esas drogas es alrededor de 10 a 20 por ciento de la dosis administrada, en las primeras doce horas, y el resto llegando al 40 a 60 % en 3 a 4 días.

3 . REACCIONES ADVERSAS.

Las tetraciclinas como todos los medicamentos tienen reacciones secundarias siendo algunas muy graves.

Pueden clasificarse dichos trastornos en:

- a) Locales por irritación.
 - b) Los producidos por superinfección.
 - c) Los derivados de la acción tóxica directa de la droga.
 - d) Los debidos a sensibilización alérgica.
- a) Irritación Local.

Se observa en el tracto digestivo y por inyección.

A nivel del tracto digestivo, las tetraciclinas administradas por vía bucal pueden causar ardor epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos y a veces diarrea (sin existir superinfección).

La administración intramuscular da lugar a dolor e induración local (menor con la rolitetraciclina). La vía intravenosa es capaz de producir flebitis, lo que puede evitarse usando soluciones diluidas no mayores de 5 mg. por c.c., en la administración lenta, preferiblemente por goteo esta precaución no es necesaria con la rolitetraciclina y la mepiciclina, que admiten inyecciones intravenosas mas -- concentradas.

b) Superinfección.

Son los más frecuentes y más serios. se producen a nivel del tracto digestivo, genitourinario y aún sistémicos; sobre todo cuando las dosis son elevadas o tratamientos prolongados.

En tracto digestivo, por destrucción de los micro organismos de la flora intestinal, especialmente la Escherichia coli que normalmente suprime el desarrollo de las leva

duras y estafilococos; estos gérmenes no susceptibles a las tetraciclinas, crecen rápidamente dando origen a infecciones intestinales especialmente por la *Candida albicans* y sobre todo por el *Staphylococcus aureus*.

En el tracto genitourinario, los estafilococos -- así como el *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*, poco susceptibles a las tetraciclinas, pueden provocar infecciones urinarias, vaginitis e irritación vulvar.

Las infecciones generalizadas por la *Candida* (moniliasis) que afectan riñón, corazón, pulmones y cerebro, son trastornos graves, muchas veces mortales.

c) Toxicidad Directa.

Las tetraciclinas pueden producir lesiones hepáticas, especialmente en mujeres embarazadas, con dosis elevadas de tetraciclina, sobre todo por vía intravenosa. También afecta al tejido óseo, en niños que están en desarrollo puede detener el crecimiento de los huesos y manchar los dientes permanentemente, esto último se verá más ampliamente en los capítulos posteriores ya que es el tema fundamental de este trabajo.

d) Manifestaciones Alérgicas.

No son muy frecuentes y se manifiestan por erupciones cutáneas del tipo maculopapuloso, urticario, el edema angioneurótico y algún caso de dermatitis exfoliativa, también puede producirse alergia local por aplicación cutánea de dichas drogas.

4. VÍAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS.a) Vía Oral.

La vía oral es la mas empleada y se usan tanto las tetraciclinas bases como sus sales correspondientes; al parecer, el complejo fosfato de tetraciclina y la asociación de éste con ácido ascórbico se absorbe algo mejor en el intestino que el clorhidrato. La administración se realiza en forma de cápsulas, tabletas, grageas, indiferentemente, y como suspensiones y jarabes con sabor agradable para uso infantil. Las dosis más usuales para la tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina y sus sales es de 250 mg. 4 veces por día; la limeciclina, 150 mg. (expresados en tetraciclina) 4 veces por día; el clorhidrato de demetilclortetraciclina, 300 mg. dos veces por día; el clorhidrato de doxo-

ciclina, 100 mg. (base) una vez por día. Para niños la dosis es calculada de acuerdo con el peso corporal.

b) Vía Intramuscular.

La vía intramuscular se usa cuando se quieren conseguir concentraciones sanguíneas elevadas, deben aplicarse muy profundamente, por ser muy dolorosas, generalmente las tetraciclinas van acompañadas de un anestésico local como la lidocaína. El preparado mas recomendado para ésta vía es la rolitetraciclina a una dosis de 350 mg. (250 mg. de tetraciclina) dos veces por día.

c) Vía Intravenosa.

Esta vía solo se usa en casos muy graves. El clorhidrato de oxitetraciclina es uno de los mas empleados y deben utilizarse soluciones diluidas, para evitar la flebitis en infusión intravenosa, 250 a 500 mg. en 250 ml. de solución salina o de glucosa isotónica, no debiendo pasarse de la velocidad de 20 ml. por minuto. Si se usa la rolitetraciclina o la mepiciclina puede realizarse la inyección de 350 mg del compuesto en 10 ml. de agua para inyección en un lapso no menor de 2 minutos.

d) Procesos Locales.

Para procesos locales cutáneos, oculares, de oído y vaginales existen pomadas, colirios, gotas ópticas y tabletas vaginales. Pero se usan muy poco por la sensibilización que pueden desarrollar.

C A P I T U L O I I .

EFECTOS DE LAS TETRACICLINAS EN LOS DIENTES.

Desde 1956, en que SWACHMAN Y SHUSTER tratan el tema por primera vez, muy abundante ha sido la documentación relativa a las manchas producidas por las tetraciclinas, pero frecuentemente los artículos se contradicen entre sí.

Sin embargo a pesar de las contradicciones existe el consenso de que las tetraciclinas manchan los dientes y que en cierto período los dientes están mas propensos a mancharse.

1 . PRIMEROS ESTUDIOS EN ANIMALES.

Después del reporte de SWACHMAN Y SHUSTER; MILCH por primera vez reportó sobre el depósito de tetraciclinas en huesos y dientes; verificó que después de la administración de tetraciclina en varios animales de laboratorio, ha

bía en todos los tejidos, con excepción de los cerebrales, - fluorescencia amarillo dorada. Después de transcurrir seis horas desaparece de todos los tejidos menos de los óseos.

TORSTEN demostró que a pesar de que las tetraciclinas se distribuían ampliamente por todo el organismo sin afinidad especial, se incorporaban a los huesos de los animales en que estaba experimentando.

BEVELANDER y otros, encontraron que después de la administración de tetraciclina a embriones de pollo en desarrollo; la droga se encontraba exclusivamente en la parte - calcificada del esqueleto; su presencia provocó un pronunciado retraso en el crecimiento de los huesos así como su - malformación. Mas adelante el mismo autor en un estudio que hizo con ratas de 15 días de edad notó la presencia de bandas fluorescentes en la dentina y esmalte de los incisivos - y molares. Se inyectaron dosis de 5 mg. de tetraciclina en - 5 días sucesivos, cada inyección diaria estuvo representada por una banda en esmalte y dentina; las bandas en dentina - fueron más definitivas.

OWEN confirmó la localización de las tetraciclinas en los huesos de perros de 8 a 12 semanas de edad a los cual

les se les había dado tetraciclina. También notó una decoloración amarillo pálida cuando examinó sus dientes a la luz del día; con una lámpara de luz ultravioleta de $3\ 600\ \text{A}^\circ$, - estos dientes fluorescieron amarillos.

BOYNE encontró que la fluorescencia por tetraciclina inducida persiste en los dientes de perros de doce meses después de la administración de la droga.

RALL y otros descubrieron radiaciones amarillas en tumores de animales de laboratorio y seres humanos cuando la tetraciclina era aplicada previamente al examen microscópico. Los autores sugieren en su artículo, que en virtud de esas características, las drogas sean usadas en el estudio-anatomopatológico y terapéutico del cáncer.

MALEK Y RALL también reportaron la localización de tetraciclina en los huesos. En los fémures de ratas se detectó fluorescencia con rayos ultravioleta de $3\ 600\ \text{A}^\circ$. La fluorescencia apareció en las regiones de formación de hueso.

2. CONSTATAACION DE LAS MANCHAS.

HILTON fue el primero en reportar la decoloración definitiva de los huesos humanos, vistos a la luz del día - después de la administración de tetraciclina; demostrando - también que donde estaba fijada la tetraciclina fluorescía bajo una lámpara de Wood y si se exponían a la luz solar - cambiaban su color amarillo por un color café y ya no fluorescían.

PGRON Y JOHANSEN usando la fluorescencia microscópica constataron líneas de depósito de tetraciclina en la dentina de un diente supernumerario y en temporales de una niña de 11 años que había sido tratada con tetraciclina en varias ocasiones a partir de los 8 meses de vida.

HARCOURT reportó sobre un pequeño número de casos que mostraron pigmentación amarilla en denticiones primarias y permanentes. El examen de los dientes reveló que - la mancha fue localizada en la dentina.

Posteriormente HARCOURT Y JOHNSON encontraron nuevamente líneas amarillas en la dentina pero no en el esmalte. Como confirmación de que las tetraciclinas fueron -

las responsables de las manchas; ellos encontraron que era el mismo color que el de la solución original que fué administrada y también fluorescía con la misma longitud de onda.

DAVIES y otros removieron los gérmenes dentarios de una niña de 11 días de nacida a la cual se le había administrado tetraciclina durante 5 días, constatando que dichos gérmenes dentarios presentaban fluorescencia amarillo-dorada.

SHACHMAN presentó el resultado de un largo estudio de 50 pacientes con fibrosis quística del páncreas que fueron tratados con el antibiótico por un período de 8 años en el 80% de los pacientes se mancharon los dientes.

ZEGARELLI al estudiar 52 enfermos de fibrosis quística del páncreas, con edades variables entre 9 meses y 16 años, verificó que 38 presentaban temporales y permanentes con pigmentación gris oscuro después de una terapia intensiva a base de tetraciclinas con el fin de controlar la molestia pulmonar característica de ésta afección.

PINDBORG reportó otro caso de un paciente con —

quistes fibroso en el páncreas y dientes pigmentados. El paciente estuvo recibiendo clortetraciclina desde 8 días de nacido, a través de 4 años y medio; observó una coloración grisácea en la dentición primaria y permanente, cortó secciones de un molar primario, examinándolas bajo luz ultravioleta, encontró varias bandas fluorescentes en la dentina que correspondían a los períodos en que fue administrada la tetraciclina.

WEYMAN Y FORTEUS encontraron que de un grupo de 7 niños que tenían dientes café grisáceos, 3 de ellos no estaban asociados con fibrosis quística del páncreas sin embargo ellos habían tenido osteitis cuando eran muy pequeños. Esto demuestra que la pigmentación café grisácea en pacientes con fibrosis quística es producida por la tetraciclina administrada al paciente y no por la enfermedad.

WITKOP notó una definitiva relación entre la administración de la tetraciclina y dientes pigmentados. --- ZEGARELLI tiene reportado esto en una serie de artículos; sostiene que una extensa pigmentación está asociada con la administración de tetraciclina por un tiempo largo, cuando así lo requiere la naturaleza de la enfermedad.

Los factores citados fueron corroborados por otros autores y trabajos subsecuentes establecieron en definitiva que las tetraciclinas se depositan en el tejido óseo en formación en los dientes desiguos y permanentes en desarrollo.

3 . VARIACION EN LAS MANCHAS.

WALLMAN Y HILTON opinan que los dientes pigmentados por tetraciclina al exponerse a la luz solar se oscurecen; llegaron a esta conclusión por un experimento que hicieron: extrajeron un diente y lo partieron en dos, longitudinalmente, una parte la expusieron a la luz y la otra la guardaron; la parte expuesta a la luz cambió del amarillo al café y la otra permaneció amarilla.

WITKOP Y WOLF han indicado también que los dientes pueden hacer erupción de un color amarillo y después -- mancharse progresivamente de un color café grisáceo y perder su fluorescencia.

HENNON en una investigación de persistencia de la pigmentación amarilla, estudió a 1707 niños de una escuela; la edad de los niños era alrededor de los 11 años y en-

contró 60 casos (3.5%) de pigmentación por tetraciclina, - notificó que la pigmentación va disminuyendo con la edad.

STEWART con respecto a este cambio, reportó que se produce tan lentamente que los dientes se pueden ver amarillos 4 ó 5 años después. El estableció que los dientes pigmentados de amarillo gradualmente van oscureciendo, cambiando ligeramente al café grisáceo y disminuyendo su capacidad para fluorescer; esto es debido a la degradación que sufre la tetraciclina, y que es acelerada por la exposición a la luz. Consecuentemente las caras labiales de los incisivos son las primeras que se oscurecen, un poco después - los molares, que mientras mas atras están situados en la - cavidad oral, por mas tiempo permanecen amarillos.

WEYMAN Y FORTEUS intentando entender por qué? - el color de unos dientes amarillos no se transformaba en - café; examinaron 37 casos, notando que algunos café no flu - orescían amarillo brillante; concluyeron que un diente ama - rillo hacía erupción amarilla y un café grisáceo erupciona - ba un poco más oscuro, pero nunca aparecía amarillo. Ellos supusieron que los dientes amarillos habían recibido tetra - ciclina y a los que tenían dientes color café grisáceo se -

les había administrado clortetraciclina.

IBSEN y otros comparando las tetraciclinas con respecto al manchado, resumieron: la rolitetraciclina pigmenta al diente en una más grande extensión, la clortetraciclina produjo muy poco manchado antes o después de la exposición a la luz. La rolitetraciclina mancha muy profundamente pero cuando se expone a la luz solar palidece. Otros opinan que la clortetraciclina produce un color marrón grisáceo, la demetilclotetraciclina amarillo arenoso, la tetraciclina da un color medio entre ambos grupos y piensan que estas tonalidades tienden a ser más acentuadas con el pasar del tiempo como resultado de la oxidación del antibiótico - al ser expuesto a la luz.

4 . FIGMENTACION ACOMPAÑADA DE HIPOPLASIA.

WITKOP reportó sobre hipoplasia y pigmentación - asociadas a terapia con tetraciclina, la hipoplasia fue localizada en aquellos dientes y porciones de dientes que habían estado en proceso de calcificación durante la administración de la droga.

BECKELMAN Y GINGOLD encontraron un niño que presentaba hipoplasia en toda la dentición temporal al cual se le había administrado tetraciclina.

BENNET Y LAW en un trabajo experimental con perros observaron hipoplasia del esmalte en los dientes de los animales que recibieron tetraciclina.

EGER y otros trabajando también con ratas mostraron que la tetraciclina causaba desordenes de mineralización en la dentina.

BEVELANDER y otros reportaron que después de la administración de tetraciclina en altos niveles, durante el desarrollo de los dientes, se encontró la incorporación de la tetraciclina y una inhibición parcial de los incrementos de esmalte y dentina.

Otro reporte de los mismos autores relata los efectos de la administración de tetraciclina, sobre los segundos molares primarios, que se deformaron y se les desarrollaron cúspides exageradamente afiladas.

WALLMAN Y HILTON opinaron que era la enfermedad

y no la tetraciclina, la responsable de la hipoplasia del esmalte. Paralelamente a este reporte, HARCOURT formuló una hipótesis de que la dentina interglobular representa una manifestación de una enfermedad sistémica, mas que una interferencia en la calcificación por tetraciclina.

Por otro lado MILLER trabajando con niños hizo -- una interesante declaración, él piensa que el hecho de que un niño sea prematuro es la causa de la hipoplasia.

SOGNAES y otro creen que no hay interferencia -- con la calcificación cuando se dan dosis terapéuticas de tetraciclina y no hay enfermedad.

KEITEL Y SOENTGEN también opinan que no hay evidencia definitiva de que las tetraciclinas en dosis terapéuticas produzcan hipoplasia significativa.

HAKALA Y MAKALA creen que la hipoplasia se produce cuando el tratamiento se extiende por más de tres días.

KLINE, BLATTNER Y LUNIN dicen que la administración de tetraciclina a individuos sanos en dosis terapéuticas no produce hipoplasia.

En las figuras 1 y 2 se pueden apreciar los efectos de las tetraciclinas en los dientes.



Figura 1



Figura 2

CAPITULO III.

CUANDO AFECTAN LAS TETRACICLINAS A LOS DIENTES.

1. DETERMINACION DE LA EPOCA.

Las repercusiones dentarias al uso de las tetraciclina se presentan cuando son aplicadas durante el desarrollo de los mismos.

DAVIES, LITTLE, FRANKEL, HAWES así como BEVELANDER dicen que las tetraciclina pueden afectar las piezas dentarias al ser administradas a la madre por vía oral, intramuscular, intravenosa, e intraperitoneal durante el embarazo, ya que atraviesan la barrera placentaria, o durante la lactancia porque aparece en la leche.

DAVIES Y LITTLE reportaron un grupo de casos de prematuros e infantes enfermos, a los cuales se les había dado tetraciclina en el período neonatal, presentando todos ellos pigmentación amarilla de los dientes y fluorescen

cia bajo luz ultravioleta.

WALLMAN Y HILTON estudiaron los efectos de la tetraciclina en niños recién nacidos y encontraron que el antibiótico en el período neonatal causa elevada incidencia de pigmentación, hipoplasia con malformación de la cara oclusal de las piezas.

También BEVELANDER opina que los mayores defectos se observan cuando se administra la droga en el período neonatal.

Relacionando historias médicas de pacientes con dientes decolorados WEYMAN notó que éstas decoloraciones de dientes primarios estuvieron asociadas con la administración de tetraciclina durante los primeros 6 meses de los niños, notando que en esta época los dientes permanentes no fueron afectados; después de 11 meses, el tratamiento sí fue asociado con dientes permanentes.

KEITEL Y SOENGGEN dicen que si las madres reciben tetraciclina después del cuarto mes de embarazo, que es cuando los dientes comienzan su calcificación (cuadro de la

página 32), los niños pueden presentar manchas dentales. - También si se da la droga en cualquier tiempo que quede entre el nacimiento y el séptimo año de vida; ellos opinan -- que el manchado que da mal aspecto a los dientes resulta - de administrar tetraciclina antes del quinto año de vida.

El período crítico determinado por FRENKEL y HAWES se refiere al periodo final de la formación de la corona cuando el esmalte y la dentina están formándose en las áreas cónicas del diente; además ellos mencionan que una so la administración de tetraciclina a la edad de 9 meses podría ser el último momento en el que podría ocurrir alguna decoloración en los molares primarios. En relación a los dientes permanentes opinan que el momento más precoz de asociación de pigmentación con administración de la droga en los incisivos y primeros molares permanentes opinan que el momento más precoz de asociación de pigmentación con administración de la droga en los incisivos y primeros molares permanentes fue a los 10 meses.

2. IMPORTANCIA DE LA DOSIS.

En un experimento con ratas hembras adultas jóve-

nes, a las cuales se les administró dosis terapéuticas de diferentes tetraciclinas durante los 21 días de preñez, sus crías mostraron fluorescencia en la pulpa de los dientes.

KLINÉ y otros trataron gestantes en una clínica - usando como agentes antiinfecciosos las tetraciclinas y la eritromicina. Las gestantes tratadas con tetraciclina tuvieron hijos cuyos dientes presentaban manchas amarillo doradas acompañadas en algunos casos de hipoplasia del esmalte. Parece ser que la dosis mínima terapéutica administrada por tres días durante el embarazo puede producir alteraciones - cuando se administra a pacientes con excreción renal deficiente.

COHALAN y otros después de una experiencia que - tuvieron, llegaron a la conclusión de que la administración de tetraciclina en recién nacidos en dosis de 100 mg/kg de peso diario, en un periodo de 10 días, puede causar un decrecimiento. Después de cesado el tratamiento cesa la inhibición del crecimiento óseo.

HAKALA opina que las dosis pequeñas pueden llegar a manchar los dientes sin producir fluorescencia; y que el-

grado de fluorescencia y la intensidad de la pigmentación - está en relación con la dosis.

BEVELANDER ha indicado que una misma dosis produce mas daño cuando se administra en periodo de tiempo corto que en uno largo.

CUTITA y otros concluyeron que las tetraciclinas administradas en dosis terapéuticamente adecuadas, pigmentan los dientes primarios y permanentes si estan formandose en el momento del tratamiento.

La extensión de la mancha, según opinan BEVELAN--
DER, HARCOURT, KLINE y otros, depende de la época de administración de la droga, la etapa del desarrollo en que esté el diente y la extensión del tratamiento.

CRONOLOGIA DEL CRECIMIENTO DE LOS DIENTES HUMANOS

(Schour, I. y M. Massler, 1940)

	Diente	Formación del germen dentario	La aposición de esmalte y dentina comienza	Corona completada.	Raíz completada.
P R I M A R I O S	Incisivo central	7 s.i.u. ⁺	4-4 1/2 m.i.u.	<u>1 1/2⁺⁺</u> mes 2 1/2	1 1/2 años
	Incisivo lateral	7 s.i.u.	4 1/2 m.i.u.	2 1/2-3 mes	1 1/2-2 años
	Canino	7 1/2 s.i.u.	5 m.i.u. ⁺⁺⁺	9 mes	3 1/4 años
	Primer molar	8 s.i.u.	5 m.i.u.	5 1/2-6 mes	2 1/2 años
	Segundo molar	10 s.i.u.	6 m.i.u.	10-11 mes	3 años
P E R M A N E N T E S	Primer molar	3 1/2-4 m.i.u.	Nacimiento	2 1/2-3 años	9 - 10 años
	Incisivo central	5-5 1/4 m.i.u.	3-4 mes	4-5 años	9 - 10 años
	Incisivo Lateral	5-5 1/2 m.i.u.	<u>10-12</u> mes 3-4	4-5 años	10 - 11 años
	Canino	5 1/2-6 m.i.u.	4-5 mes	6-7 años	12 - 15 años
	Segundo premolar	Nacimiento	1 1/2-2 años	5-6 años	12 - 13 años
	Primer premolar	7 1/2-8 mes	2-2 1/2 años	6-7 años	12 - 14 años
	Segundo molar	8 1/2-9 mes	2 1/2-3 años	7-8 años	14 - 16 años
	Tercer molar	3 1/2-4 años	7- 10 años	12-15 años	18 - 21 años

+ s.i.u. = semanas in utero

++ Cuando ocurren diferencias significativas entre los dientes superiores e inferiores, su cronología se indica por separado.

+++ m.i.u. = meses in utero

C A P I T U L O . IV.

COMO AFECTAN LAS TETRACICLINAS A LOS DIENTES.

Los mecanismos exactos de incorporación de las tetraciclinas en los huesos y dientes son aún controvertidos.

Ya desde 1951 REGNA y asociados habían observado que la oxitetraciclina tiene tendencia a formar complejos con ciertas sales inorgánicas.

MILCH y otros supusieron que sobre la superficie ósea ocurre una compleja formación entre el agente fluorescente y el calcio a un Ph fisiológico y que un tipo específico de matriz es necesaria para que esta formación ocurra.

MUSTAKALLIO escribió que la fluorescencia de los huesos es debida al depósito de un quelato de calcio de tetraciclina en la matriz del colágeno y en la substancia fundamental.

WALLEMAN Y HILTON estuvieron de acuerdo con la teoría que explica que los depósitos de tetraciclina en huesos y dientes es el resultado de la formación de un complejo de orthofosfato de calcio de tetraciclina.

ZEGARELLI, estudiando pacientes con fibrosis cística del pancreas encontró que 8 de cada 18 pacientes que habían recibido tetraciclinas en dosis que variaba entre 176 mgr. y 775 mgr. no mostraban pigmentaciones oscuras. Por esto también sugirió que uno o mas factores debían estar presentes además de la tetraciclina para que éste fenómeno ocurriera.

URIST e IBSEN, formularon otra teoría. Ellos reportaron que la fijación de la oxitetraciclina con sales de calcio ocurre en la superficie de los microcristales de apatita; ellos creen que esto sucede, porque esta molécula grande de tetraciclina ocupa la superficie de un cristal.

Para apoyar la teoría de que la fijación de tetraciclina por la apatita es un fenómeno de absorción superficial HODGSON Y LEWIN hicieron 2 experimentos uno in vitro usando dos apatitas sintéticas diferentes en su tama-

de los cristales y otro in vivo usando muestras de esmalte y dentina y opinan que la fijación puede ser directamente relacionada con el tamaño de los cristales.

Resumiendo los aspectos del mecanismo de fijación de las tetraciclinas en el diente JOHNSON puntualizó 3 posibles sitios para la fijación de tetraciclina en tejidos mineralizados:

- a) Se fija como complejos con calcio en la superficie del cristal.
- b) Como complejo con colágeno.
- c) En complejos que poseen iones calcio con polisacáridos.

Colágeno

Polisacárido

Apatita

OTC

Colágeno

OTC

Polisacárido

Apatita

Colágeno

Polisacárido

OTC

Apatita

EGER y otros trabajando con ratas, creen que el-

mecanismo de la quelación de las tetraciclinas con las estructuras calcificantes es hecho directamente a los cristales de apatita o con los polisacáridos o los dos simultáneamente en un complejo.

¿Cuándo la tetraciclina ya se ha incorporado a los tejidos dentales duros, modifica la susceptibilidad a la caries?

HARNDT, hizo un estudio con hámsters al respecto y observó que hubo más resistencia a la caries en los dientes de los animales a los que se les había dado tetraciclina.

En un trabajo realizado, en dientes humanos, por un grupo de investigadores de la universidad de Osaka encontraron que las áreas afectadas con tetraciclina estaban hipomineralizadas y la hidroxiapatita tenía menos imperfecciones pues su cristalización era mejor, notando que el tamaño de los cristales estaba reducido.

C A P I T U L O V.

TRATAMIENTO DEL DIENTE MANCHADO POR TETRACICLINAS.

Existen varias formas de tratar estos dientes, un tratamiento común es hacer una corona funda y esto está -
contraindicado en pacientes muy jóvenes.

Otra forma de tratamiento es el cosmético con resinas compuestas, previo grabado del esmalte.

William. F. Mouradian, Diana Graham y Laurence --
Fernald han ideado otro tratamiento para los dientes mancha-
dos por tetraciclinas que consiste en cubrir las caras ves-
tibulares de los dientes que se quieran tratar, con unas ca-
rillas que hace la Myerson Tooth Corporation, las cuales --
son fijadas al diente con una resina adhesiva composite, --
ellos usaron Restodent; la previa preparación que se hace-
al diente consiste en desgastar ligeramente la cara vestib-
lar y dejarle unas pequeñas retenciones, gravar con ácido y

finalmente pegar la carilla al diente.

Por último, queda por mencionar el blanqueamiento con peróxido de hidrógeno caliente.

J.S. Reid y P. Newman publicaron últimamente un artículo sobre esto. El Dr. Ralph E. Mc Donald de la Universidad de Indiana, también ha reportado casos en que ha usado una técnica parecida, habiendo tenido buenos resultados; aunque en algunos, dice él, no ha tenido éxito.

El blanqueamiento se realiza en la siguiente forma: Después de limpiar los dientes perfectamente, se aíslan con dique de goma todos los dientes anteriores; cubriendo con dicho dique la nariz para evitar la inhalación de los vapores del peróxido. Se embebe una torunda de algodón en el peróxido de hidrógeno (el cual deberá ser al 30%) y se aplica a las caras bucal y palatina de los incisivos. Las torundas son calentadas con un instrumento eléctrico de bajo voltaje durante 30 minutos. La temperatura del instrumento eléctrico de bajo voltaje durante 30 minutos. La temperatura del instrumento será tan alta como el paciente la tolere. Las torundas se seguirán humedeciendo, sin moverlas, con un gotero.

Toda esta operación se repetirá en otras 4 sesiones consecutivas con intervalos de una semana.

En un experimento piloto que hicieron Reid y Newman, la temperatura que soportaron la mayoría de los pacientes, en la primera sesión, fué de $55^{\circ}\text{C}.$, teniendo que disminuirla gradualmente en las sesiones subsiguientes.

El instrumento calentador que usaron tomaba su -- energía de una batería de automóvil y el voltaje era controlado con un reóstato. Este equipo, por su volumen, resultó -- incómodo para transportarlo, de modo que generalmente usaron uno como el que aparece en la figura 4.

Los resultados obtenidos se pueden ver en la figura 3B. La figura 3A, muestra los dientes antes del tratamiento.



Figura 3



Figura 4

CONCLUSIONES.

Es evidente que las tetraciclinas manchan los dientes, primarios y permanentes, cuando se suministran dosis terapéuticas durante el desarrollo de los mismos.

En relación a la intensidad de la pigmentación, se ha establecido que la dosificación es más importante que el período total de administración.

No hay suficientes pruebas hasta ahora para declarar que las tetraciclinas son responsables de la hipoplasia del esmalte cuando se dan dosis terapéuticas durante el desarrollo de los dientes.

El período de tiempo en que los dientes pueden ser pigmentados, si se administra tetraciclina, comprende desde los 4 meses in utero hasta los 7 años de vida, exceptuando aquellos dientes en que la pigmentación no es estéticamente importante.

Las tetraciclinas cuando se fijan al diente representan un cambio irreversible.

Algunas tetraciclinas se incorporan al diente bajo coloraciones claras y cuando se exponen a la luz solar, algunas se tornan en tonalidades oscuras.

Las tetraciclinas pueden cruzar la barrera placentaria y pigmentar los dientes primarios.

Parece ser que el mecanismo mas factible de incorporación de la tetraciclina a los tejidos dentarios es fijándose como un complejo a la superficie del cristal.

Considerando los efectos adversos que presenta el uso de las tetraciclinas, especialmente en los niños menores de ocho años, es conveniente señalar que no se justifica que continuen en el mercado las presentaciones pediátricas de estos antibióticos si pueden ser substituidos por otros.

B I B L I O G R A F I A .

WALIMAN, I.S. and HILTON, H. B. Prematurity, tetracycline and oxitetracycline in tooth development. D. Abs. 8: 664 Nov. 1963.

MERLE A. FRANKEL, D.D.S. Tetracycline antibiotics and tooth discoloration. J. Dent. Children March April 1970.

WEYMAN JOAN and PORTEUS, J.R. Discoloration of teeth possibly due to administration of tetracyclines. A preliminary report. Brit. D.J. 113: 51 - 54 July-17, 1962.

MIGUEL GONZALO JUARROS. Efectos colaterales de las tetraciclinas administradas en el período de formación dentaria. Anales Españoles de Odontostomatología julio - agosto 1968 Vol. VIII, 266-273.

HILTON S. MELLO, C.D., L.D. The mechanism of tetracycli-

ne staining in primary and permanent teeth. Journal of Dentistry for Children. 6: 478 - 486 -- No. 1967.

PETER K. J. VEN and JAMES H. SHAW. Effects of tetracyclines on membranous bone growth and dentin apposition in young rhesus monkeys. J. Dent. Res. - Vol. 53 No. 4 : 897 - 905, July August 1974.

CESAR LOPEZ ACEVEDO C.D.; M.S.D.: Manchas en los dientes producidas por tetraciclinas. Anales Espanoles de Odontoestomatologia. 376 - 381. Julio-Agosto - 1966.

L.N. JACKSON. Hon. Director The Crediton Project.: Tetracyclines and young children. British Medical Journal. 15 september 1973, (589).

E. STOREY.: Tetracyclines and children's teeth. Drugs 6 : 321 - 323, 1973.

Z. ANTALOVSKA, V. LONSKA and I. PROUCHOVA. : Participation of vital dental pulp in the distribution of tetracycline in dental tissues. J. Dent. Res. Vol.-

47 No. 5 : 806 - 809, September - October 1968.

NATIONAL INSTITUTES of HEALTH. Research findings of potential value to the practitioner. JAMA; Feb. 14, - 1977 Vol. 237 No.7.

GOBEL. A comment on "Requiem for tetracyclines". C.W. Pediatrics 57 (2) : 297 - 8, Feb. 1976.

MANUEL LITTER. Farmacología. Cuarta Edición, 1973 "EL ATENEÓ".

KURT H. THOMA, ROBERT J. GORLIN, HENRY M. GOLDMAN. Patología oral. Salvat Editores, S. A. Primera edición 1973, reimpresión 1975.

EIJI NONOMURA, MAKOTO, SHIZUO SOBUE and YUTAKA KORIYAKI.- X - ray microbeam diffraction analyses on a tooth discolored by tetracycline. J. Dentres. April -- 1977 Vol. 56 No.4.

THERAPEUTICS. Dental Abstracts. February 1963, 108 - 110.

DUANE B. SPENCER, D .D. S . : A conservative method of treating tetracycline stained teeth. J. Dent . Chil

dren. 39: 443 - 6 Nov- Dec., 1972.

WILLIAM F. MOURADIAN, DIANA GRAHAM, LAURENCE FERNALD.: A new approach to treatment of tetracycline stained teeth; report of a case. J. Dent. Children. -- March - April, 1976.

J . S . REID, P . NEWMAN.: A suggested method of bleaching tetracycline stained vital teeth. Br. Dent. J. 142 (8) ; 261 Apr. 19 1977.