

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



ANTIBIOTICOS Y ANTI-INFLAMATORIOS
DE USO EN LA PRACTICA ODONTOLOGICA

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

JORGE DANIEL RAMOS TRIUJEQUE

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TEMARIO.

- I.- INTRODUCCION.
- II.- MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS.
- III.- SULFONAMIDAS
- IV.- PENICILINAS
- V.- PENICILINAS SINTETICAS
- VI.- TETRACICLINAS
- VII.- CLORAMFENICOL
- VIII.- BACITRACINA
- IX.- MACROLIDOS
- X.- NEOMICINA
- XI.- ANTIBIOTICOS ANTIMICOTICOS
- XII.- ANTI-INFLAMATORIOS
- XIII.- ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES
- XIV.- ANTI-INFLAMATORIOS ENZIMATICOS
- XV.- CONCLUSIONES
- XVI.- BIBLIOGRAFIA

HONORABLE JURADO

Someto a su benevolencia el presente trabajo, - después de haber revisado los anales de diversos asuntos de investigación en la práctica Odontológica; motivo por el cual opté el título de "ANTIBIOTICOS Y ANTI-INFLAMATORIOS DE USO EN LA PRACTICA ODONTOLOGICA" esperando sea superado por los adelantos científicos futuros. En todo momento quise elaborarlo con el menor número de errores, si por falta de experiencia, no logra ser digna de ustedes, pido su benignidad por ser el primero que realizo, siendo para ustedes mi más profundo agradecimiento.

ATENTAMENTE

EL SUSTENTANTE

INTRODUCCION.

Considerando el creciente interés e importancia que tiene para la profesión odontológica el estudio, y el uso en la práctica general, de agentes quimioterapéuticos que nos auxiliien en el control y tratamiento de innumerables padecimientos derivados de procesos infecciosos e inflamatorios que desafortunadamente se presentan con una frecuencia e incidencia considerables, minando la salud de gran parte de la población. Pretendo realizar en este trabajo un estudio simplificado que resulte útil y acertado al revisar los conceptos generales en lo que al tema respecta.

Dentro de la terapéutica farmacológica los anti-inflamatorios y los antibióticos ocupan un lugar preponderante debido principalmente al hecho de que comúnmente son los únicos medicamentos que nos proporcionan un valioso auxilio en el tratamiento de procesos infecciosos que de otra manera resultaría un grave peligro para la salud del paciente.

Es particularmente lamentable, encontrarse con el uso irracional y confuso de los antibióticos, muchas veces administrándolos sin saber el grado de resistencia o sensi-

bilidad específica del agente infeccioso, y muchas otras como profiláctico preventivo de infecciones posteriores a un tratamiento dental o para proteger la cicatrización de heridas.

El uso de antibióticos en asociación a los anti-inflamatorios o solos, es correcto sólo cuando existe la evidencia diagnóstica de que existe una infección activa y ya establecida, manifestada por fiebre, malestar, edema, purulencia y aumento del número de leucocitos. Aunque no es totalmente necesario que todos estos síntomas estén presentes; la administración del antibiótico quedará sujeta a la evolución de la enfermedad. Debemos tener muy en cuenta que los antibióticos nunca serán substitutos del drenaje quirúrgico.

Siempre que se piense en administrar antibióticos debemos valorar la real necesidad de emplearlos, así como la efectividad terapéutica del fármaco; además de sus posibles efectos perjudiciales.

Sabemos que existen riesgos tales como: la posibilidad de sensibilizar a los pacientes, y de esa manera provocar la aparición de manifestaciones alérgicas de diversos grados; un efecto tóxico directo, exclusivo de las manifestaciones alérgicas; el desarrollo de micro-organismos antibiótico-resistentes; y un factor que influye en la produc -

ción de infecciones debidas a los microorganismos resistentes.

La posibilidad de sus efectos perjudiciales no de be hacernos desistir del uso de antibióticos cuando estén - imperiosamente indicados, no sin antes elegir el menos riesgoso, y al mismo tiempo el más eficaz para su administra -- ción.

MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS.

Son medicamentos antimicrobianos que poseen un -- grado de selectividad tal que les permite actuar eficazmente sobre los microorganismos sin tener efectos adversos importantes para el huésped.

La mayoría de ellos pueden administrarse por vía sistémica y su ingreso a la terapéutica ha significado uno de los triunfos más notables en la lucha contra las infecciones y posiblemente el mayor aporte de la farmacología a la salud del hombre.

Estos compuestos se denominan habitualmente quimoterápicos y comprenden a los antibióticos. Como ninguno de esos dos nombres ofrece, en apariencia, un significado etimológico que los justifique y como, además, existe cierta -- confusión en cuanto al alcance de cada uno, será útil una -- breve referencia histórica que muestre el camino que llevó -- hasta ellos.

Los antimicrobianos se desarrollaron en tres períodos históricos:

El primero es anterior a la aplicación sistémica del método científico a la medicina o a la farmacología y podría llamarse el período de los antisépticos y desinfectantes.

El segundo nace a impulso de Luis Pasteur y Pablo Ehrlich y consiste en la búsqueda de substancias suficientemente selectivas contra microorganismos, como una "bala mágica", capaz de matarlos sin tocar a los enfermos. Esta búsqueda llevada a cabo desde fines del siglo pasado principalmente por la escuela alemana, consistió en la síntesis o la modificación sistemática de moléculas químicas, para hacerlas más selectivas. El mismo Ehrlich en 1906 llamó a esas substancias quimioterápicos.

Los primeros éxitos fueron modestos avances sobre la sífilis, progresándose luego hasta lograr el más resonante con las sulfamidas, anunciando en 1935 cuando la segunda gran guerra empezaba a divisarse en el horizonte europeo.

El tercer período comienza silenciosamente con el descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1929. Este notable descubrimiento recién adquiere toda su dimensión cuando otros dos ingleses, Florey y Chain, y su grupo de Oxford, ya en plena guerra de 1940, van a conocer los fantásticos resultados de su aplicación clínica. En este caso no-

se trataba de una síntesis de sustancias "químicas" en el laboratorio, sino del aprovechamiento de un fenómeno de competencia e inhibición recíproca entre gérmenes, ya entrevisto por Pasteur.

Esa inhibición del crecimiento de un ser vivo por otro es denominado "antibiosis", por Vuillemin en 1889. Pero es Waksman, descubridor de la estreptomycin, el que acuña en 1942 el término "antibióticos" para designar a esta-- nueva generación de antibióticos sumamente selectivos, producidos por otros microorganismos.

Llegamos así a la situación actual en que se quiere diferenciar a los quimioterápicos de los antibióticos -- porque los primeros son productos de síntesis en el labora-- torio y los segundos sustancias naturales elaboradas por microorganismos. Pero esto se hace difícil porque muchos antibióticos se producen actualmente de manera sintética, y lo-- que resulta mucho más importante, no existen diferencias -- fundamentales en su mecanismo de acción y en sus efectos -- farmacológicos. Algunos proponen el término de quimioanti -- bióticos para la designación indistinta de cualquiera de -- ellos, pero, lo cierto, es que el avance arrollador de esta disciplina no ha dado tiempo para reflexionar sobre nombres, adoptándose la primera designación a pesar de sus deficien-- cias semánticas.

Por lo tanto en este trabajo, siguiendo lo consagrado por la práctica, se designará quimioterápicos al conjunto de todos los medicamentos antimicrobianos selectivos y se reservará el de antibióticos para aquellos quimioterápicos que hayan sido originados primitivamente por microorganismos.

ACCIONES Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.

Los quimioterápicos constituyen un caso muy especial dentro de los medicamentos ya que sus acciones no deben ejercer sobre el organismo humano mismo, sino todo lo contrario. Su máxima eficiencia se logra, justamente, cuando destruyen a los gérmenes que infectan al hombre sin actuar en absoluto sobre ellos. Por eso sus acciones son llamadas quimioterápicas y no farmacodinámicas.

Este ideal pocas veces se cumple ya que presentan como el resto de los medicamentos efectos adversos, que si bien a veces son debidos a una perturbación de la flora normal, otras muchas lo son por una acción directa, tóxica o alérgica.

Las acciones quimioterápicas se ejercen, pues, sobre el mismo microorganismo y tienen algunas peculiaridades que convienen destacar en forma general antes de la descripción individual de estos antimicrobianos. Esos puntos son:-

tipos de efectos y mecanismos de acción; espectroantimicrobianos y resistencia microbiana.

a) TIPOS DE EFECTOS Y MECANISMOS DE ACCION SOBRE LOS MICROORGANISMOS.

Los efectos sobre el microorganismo pueden ser de dos tipos, tal como se ha visto para los antisépticos: microbiostático o microbicida. El primero inhibiendo el desarrollo y el segundo matando a los microorganismos.

El mecanismo de acción varía con los diferentes quimioterápicos, pero se caracteriza siempre por aprovechar las diferencias entre las secuelas microbianas y las de los animales pluricelulares, especialmente al hombre, para usarlas como punto de ataque. Esto les permite la gran selectividad que caracteriza a todo el grupo.

El cuadro que sigue muestra los antibióticos que actúan sobre cada uno de esos puntos diferenciales:

PENICILINAS

CEFALOSPORINAS

BACITRACINA

VANCOMICINA

CICLOSERINA

RISTOCETINA

Actúan sobre

SINTESIS DE LA

PARED CELULAR

POLIMIXINA B		
COLISTINA		
AMFOTERICINA B		
NISTATINA	Actúan sobre	MEMBRANA CELULAR
TIOTRISINA		
GRAMICIDINA		
CANDICINA		

RIFAMPICINA		REPLICACION DE ADN.
GRISEOFULVINA	actúan sobre	TRANSCRIPCION ARN.

CLORAMFENICOL		
TETRACICLINA		
MACROLIDOS		
LINCOMOCINA	Actúan sobre	SINTESIS PROTEICA
CLINDAMICINA		
AMINOGLUCOCIDOS		
RIFAMPICINA		

SULFAMIDAS		
ACIDO PARA-AMINO-SALICILICO		
ISONIAZIDA	Actúan sobre	METABOLISMO CELULAR
ETIONAMIDA		
ETAMBUTOL		
TRIMETOPRIMA		

b) ESPECTRO ANTIMICROBIANO.

Los quimioterápicos no actúan indiscriminadamente sobre todos los microorganismos. La misma selectividad que los lleva a respetar las células de los mamíferos hace que-

resulten efectivos sólo sobre determinadas especies y cepas de gérmenes; el conjunto de esas especies y cepas para un determinado quimioterápico es llamado espectro antimicrobiano.

Este espectro es generalmente determinado en pruebas in-vitro, de ellas es necesario destacar dos:

El antibiograma y la determinación de la concentración inhibitoria mínima (simbolizada MIC).

El antibiograma.- Tiene importancia porque es un examen de laboratorio del que, el odontólogo puede valerse para saber a que quimioterápicos es sensible el germen responsable de la infección.

Para ello se hace una toma de material del foco de infección con todas las precauciones de asepsia a que el odontólogo está acostumbrado para hacer el control microbiológico del conducto radicular del diente. En nuestro medio se usa generalmente para la determinación del antibiograma, la técnica de difusión descrita originalmente por Vincent y Vincent en 1944.

Para ello el material remitido al laboratorio se cultiva en medio sólido en cápsulas de Petri. Luego se colocan sobre ella pequeños discos de papel impregnados con el antibiótico, se incuba durante doce a dieciocho horas a 37°C

y se hace la lectura. Cuando el quimioterápico es efectivo se forma un halo de inhibición alrededor del disco que lo contiene. El tamaño de ese halo indica la potencia del antimicrobiano, pero también su capacidad de difusión en el medio de cultivo. Por esa razón se han abandonado las normas de medición del halo en milímetros y actualmente se expresa el resultado diciendo que el microorganismo es sensible, -- poco sensible o resistente.

El antibiograma tiene el valor de una prueba *in vitro*, es decir que no considera los múltiples factores que inciden sobre la acción del quimioterápico en la situación real de la infección.

La concentración mínima inhibitoria se determina agregando concentraciones seriadas, progresivas, del quimioterápico a un cultivo del microorganismo en medio líquido - en tubos de ensayo. Hecha la incubación se verifica cuál es la concentración mínima del quimioterápico que ha inhibido el desarrollo del microorganismo que se prueba.

La (MIC) tiene importancia porque actualmente existe la tendencia a expresar el espectro antimicrobiano de los quimioterápicos mediante un cuadro en el que se consignan las (MIC) para cada uno de los gérmenes.

El espectro antimicrobiano de acuerdo a su amplitud puede servir como criterio de clasificación de los qui-

mioterápicos. Cuando actúa sobre más de una clase o sobre muchas cepas de microorganismos se denomina de Amplio Espectro. En cambio cuando lo hace sobre un grupo reducido se dice que es de Pequeño Espectro; y cuando sobre unos pocos, de espectro selectivo.

Estas denominaciones tienen límites precisos y a veces se presentan a confusión. Para situaciones límites se ha usado el término de espectro intermedio o también de espectro ampliado. Este concepto de espectro antimicrobiano es importante y constituye una característica fundamental de estos medicamentos, que será tenida especialmente en cuenta al hacer su descripción individual. Es una de las propiedades del quimioterápico que el odontólogo debe tener claramente presente cuando encara su prescripción.

c) RESISTENCIA A LOS QUIMIOTERAPICOS.

Los microorganismos que están dentro del espectro de un quimioterápico son naturalmente sensibles al mismo y los que están fuera de ese espectro son naturalmente resistentes. Pero con el uso del quimioterápico, algunas cepas que originalmente están dentro de su espectro pueden hacerse resistentes a su acción. A esta resistencia adquirida es a la que habitualmente se hace referencia cuando se habla de resistencia microbiana a la acción de un quimioterápico.

Ella significa la contrapartida de la gran esperanza despertada por la aparición de los quimioterápicos;--

la respuesta del microorganismo al desafío de los antimicrobianos. El gran golpe que significó para las infecciones la aparición de los quimioterápicos se ve atenuado por la constante aparición de cepas resistentes, forzando a la búsqueda constante de nuevos medicamentos. Por eso es fundamental su estudio y consideración en el tratamiento de las infecciones.

Aquí se describirán los fenómenos básicos del desarrollo de resistencia, con el objeto de proporcionar un esquema general que sirva de soporte a la comprensión de este problema en cada quimioterápico en particular.

MECANISMO DE RESISTENCIA.

La forma en que un microorganismo evita los efectos de un quimioterápico al cual era previamente sensible--son varias. Las principales pueden agruparse de la siguiente manera:

a) La primera posibilidad es que la membrana del microorganismo se haga menos permeable a la droga impidiendo el acceso al protoplasma, esto es válido para las que actúan intracelularmente, pero no se conocen casos concretos para los quimioterápicos.

Hay ejemplos, en cambio de resistencia a algunos antiparasitícos, como los arsenicales y ciertos quimioterápicos usados en el tratamiento de las neoplasias, que res-

ponden a este mecanismo.

b) Un mecanismo más conocido es el de la destrucción del quimioterápico por parte del microorganismo. Esto se realiza - generalmente mediante una enzima capaz de acelerar la des - composición de la droga.

Un ejemplo típico es de la enzima penicilinasas, - que abriendo el anillo lactámico de la penicilina la inactiva. Otro ejemplo es la acetilación del cloramfenicol.

c) Cuando la acción del quimioterápico se desarrolla sobre una macromolécula (ya sea una enzima, los ácidos nucleicos - o el ribosoma); el microorganismo a veces modifica la es -- tructura de la macromolécula, de tal manera que se altera - su capacidad funcional pierde la afinidad por la droga. Es - te es el caso de la enzima pterico-reductasa en un tipo de resistencia a las sulfamidas; y la modificación del ribosoma, en el de la estreptomina.

d) Cuando la droga actúa compitiendo con algún metabolito - del germen. Este puede aumentar la producción del metaboli - to para vencer a la competencia. Las sulfamidas con el áci - do para-aminobenzoico nos dan nuevamente el ejemplo concre - to.

e) Cuando un paso metabólico se ve bloqueado por la inhibi - ción de la enzima interviene en el; son posible dos solucion

nes. La primera es aumentar la producción de la enzima. La segunda, seguir un paso metabólico distinto.

f) Finalmente una posibilidad es la reversión a estados especiales como las formas-L que al perder la pared celular - se hacen insensibles a los antibióticos que actúan inhibiendo su síntesis.

SULFONAMIDAS.

La introducción súbita de las sulfonamidas en la terapéutica y su aceptación inmediata por las clases dental y médica, hace pensar que su descubrimiento fué cosa repentina, pero al igual que muchos otros descubrimientos científicos, fue la culminación de muchos años de investigaciones por diversos hombres de ciencia.

La síntesis de la sulfonamida P-Aminobencénica o sulfanilamida, fue efectuada por el químico austríaco Gelmo en 1908, pero esta molécula fue usada como colorante y no como medicamento.

En 1919 dos estadounidenses que trabajan en el instituto Rockefeller de Nueva York (M. Heidelberger y W.A. Jacobs) descubrieron que este compuesto mataba (in vitro) -- ciertos microorganismos.

En 1932, Mietzsch y Klaren sintetizaron en Alemania un colorante rojo al que dieron el nombre de (Prontosil). - Domagk observó ese mismo año que las inyecciones del colorante protegen a los ratones contra una dosis letal de estreptococo hemolítico.

Bovet de Francia después de un largo estudio del-

prontosil, propuso la teoría de que el efecto bacteriostático de la droga no se debía a la molécula íntegra, sino a un producto de descomposición:

La Sulfanilamida (1935). En los Estados Unidos -- Long, Bliss, Marshall y colaboradores, de la universidad de Johns Hopkins (1936), confirmaron los hallazgos de los investigadores europeos e introdujeron estas drogas en la terapéutica norteamericana.

TERAPEUTICA GENERAL.

Las sulfonamidas inhiben la nutrición y la reproducción de ciertos microbios en la sangre y en los tejidos fijos del organismo.

La acción consiste en la modificación de los sistemas enzimáticos dentro de la célula bacteriana, de suerte que se inhiben o destruyen las funciones normales de vida, crecimiento y reproducción.

El efecto bacteriostático se produce lentamente - en los tejidos y se necesita algún tiempo (48 horas) para que se manifieste. Además es necesario administrar la droga por un período de 48 horas después que desaparecen los síntomas, para evitar las recaídas.

Para que surta buen efecto el medicamento, es preciso que haya concentración óptima de él en los tejidos; la concentración en la sangre varía según la droga, cuya dosis

se determina con exactitud mediante un análisis de la sangre.

Las sulfonamidas tienen acción específica contra determinados grupos de bacterias, y antes de escoger el medicamento conviene hacer el estudio bacteriológico para averiguar cuales son los agentes patógenos.

Al tratar cada droga en particular se especifica la dosis. El destino de las sulfonamidas en el organismo varía según la droga. Son excretadas por los riñones, bien sea en forma inalterada o conjugada (acetilada). La velocidad de la excreción depende de la droga que se administre, del paciente y del estado funcional de los riñones. Por lo general basta determinar el volumen de orina excretada en 24 horas, que debe ser no menor de 1 litro.

Se administra alcalinos mientras el enfermo está tomando al sulfonamida para aumentar el Ph de la orina y de esa manera hacer que la droga sea más soluble en dicho líquido. De ordinario se prescriben dos gramos de bicarbonato sódico por cada gramo de sulfonamida.

Actualmente están muy generalizadas las asociaciones de sulfonamidas que tienen mayor solubilidad en la orina y no requieren la ingestión de alcalinos. Estas asociaciones administradas a personas susceptibles tienen la desventaja de que sensibilizan al sujeto contra dos o tres dro

gas en lugar de una, todas las sulfonamidas tienen acción semejante pero varía su absorción, conjugación, excreción en la orina, efectos secundarios tóxicos y variedad de microbios patógenos contra la cual obran.

Por razón de la diversa especificidad contra los microorganismos patógenos por lo general conviene hacer el estudio bacteriológico antes de prescribir una sulfonamida. En terapéutica dental esto no es tan necesario, pues son -- susceptibles casi todos los microbios que son patógenos en la boca.

En términos generales se puede decir que la sulfa diacina es la droga que debe preferir el dentista.

ADMINISTRACION LOCAL.

No se recomienda en odontología la aplicación tópica de sulfonamidas. La droga es absorbida en el tejido coróideo y la concentración local en los tejidos inmediatos -- es varias veces mayor que la que se puede obtener por medio de la administración interna. Puesto que la dosis tiene que ser pequeña y el tratamiento es ordinariamente breve, casi no hay peligro de provocar reacciones generales.

Tiene alguna importancia la forma en que se administra el medicamento. Es posible que las tabletas se desintegren muy lentamente o que contengan sustancia insolubles -- que produzcan reacción del cuerpo extraño.

TOXICOLOGIA.

Los síntomas de intoxicación provocados por dosis ordinarias de sulfonamidas son leves e incidentales al tratamiento. Aproximadamente el 10% de las personas no toleran estas drogas, y es necesario observar esta intolerancia para prescribir otra clase de tratamiento.

Los primeros síntomas y los más benignos, que originan la administración de sulfonamidas son de origen nervioso central. El paciente parece como si estuviera ebrio. Las personas que estén bajo tratamiento deben ser observadas y se les registrarán sus actividades, cuando fuere necesario. Por lo común no son graves los síntomas:

Vértigos, Congestión del oído medio, Cefalalgias, Malestar, Anorexia, Nauseas, Vómitos, Diarreas, Erupción cutánea, Cianosis y Estomatitis, las cuales desaparecen cuando se suspende la medicación o se reduce la dosis.

Las perturbaciones gastrointestinales pueden impedir la absorción de la droga y la ingestión normal de líquidos o alimentos. El ingreso de líquidos se debe mantener, - ya sea por la vía bucal o por cualquier otro medio. Las perturbaciones de la circulación se manifiestan en cianosis, - purpura hemorrágica, anemia, granulocitopenia aguda y leucopenia.

Los síntomas de lesión renal son tres:

Hematuria, Anuria y Albuminuria. También son necesarios los análisis de orina repetidamente.

Las sulfonamidas algunas veces originan lesiones hepáticas que dan manifestaciones de insuficiencia hepática (ictericia).

Es posible que las sulfonamidas obren como antígeno en el organismo y en administraciones subsecuentes produzcan síntomas de anafilaxia, muchas personas que toman -- sulfonamidas para combatir infecciones leves algún tiempo -- después no toleran las drogas en circunstancias en que su -- administración puede salvarles la vida. Es necesario que el dentista piense siempre en esta posibilidad cuando se sienta tentado a prescribir sulfanilamidas.

PENICILINAS.

La historia de la penicilina parece un trozo de las fantasías de los científicos (esos poetas pragmáticos) que a fines del siglo pasado aspiraron a librar al hombre de todos sus males a través del método científico. Soñó Pablo Erhlich con la "bala mágica" que matara a los parásitos del hombre -- sin tocar las células de su organismo

Tuvieron y tienen ese sueño los montones de buscadores de antibióticos que subsisten hasta nuestros días. Por rara casualidad, la penicilina aparece como la primera y la más perfecta y hasta ahora de esas balas. Al margen de sus inconvenientes que serán considerados más adelante, algunas de sus propiedades, como sus acciones bactericidas y su baja toxicidad, que son justamente las que le dan "magia" a la bala. No han sido superadas por los muchos antibióticos que llegaron después. Su misma concepción tiene algo de ejemplar:

Ciencia pura en Flemming que la descubrió; tecnología en Florey y su grupo de Oxford que la pusieron práctica -- mente al alcance de cada uno de los que la necesitan. Hasta en sus detalles la curva conserva su armonía. Alexander Flemming hizo la observación de la inhibición de un cultivo de estafilococos por la contaminación casual con una espora de un hongo, el *Penicillium Notatum*.

Hizo su hipótesis, la experimentó, la demostró y --

llegó al descubrimiento trascendental. Hasta aquí la ciencia-sola, luego técnica y ciencia, conocimiento puesto al servicio de la producción, Florey y el grupo de Oxford en trabajos también metodológicamente impecables posibilitan la aplicación clínica y la producción industrial.

Estos héroes de las guerras en favor de "todos los-hombres" forman ese ejército casi desconocido que sigue produciendo sin pausa, gracias a ellos, las penicilinas constituyen todo un grupo de antibióticos con características variadas y en continua evolución que permite incorporar nuevos miembros que mejoren sus propiedades o eliminen sus inconvenientes.

1.- MECANISMOS DE ACCION Y EFECTO

La penicilina tiene un efecto microbicida, que logra actuando sobre la pared celular de los gérmenes.

La pared celular se va formando en capas sucesivas de macromoléculas de polisacáridos de estructura cristalina.- Estas adquieren la rigidez que la caracteriza por un proceso posterior de ligaduras cruzadas, en que interviene un péptido quedando una red mucopeptídica. La única acción reconocida de la penicilina sobre los microorganismos, es justamente interferir en ese último paso de la formación de la pared bacteriana, como resultado de esta formación imperfecta la pared pierde su rigidez y deja de proteger a la bacteria contra los medios habitualmente de menor presión osmótica,

permitiendo que se "hinche", y provocando de esta manera su lisis.

Este mecanismo les proporciona una acción muy selectiva, ya que las células de los animales carecen de pared celular. Además los microorganismos son más sensibles cuanto más rápido es su crecimiento ya que ello implica una síntesis más acelerada de la pared celular.

Por otra parte significa que no tendrá acción sobre las formas L de las bacterias, ya que ellas carecen de pared.

La efectividad de la penicilina no se modifica en presencia de líquidos orgánicos normales, ni por los productos de degradación de los tejidos o del pus.

2.- ESPECTRO ANTIMICROBIANO.

Posee acciones in-vitro e in vivo sobre:

1) Cocos gram positivos. Entre estos el más sensible es el neumococo. También es notable su acción sobre los estreptococos, especialmente sobre el beta hemolítico, es algo menos eficaz sobre el alfa hemolítico o estreptococo viridans siendo el *St fecalis* (Enterococo) el menos sensible de ellos. Es eficaz contra el estafilococo dorado aunque muchas cepas han desarrollado resistencia.

2) Cocos gram negativos, gonococo y meningococo.

3) El treponema pálido es especialmente sensible. También lo son diversas espiroquetas como la *Borrellia* Vicenti, de interés odontológico.

4) Bacilos gram positivos. Son sensibles los clos--

tridia; de los cuales nos interesan en odontología, los productores de la gangrena gascosa y del tétanos. Sobre este último debemos recordar que el microorganismo sólo produce una infección localizada, y que su acción patológica más peligrosa se lleva a cabo por sus exotoxinas, que pasan a la circulación general y se fijan en el sistema nervioso. Por eso el tratamiento entibiótico es insuficiente debiendo completarse con la antitoxina.

5) Bacilos gram negativos. Es eficaz contra el bacilo fusiforme presente en muchas infecciones mixtas de la boca. Son poco sensibles el colibacilo, el *Proteus mirabilis*, la *Klebsiella pneumonia*, *Hemophilus influenzae* y grupos de *Shigella* y *Salmonella*. Sobre el resto de su acción es escasa o nula.

6) El *Actinomyces israeli*, productor de la actinomicosis así como el bacilo diftérico son sensibles.

7) La penicilina no tiene acciones útiles sobre virus, ricketisias y hongos ni sobre el bacilo de la tuberculosis.

3.- DESARROLLO DE RESISTENCIAS.

El estafilococo dorado (*Staphylococcus aureus*) puede desarrollar resistencia a la penicilina. En la práctica, se ha hallado un número creciente de infecciones provocadas por estafilococos resistentes. Este se verifica especialmente en las adquiridas en medios de hospital, donde algunas esta -

dísticas indican que el 80% de las infecciones a estafilococos, lo son por microorganismos resistentes a la penicilina. Esta proporción se reduce al 10 o 15% en los pacientes ambulatorios ó de consulta privada. Esta resistencia se establece gradualmente y es debida a una creciente destrucción de la droga, la que se realiza porque el antibiótico provoca en la bacteria la producción de una enzima, la penicilina, que hidroliza la unión C-N en el anillo lactámico de la penicilina dando compuestos del ácido peniciloico que es inactivo.

La síntesis de esta enzima puede ser inducida en el microorganismo en determinadas condiciones; o por mutaciones transformarse en constitutiva de la información genética, y por lo tanto permanente y transmisible de la descendencia. Cuando la cantidad de penicilinasasa formada por el conjunto de bacterias en un determinado sitio de infección, alcanza el nivel suficiente como para destruir la penicilina, no permitiéndole concentraciones efectivas, esta pierde su capacidad para inhibirlos o matarlos.

Este mismo mecanismo es el que lleva a la creación de resistencia a la penicilina por parte del estreptococo no hemolítico y el colibacilo. En cambio el estreptococo hemolítico, los cocos gram negativos y el treponema plidum esan otros mecanismos de resistencia y lo hacen con mucho menor frecuencia e intensidad. Otros microorganismos patógenos han mantenido su gran susceptibilidad a la penicilina durante los

largos años de uso de la misma.

ABSORCION. VIAS DE ADMINISTRACION. DISTRIBUCION Y -
ELIMINACION.

Por vía bucal presenta las siguientes característi-
cas:

El medio ácido del estómago la inactiva rápidamente. Para disminuir este efecto debe acelerarse el tránsito gástri-
co del antibiótico, administrándole alejado de las camillas,-
es decir, no menos de una hora antes o de dos o tres horas --
después. La ingestión simultánea de antiácidos aparentemente
no modifica el fenómeno en forma significativa. En cambio, -
cuando su administración en solución acuosa parece ofrecer --
ventajas sobre las formas sólidas.

La absorción se realiza principalmente en el duode-
no siendo prácticamente nula en el intestino grueso. En este-
último es inactivada por la flora bacteriana normal siendo -
significante la cantidad que aparece en las heces.

Como resultado de estos procesos, el total absorbi-
do es sólo de alrededor de una tercera parte de la dosis inge-
rida por vía bucal. La misma es absorbida con rapidez en el -
duodeno alcanzando niveles máximos entre media y una hora des-
pués de ingerido. Las dosis por esta vía deben ser 4 a 5 ve -
ces superiores a la parenteral para obtener resultados simila-
res.

Cuando se usan las vías parenterales se destacan -

las siguientes características:

La sal sódica de la penicilina G es rápidamente absorbida después de ser inyectada en forma subcutánea o intramuscular alcanzándose los niveles máximos sanguíneos entre los 15 y 30 minutos.

Debido a que también es rápidamente excretada por el riñón, los niveles sanguíneos se manifiestan por poco tiempo. Para evitar esto se ha buscado retardar la absorción. Ello se consigue mediante la utilización de sales menos solubles de penicilina G. La primera usada fue la penicilina G -- procaína en solución acuosa o en aceite con estearato de aluminio. Esto permitió retardar los picos de concentración máxima plasmática a 1 o a 3 horas, haciendo persistir niveles útiles del antibiótico en sangre de 1 a 4 ó 5 días de acuerdo a las dosis empleadas. La segunda sal usada fué la N,N-dibencil etilendiamina o penicilina-G-Benzatina de solubilidad menor y absorción mucho más lenta.

Esta permite condosis adecuadas, detectar penicilina en la sangre por más de 30 días.

La vía intravenosa es utilizada en infecciones graves o poco sensibles a la penicilina cuando se requieren niveles sanguíneos altos y dosis muy grandes del antibiótico. En estos casos se usan generalmente la penicilina G sódica en solución fisiológica por goteo endovenoso.

La vía rectal, la inhalatoria y la intratecal son posibles, pero presentan serios inconvenientes. La primera no

se recomienda por las variaciones en la absorción, la segunda por que induce sensibilización con facilidad y la tercera es peligrosa por la acción irritante de la penicilina.

DISTRIBUCION.

La penicilina una vez absorbida se halla en la sangre, en el plasma (90%) y en los glóbulos rojos (10%). A su vez el antibiótico plasmático se encuentra en el caso de la penicilina G unidos a las seroalbúminas en una alta proporción (aproximadamente un 90%). Los niveles en los tejidos suelen ser bastante menores que los sanguíneos.

A continuación destacaremos algunas características de la distribución que son de interés odontológico:

1.- Pasa la barrera placentaria y aparece en la sangre del feto aunque en menores concentraciones que en la sangre materna. Se excreta en la leche pero no pasa a la barrera hemato-encefálica en condiciones normales, en cambio las meningitis inflamadas son más permeables al antibiótico.

2.- Llega a las heridas y los tejidos inflamados en concentración útiles, pero lo hace muy difícilmente al interior de las colecciones purulentas.

3.- Penetra aunque lentamente en el líquido sinovial de las articulaciones, la pulpa dental, el periodonto y el tejido gingival.

Alcanza la médula ósea pero no difunde a la parte calcificada del hueso, dentina o esmalte.

4.- Pasa al tejido de las glándulas salivales y se excreta por saliva como veremos más adelante.

ELIMINACION.

La bencilpenicilina una vez absorbida es rápidamente excretada por riñón en una forma similar al diodrast, es decir por filtración glomerular más secreción tubular. Esto hace que tenga una alta depuración plasmática y que prácticamente, toda la penicilina que se halla en la sangre que pasa en un momento dado por el riñón, sea excretada por éste.

La penicilina es secretada por los túbulos proximales, hacia la orina en formación, mediante un mecanismo que es compartido con un grupo heterogéneo de sustancias, muchas de las cuales son, como ella, ácidos carboxílicos. Estos ácidos orgánicos incluyen la creatinina, el ácido paraminohipúrico (PAH), la clorotiazida, el diodrast y otras sustancias usadas como medio de contraste para radiografías urológicas. El mecanismo implica la unión de la penicilina a una molécula de la membrana o de la célula que hace de "transportador" y cuya disponibilidad y velocidad de asociación y disociación con la penicilina fijan el límite máximo del transporte en la unidad de tiempo.

Esto hace que las sustancias que usen el mismo "transportador" compitan con la penicilina por él e inhiban en mayor o menor proporción, de acuerdo a su afinidad, la excreción tubular de la misma.

Así, mediante este mecanismo, el ácido para aminohi

úrico retarda la excreción renal de penicilina. Este hallazgo originó la búsqueda, síntesis y utilización de sustancias que por su afinidad con el "transportador" retardaran efectivamente la excreción del antibiótico. La más empleada fue el probenecid, que en una época, durante la segunda gran guerra mundial en que la penicilina era costosa y de disponibilidad limitada resultó indudablemente beneficioso y útil. Como la penicilina tuvo difusión en nuestro país cuando esos problemas habían sido superados en gran medida, el probenecid -- nunca tuvo una aplicación general entre nosotros.

Su uso actualmente ha decaído, no obstante el fenómeno subsiste y tienen importancia cuando se administran o se producen en el organismo compuestos capaces de competir con la penicilina en la secreción tubular.

Recordemos también que gracias al doble mecanismo de excreción renal, aunque se suprima la secreción tubular -- siempre se sigue eliminando el antibiótico por filtración. La excreción máxima por orina es de 300 000 de unidades por hora, correspondiendo en 90% a secreción tubular y a 10% a filtración.

La penicilina pasa también a la bilis por un mecanismo de transporte activo y pueden encontrarse concentraciones de dos a cinco veces superiores a las sanguíneas; no obstante ellos, y debido a la rápida eliminación renal, la proporción del antibiótico excretada por vía hepática es pequeña, apare-

ciendo en orina del 90 al 100% de la dosis administrada por vía parenteral. Cuando por insuficiencia renal esa vía se ve afectada, la eliminación hepática tiene mayor importancia.

Pequeñas cantidades son excretadas por la leche. -- Estas cobran significado cuando se administra penicilina a los animales (vacas, cabras) que proporcionan ese alimento, pues pueden constituir fuentes no manifiestas de alergia medica -- mentosa.

La eliminación salival tiene características especiales. Los estudios en el hombre han sido realizados en saliva mixta, desconociéndose la influencia del tipo de glándula y del flujo salival.

En ellos se ha podido comprobar que la concentración de penicilina en la saliva es directamente proporcional a la sanguínea pero mucho menor, alrededor de uno por ciento de la misma. Cuando se inyectan 400 000 U.I. se consiguen niveles máximos salivales en la primera hora después de administradas. Al cabo de la sexta y octava horas existen aún cantidades detectables de penicilina en saliva aunque casi nulos. La desaparición del antibiótico en la saliva es aún más rápida que en la sangre.

Estudios realizados en perros, muestran que la excreción de penicilina por la saliva parotídea depende de la concentración sanguínea y que es activamente segregada por la glándula. Este mecanismo parece ser similar al renal y como él es inhibido por la administración de probenicid. En otros-

estudios se muestra que en estos animales la concentración de penicilina en la saliva sub-maxilar (0.7% de la del suero) es ligeramente inferior a la parotídea (1% de la del suero).

Una proporción de la penicilina, alrededor de un tercio de la eliminada, es metabolizada. Ello se realiza principalmente en el hígado, pero los pasos metabólicos no están bien-aclarados.

EFECTOS ADVERSOS.

Al considerar los efectos adversos de las penicilinas es muy importante distinguir los tóxicos de los de naturaleza alérgica, ya que contrasta la baja incidencia de los primeros con la peligrosidad de los segundos. Ambos serán tratados sucesivamente.

EFECTOS TOXICOS.

La penicilina luce una toxicidad muy baja, que le otorga un índice terapéutico elevadísimo y un amplio margen-- para aumentar las dosis. Administrada correctamente pueden -- darse dosis decenas de veces superiores a las usuales, sin -- que haya manifestaciones tóxicas.

Los inconvenientes por toxicidad que puedan presentarse son causados principalmente por:

- a) La acción irritante local de las soluciones concentradas de penicilinas.
- b) Super-infección.
- c) El exceso de sodio o potasio, de acuerdo a la --

sal usada, cuando se administran dosis muy grandes.

d) Accidentes de su administración. Los trataremos con más detalles a continuación.

a) LA ACCION IRRITANTE de las soluciones de cierta concentración de penicilina ocasiona distintos trastornos según la vía utilizada.

La inyección intramuscular de soluciones concentradas que se acerque a 1.000.000 de unidades por mililitro produce calor y molestias por un tiempo prolongado, en cambio -- esa misma cantidad diluida en mayores volúmenes es decir en menor concentración, disminuye sensiblemente las molestias. -- Para evitarlas deberá fijarse un topde 200000 unidades por mililitro.

La administración por vía bucal de dosis altas ocasiona, en pacientes predispuestos, molestias gastrointestinales que pueden llegar a la anorexia, náuseas, y hasta vómitos y diarreas.

La vía intratecal, no es de interés odontológico, -- señalamos solamente que ha provocado los mayores accidentes -- por irritación, debiendo limitarse las dosis.

La administración intravenosa de soluciones concentradas o por tiempo prolongado puede ocasionar flebitis o -- tromboflebitis, y con dosis muy altas administradas por vía -- intravenosa especialmente en pacientes con insuficiencia renal, pueden producirse algunas manifestaciones de irritación--

del sistema nervioso central.

b) SUPERINFECCION. La administración prolongada de penicilina, especialmente de las de espectro ampliado, pueden ocasionar infecciones producidas por gérmenes resistentes a la penicilina debido a la disminución de la flora normal que habitualmente impide su proliferación. Este fenómeno se considera con más detalles al considerar sus efectos adversos de las tetraciclinas.

c) LA BAJA TOXICIDAD de este antibiótico hace posible que sus sales provoquen efectos colaterales antes por el catión que las compone que por la penicilina misma. Las sales de potasio pueden llevar a la hiperkalemia, particularmente en la insuficiencia renal, con la consecuente modificación -- electrocardiográfica, especialmente el alargamiento del complejo QRS y la posibilidad de trastornos cardíacos graves con insuficiencia de arritmia que pueden llevar a la muerte.

Las de sodio se acumulan en el líquido extracelular disminuyendo el agua intracelular, esto está especialmente -- contraindicado en los pacientes edematosos, hipertensos o con insuficiencia cardíaca.

d) ACCIDENTES EN LA ADMINISTRACION. Se presentan -- principalmente al usar la vía intramuscular por errores topográficos.

1.- Per inyección accidental endovenosa de las penicilinas de depósito, se producen pequeñas embolias pulmonares múltiples que pueden llevar hasta la muerte del paciente.

2.- Cuando se inyecta en las cercanías o en el nervio ciático, la acción irritante de la penicilina provoca una neuritis que puede durar varias semanas.

ALERGIAS.

Pese a su baja toxicidad el uso de las penicilinas-entraña un riesgo real por capacidad de ocasionar reacciones-alérgicas. Debido al amplio uso de este valioso antibiótico - y a su capacidad de sensibilizar al individuo es el medicamento que más reacciones alérgicas provoca.

Estas son de distinto tipo y pueden agruparse, siguiendo un criterio más clínico que inmunológico, de acuerdo al tiempo que tardan en manifestarse en:

a) Inmediatas.- Tardan de unos pocos minutos después de administradas las dosis hasta 20 minutos, muy rara vez más tiempo. Pueden estar constituidas por reacciones locales o generales y muchas veces por una combinación de ambas.- La primera manifestación puede ser picazón con mayor frecuencia en la región naso-labial, en las plantas de los pies y las palmas de las manos. La urticaria es la manifestación más frecuente. Cuando asienta en regiones de tejido celular laxo produce reacciones edematosas de tipo edema de Quinke. En las mucosas: Asma, Rinitis y Edema laríngeo. Las de tipo general son: Anafilaxia con colapso cardiovascular, hipotensión, palidez, Pérdida de conciencia que pueden llevar rápidamente a la muerte si no recibe el tratamiento adecuado.

b) Reacciones aceleradas.- Se producen de 2 a 48 horas después de haber recibido el antibiótico. Comúnmente se - presentan como: Urticaria u otras erupciones cutaneas; fiebre, sintomatología gastrointestinal con dolor, náuseas, vómitos - hipotensión; también nefropatías y edema laríngeo.

c) Reacciones tardías.- Tienen lugar después de --- tres o más días de recibida la droga, son muy variadas y proteiformes. Pueden estar constituidas por: Urticaria y otras -- erupciones como Eczemas, Enfermedad del suero con artralgias; púrpuras trombocitopénicas o no; otras son excepcionales como la Periarteritis nudosa, aparición de células L.E., nefritis y miocarditis, Anemia no hemolítica, síndrome de Steven Johnson. En la boca pueden verse, estomatitis, glositis, lengua - negra simple o vellosa, queilosos.

A estas deben agregarse algunas manifestaciones que no pueden ser totalmente explicadas por el mecanismo de la - alergia y que involucrarían por lo menos en parte un fenómeno de idiosincracia, es decir de efectos metabólicos de origen - genético por parte de quienes la sufren.

Estos síndromes adicionales que tienen rasgos en común con los tres tipos de reacciones alérgicas que acabamos - de describir son tres principales: La anemia hemolítica inducida por la administración endovenosa de dosis grandes de bencilpenicilina; el síndrome de oliguria-hematuria-neutropenia-provocado por la metecilina y la isoxazolil penicilinas; las-erupciones cutáneas provocadas por la ampicilina en mucho ma-

yor proporción que otras penicilinas. Todas ellas se producen en raras ocasiones y en individuos especialmente sensibles.

En el caso de las erupciones provocadas por la ampicilina, solamente las de tipo irticaria que representan alrededor de un tercio del total, parecen ser debida a un mecanismo alérgico. Las otras de tipo eritematoso y maculopapular -- obedecerían a otros mecanismos. Estas erupciones son bastante frecuentes especialmente con los niños.

Aparecen con mayor asiduidad en pacientes con mononucleosis, leucemia o sometidos a tratamiento con allopurinol. Su frecuencia parece tener relación con el tenor de ácido úrico en la sangre ya que aumentan notablemente en la hiperuricemia.

FRECUENCIA.

La asiduidad de las reacciones a la penicilina es variable en las distintas regiones o poblaciones. Puede afirmarse en general que es una de las causas más comunes de alergia a los medicamentos. Su proporción varía de 0.66 a más del 10%, de reacciones alérgicas de cualquier tipo, en los pacientes que reciben penicilina, de acuerdo a las estadísticas de diferentes lugares. Las reacciones anafilácticas tienen una incidencia mucho más baja.

En estadísticas recientes llevadas a cabo durante 5 años en pacientes de una clínica de enfermedades venéreas -- tuvieron una frecuencia de 0.040%, siendo 0.016% las moderadas o graves, no registrando ninguna muerte debido a que se tenía

la precaución de retener al paciente durante media hora después de la administración de la penicilina.

En otras estadísticas las muertes llegan al 0.01% - de los casos. La frecuencia es mayor cuando la administración es parenteral, siendo la penicilina G procaína la que presenta mayor incidencia, le sigue la penicilina G sólida en solución acuosa y finalmente la penicilina G benzatina. La vía bucal disminuye 10 veces la incidencia, pero no la elimina pudiéndose presentar incluso anafilaxia y muerte.

MECANISMO Y FORMA DE DETECCION.

La hipersensibilidad es inducida por la administración previa de penicilina o sustancias que tengan sensibilidad cruzada con ellas.

A veces es fácil determinarlo porque existen antecedentes del paciente de haber recibido el antibiótico.

La más verosímil es la recepción previa del antibiótico en algunos alimentos, especialmente lácteos que la contienen. Otros la atribuyen a micosis aparentes o no, cuyos hongos segregan sustancias semejantes a la penicilina. Finalmente algunos quesos fermentados, como el tipo roquefort, podrían contener la sustancia sensibilizante. Los tratamientos prolongados de semanas de duración pueden producir la sensibilización en el transcurso del mismo.

El poder alérgico de la penicilina deriva de su capacidad de actuar como un hapteno. No obstante si se considera que para desarrollar esa actividad es necesario una unión

covalente, no reversible a las proteínas vemos que la molécula de la bencilpenicilina o de las otras penicilinas no presentan núcleos químicos con esa capacidad.

Esto llevó a suponer que otras sustancias derivadas de la penicilina podrían ser las responsables. Un estudio más profundo llegó a detectar derivados como el ácido penicilínico y el peniciloico que se forman espontáneamente a partir de la penicilina capaces de actuar como haptenos. Por otra parte estos compuestos, además de unirse a las proteínas tienden a hacerlo entre sí formando dímeros o polímeros que a su vez pueden actuar como haptenos. Para complicar más el panorama se descubrió que algunas de las penicilinas del comercio, preparadas según las normas más estrictas de la farmacopea por casas comerciales prestigiosas y sólidamente establecidas, podían contener impurezas de naturaleza proteica susceptibles de actuar como antígenos.

Se demostró de hecho que muchas manifestaciones alérgicas a las penicilinas eran provocadas por este material proteico, derivado posiblemente de las micelas del hongo que sirve para preparar la penicilina natural o de la enzima amilasa, usada para la obtención del ácido 6-Aminopenicilánico, base de las penicilinas semisintéticas.

A partir del año de 1967 se producen penicilinas más purificadas en las que se elimina casi por completo este tipo de impurezas macromoleculares, pero subsiste la posibilidad de que actúen como haptenos.

También se llegó a la conclusión por la experiencia clínica directa de la penicilina sin transformaciones puede actuar como hapteno, contradiciendo el concepto clásico de la necesidad de formación de uniones covalentes. Así las cosas - podemos resumir diciendo que las penicilinas deben su poder--alergénico a la capacidad de la penicilina, sus productos de degradación y polímeros, y las sustancias relacionadas para formar haptenos altamente específicos mediante la integración de macromoléculas ya sea antes o después de su administración.

Esto explica en parte la dificultad de detectar los estados de sensibilidad alérgicos a la penicilina y las razones de la aparición de falsos positivos (individuos no sensibilizados que dan pruebas positivas) y de falsos negativos - (individuos sensibilizados que dan pruebas negativas) en las pruebas cutáneas.

AMPICILINA.

En una penicilina en la que la ubicación de un grupo amino en la cadena lateral de la bencil-penicilina aumenta la potencia de su acción sobre los Gram negativos y le confiere mayor estabilidad en medio ácido.

Actividad Antimicrobiana: de tipo bactericida como el resto de las penicilinas con similar mecanismo de acción, pero se desarrolla sobre microorganismos gram positivos y negativos. Contra gram positivos es algo menos efectiva que la bencil-penicilina, en cambio contra los gram negativos espe -

cialmente bacilos entéricos y hemophiliius es 4 a 8 veces más activa que ella. Debemos destacar que las Pseudomonas, Klebsiella y aerobacter aerogenes son naturalmente resistentes a este antibiótico. Por otra parte es sensible a la acción de la penicilinas y por lo tanto no es efectivo sobre microorganismos que la producen. Se ha notado un aumento de resistencia de cepas de E. Coli, P. Mirabilis y también de la salmonella y Shigella.

Transferencia: Es resistente a la acción de los ácidos por los que pueda administrarse por vía bucal siendo bien absorbida aunque en forma incompleta. Dentro de los límites habitualmente usados la absorción es directamente proporcional a la dosis ingerida. Alcanza niveles máximos en plasma alrededor de las dos horas y mantiene concentraciones detectables por lo menos seis horas. Cuando se administra por vía intramuscular la absorción es completa y se consigue mejores niveles sanguíneos y más rápidos. También es usada la vía endovenosa, prefiriéndose en estos casos la sal sódica por ser más soluble.

• Se excreta principalmente por riñón apareciendo en las seis primeras horas alrededor del 30% de la dosis bucal y del 60% de la parenteral. El probenicid retarda la excreción renal. Existe una eliminación por vía biliar, del antibiótico activo de cierta magnitud, lo que establece la reabsorción o circulación enterohepática y también su aparición en las heces.

Su distribución es semejante a la de la bencil-penicilina.

Los efectos adversos: Son también semejantes a los de la bencil-penicilina, destacándose cuando se administra por vía bucal la posibilidad de irritación o de superinfección. Puede afectarse la función hepática con aumento de la actividad glutámico-oxalacetato transaminasa (got) sérica. La mayor incidencia de erupciones cutáneas, provocadas por la ampicilina, y su posible significado han sido discutidos con los efectos adversos de la penicilina G.

METICILINA.

La Meticilina es una penicilina sintética con poca afinidad por la enzima penicilinasas y por lo tanto no atacada por ella. Se usa su sal de sodio que es poco soluble en agua aunque muy labil especialmente en el medio ácido.

Acción antimicrobiana: Actúa como la penicilina G aunque es mucho menos potente, su espectro influye a los estafilococos resistentes a la penicilina con los que posee una actividad semejante a la desarrollada frente a los que no sintetizan penicilinasas. No obstante es capaz de inducir la formación de esa enzima y también la creación de resistencias por otro mecanismo, como por ejemplo, la síntesis de amidasas destructoras de la penicilina por parte de los gérmenes. El resto del espectro es semejante a la de la bencil-penicilina pero su actividad es mucho menor por lo que se la indica ex--

clusivamente en el tratamiento de los estafilococos resistentes.

Transferencia. Su labilidad a los ácidos hace que se administre por vía parenteral.

Debe advertirse que las inyecciones intramusculares suelen ser más dolorosas que con otras penicilinas.

Su distribución es semejante a la de la bencil-penicilina. Se excreta rápidamente por el riñón pudiendo prolongarse su estadía en el organismo mediante la administración conjunta de Probenecid. Cuando se administra por venoclisis debe tomarse la precaución de neutralizarse las soluciones salinas que se usan como vehículo, ya que algunas de ellas, como las destrozadas por ejemplo, suelen tener una reacción ácida (6.5), que acelera la destrucción del antibiótico. No debe mezclarse con antibióticos, del grupo estreptomicina o neomicina o kanamicina porque puede inactivarse. También sería antagónica de la eritromicina o el cloranfenicol.

ETACILINA

La etacilina se logra haciendo reaccionar la acetona con la ampicilina. El resultado es un antibiótico con una cadena lateral dimetil imidazohidínil con la actividad antimicrobiana, transferencia y efectos adversos muy semejantes a los de la ampicilina. Este parecido se atribuye a que la etacilina es en solución acuosa, es degradada espontáneamente a ampicilina y acetona, ocurriendo lo mismo in vivo. Se cree-

que la mayor parte, si no toda, de su actividad es debida a la conversión en ampicilina. Sus diferencias con ella son tan ligeras que no merecen tenerse en cuenta.

Sus usos e indicaciones son semejantes a los de la ampicilina.

AMOCILINA

Químicamente difiere de la ampicilina solamente en que posee un grupo oxidrilo más en posición Para.

Esto le confiere mayor estabilidad en medio ácido, siendo menores las posibilidades de ser inactivada en el medio gástrico. Cuando se administra por vía bucal es mucho mejor absorbida que la ampicilina. Siendo menos afectada por la ingestión de alimentos. Como el resto de la transferencia es en cambio, muy similar, resulta que se consiguen mejores niveles plasmáticos después de la administración bucal de amoxicilina que de iguales dosis de ampicilina cuando la administración es parenteral no existe diferencias.

Por otra parte la actividad antibacteriana de la amoxicilina in vitro es practicamente idéntica de la Ampicilina. Puede sacarse como consecuencia que cuando se administran por vía bucal la Amoxicilina será más efectiva. Esta suposición teórica es valedera pero no se ha estudiado con el resultado clínico completo, lo que si se ha demostrado en infecciones experimentales en animales.

CARBENECILINA.

También de espectro ampliado es sin embargo sensible a la penicilinas y a la acción de los ácidos.

Actividad antimicrobiana: La característica sobresaliente de su espectro es que incluye además de otros gram negativos a la pseudomona auriginosa, microorganismo no sensible a ninguna otra penicilina y a los proteus indol-positivos.

METAMPICILINA

Se difenrencia químicamente de la ampicilina solamente por la adición de un grupo metileno en el nitrógeno de la función amina agregada a la cadena lateral.

Esto le confiere resistencia a la penicilinas, no modificando aparentemente las otras propiedades.

Como resultado tendremos una penicilina con las siguientes propiedades.

- a) Mecanismo de acción sobre los microorganismos igual al resto de la penicilinas
- b) Espectro antibacteriano semejante a la ampicilina
- c) Resistencia a la penicilinas
- d) Estabilidad en el medio ácido que permite la vía bucal.
- e) Por esa vía se absorbe rápidamente alcanzando niveles pico a las 2 horas
- f) Su unión a las proteínas plasmáticas es muy baja, menor -- que el 10%
- g) Se elimina en forma selectiva por las vías biliares en for

ma activa. Esto permite la reabsorción y el mantenimiento de niveles sanguíneos altos por más tiempo.

- h) También se elimina por vía renal en forma activa
- i) Comparte los efectos colaterales del resto de las penicilinas, especialmente de la ampicilina.

USOS ODONTOLÓGICOS Y CONTRAINDICACIONES DE LAS PENICILINAS.

Las penicilinas están indicadas en odontología en los procesos infecciosos provocados por gérmenes susceptibles a su acción, en pacientes no sensibilizados alérgicamente a ellas. Si se cumplen esas dos condiciones, las penicilinas son los antibióticos de elección.

Analizaremos los siguientes casos:

- a) Infecciones producidas por bacterias gram positivas no formadores de penicilinasa: como abscesos, celulitis, flemones, osteomielitis, osteitis (alveolitis), etc., originadas por cocos beta.

El resto de su espectro es similar al de la ampicilina pero con potencia sensiblemente menor. Es destruida por la penicilinasa y por lo tanto los estafilococos que la producen son resistentes a su acción. También el proteus mirabilis se hace resistente por ese mecanismo. Otro mecanismo de resistencia no incluye sin embargo la síntesis de enzimas destructoras del antibiótico, haciéndose las cepas menos susceptibles a la acción del antibiótico mismo. Es posible también la transferencia pasiva de la resistencia mediante factores R episomales.

La carbenicilina es lábil por medio ácido por lo que se utiliza por vía parenteral exclusivamente.

TETRACICLINAS.

Las tetraciclinas constituyen un conjunto de anti - bióticos caracterizados por poseer una estructura química común, desarrollar una acción antimicrobiana semejante, provo-- car efectos adversos similares y mostrar sensibilidad (aler - gia) y resistencias microbianas cruzadas entre los distintos - componentes. Los miembros del grupo se diferencian en cambio, en la absorción, distribución, eliminación y en sus caracte - rísticas físicas y físico-químicas.

La primera en ser descubierta fue la clortetraciclina, aislada del estreptomyces aureofacens que produce colonias de color amarillo oro. Fue llamada por esa razón Aureomycina. Poco después se obtuvo la oxitetraciclina a partir de otro -- Strptomyces; se estableció la fórmula química y se consiguió la producción semisintética del tercer miembro de la familia: la Tetraciclina.

Estos tres medicamentos forman los clásicos del gru po. Comenzaron a aparecer en 1948, cuando los únicos antibió - ticos en uso eran la penicilina y la estreptomycina. Signifi - caron la disponibilidad por primera vez de antibióticos de am - plio espectro y además efectivos por vía bucal. Estas dos pro - piedades y su toxicidad relativamente baja hicieron que se - usara profusamente. A su vez ese empleo amplio, difundido y--

muchas veces abusivo, trajo dos consecuencias principales.

La primera es una gran experiencia y un conocimiento muy completo de sus efectos adversos. La segunda es la aparición de cepas de microorganismos resistentes que han limitado parcialmente su uso.

En la actualidad siguen siendo, por su espectro amplio y su poca toxicidad, cuando son usadas en los recaudos necesarios, los antibióticos de elección en numerosas infecciones. No obstante, su utilidad en odontología se ha visto limitada por la aparición, en proporciones importantes, de estreptococos y estafilococos hemolíticos.

Las nuevas tetraciclinas aportan beneficios, especialmente en la disminución de los efectos adversos, pero conservan las características generales de la acción antimicrobiana del grupo.

De las nuevas tetraciclinas solo la dimetilclortetraciclina tiene un origen natural, el resto son derivados sintéticos o semisintéticos de las ya existentes.

La presencia del grupo carboxamida permite la formación de sales o compuestos que cambian las propiedades físicas, especialmente la solubilidad de las tetraciclinas. De ellos el más usado es el clorhidrato que aumenta la solubilidad de todos estos compuestos.

Las tetraciclinas clásicas serán descriptas como prototipos de todo el grupo.

MECANISMO DE ACCION Y DE EFECTOS.

La acción principal de las tetraciclinas sobre los microorganismos sensibles es la inhibición de la síntesis proteica. El mecanismo consiste aparentemente en la unión del antibiótico a la fracción 30s del ribosoma microbiano, lo que impide el enlace del tARN que lleva el aminoácido para la síntesis de la cadena péptica de la proteína.

El resultado es un efecto bacteriostático, cuyo grado depende de la concentración del antibiótico.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO.

Las tetraciclinas se caracterizan por su amplio espectro de acción. Actúan sobre bacterias, rickettsias, clamidias y protozoarios. Solamente son resistentes a su acción -- los hongos y los virus.

Entre las bacterias se encuentran no solamente los incluidos en el espectro de la bencilpenicilina sino también muchos gram negativos que escapan a él. Abarca a: cocos gram negativos y gram positivos aunque existen importantes resistencias a los estafilococos.

En cambio no es efectiva para el tratamiento de la tuberculosis o de la leptospirosis. De todas las infecciones producidas por estos microorganismos muchas pueden ser tratadas efectivamente por las tetraciclinas constituyendo en algunos casos el antibiótico de elección, en otras en cambio, el tratamiento por estos medicamentos es poco eficaz, ya sea por

que existen muchas resistencias, porque no se logran niveles tisulares suficientes o porque no basta con una acción bacteriostática.

Las diferencias en actividad de las tres tetraciclinas clásicas no son importantes. En general la clortetraciclina es la que demuestra mayor actividad contra los gram negativos in vitro, en cambio la oxitetraciclina y la tetraciclina son más eficaces para determinados grupos de gram negativos.- De manera que estas diferencias son pequeñas y no tienen mayores consecuencias clínicas.

Tampoco son importantes las diferencias en la actividad antibacteriana entre las tetraciclinas clásicas y las nuevas, con excepción de la minociclina. Esta última presenta una actividad contra los microorganismos resistentes a la tetraciclina, especialmente el estafilococo y la mayoría de los cocos gram positivos, con excepción del enterococo. En cambio no es más efectiva contra las bacterias intestinales o contra el neumococo resistente.

ABSORCION. VIAS DE ADMINISTRACION. DISTRIBUCION Y ELIMINACION

Las tetraciclinas no solo fueron los primeros antibióticos de amplio espectro sino que también los primeros en poder administrarse en forma eficiente por vía bucal.

Las tetraciclinas son absorbidas ampliamente a todo lo largo del tracto gastrointestinal, desde el estómago hasta el colon; aunque en este último de escasa cantidad. No-

obstante no es completa, quedando una proporción de la misma sin absorber, que varía con distintas circunstancias.

La cantidad absorbida aumenta con la dosis pero en menor proporción que ella. Además disminuye si se ingiere con las comidas. Esta dificultad de las tetraciclinas para absorberse en forma regular y completa obedecem por lo menos en parte, a su capacidad de unirse a los metales y otros cationes bivalentes para formar quelatos, quedando de esa manera inactivadas.

Lo hacen especialmente con el magnesio, el aluminio y el calcio. Este último es un ion tan oblicuo que adquiere especial importancia. Por ejemplo su abundancia en la leche y sus derivados, especialmente el queso hacen que la ingestión de estos productor simultáneamente con las tetraciclinas disminuyan marcadamente su absorción. Otro tanto ocurre con el hidróxido de aluminio o las sales de calcio o magnesio usados habitualmente para combatir la excesiva acidez gástrica. Por otra parte algunos compuestos que son capaces de unirse al calcio favorecen la absorción de las tetraciclinas. Entre ellos se destacan el ácido cítrico, el ascórbico y el metafosfato de sodio. Actualmente el fosfato se halla presente en la mayoría de las formas bucales de tetraciclinas ya sea como un agregado o formando un complejo con el antibiótico.

No obstante, estos agregados no consiguen mejorar sustancialmente la absorción de las tetraciclinas, que sigue siendo parcial.

Por vía rectal las tetraciclinas se absorben muy -- mal, en cambio lo hacen en forma completa cuando se adminis - tran por la intramuscular. También es posible la intravenosa.

Las tetraciclinas se distribuyen ampliamente en el - organismo, siendo transportadas en la sangre, parcialmente - unidas a las proteínas.

Pasan a la leche materna y atraviesan la placenta, - aparecen en la saliva donde pueden alcanzar valores iguales - al 50% del plasma. Tienen una afinidad especial por los teji - dos (en rápido crecimiento y se fijan en el hueso y los teji - dos duros del diente en formación.

La excreción de las tetraciclinas se lleva a cabo - tanto por el riñón como por la bilis. Por el riñón lo hacen - por simple filtración glomerular, apareciendo en la orina al - rededor del 50% de las dosis administradas por vía parenteral.

La excreción biliar es más notable cuando se utili - zan vías que dan picos altos de tetraciclinas en la sangre. - La concentración en la bilis puede ser de 1 a 3 veces la del plasma. Una vez en el intestino el antibiótico igualmente -- vuelve a absorberse. Aparecen normalmente en las heces, en -- gran parte inactivo.

En realidad este tiene varios orígenes:

- a) El que no se absorbe (cuando se usa la vía bucal)
- b) El excretado por la bilis
- c) El que lo es por el intestino, de alguna manera - no bien determinada, por distinta de la vía hepática.

La vida media de las tetraciclinas clásicas varía -

poco, siendo la más corta la de la clortetraciclina. Ello se debe posiblemente a su rápida inactivación a la temperatura corporal y en el medio alcalino. Este fenómeno también explica que la vida media de la clortetraciclina no se prolongue significativamente en la insuficiencia renal. Mientras la de las otras dos puede aumentar más de 10 veces.

Las curvas de concentración plasmática suelen ser planas y dependientes suaves, posiblemente debido a la excreción y reabsorción biliar-intestinal.

EFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos más provocados por las tetraciclinas son los trastornos gastrointestinales. Entre ellos podemos distinguir dos tipos de distinto origen. El primero es producto de una acción directa del antibiótico, posiblemente irritante para el tracto gastrointestinal. Sus principales síntomas son malestar, anorexia, náuseas, vómitos y a veces diarreas. El otro es fruto de la acción de las tetraciclinas sobre la flora microbiana normal del tracto gastrointestinal. Estos antibióticos actúan sobre la mayoría de los microorganismos normales de la boca y del intestino grueso. La supresión de estas bacterias las elimina de la competencia por el medio y facilita la proliferación de microorganismos resistentes. Estos suelen ser de tres tipos.

1) En primer lugar la *Cándida Albicans*, que provoca moniliasis de distinta gravedad y extensión de acuerdo a la presencia o no de factores predisponentes. En la boca pueden-

hallarse diversas formas, subagudas (como la "lengua dolorosa antibiótica) o agudas (muguet).

En el tracto gastrointestinal aparece como diarreas y prurito anal. Las más graves son las moniliasis generalizadas que pueden comprometer otros órganos como el riñón, el corazón, el cerebro y los pulmones y que con frecuencia son mortales.

2) Generalmente más graves resultan las infecciones producidas por estafilococos resistentes, ya que con frecuencia son resistentes también a otros antibióticos. Son capaces de provocar enterocolitis con diarreas profusas tipo coleri - forme (acuosas) con vómitos, que llevan a la deshidratación - y al colapso.

3) Finalmente pueden producirse infecciones por bacilos gram negativos resistentes a las tetraciclinas. Los más frecuentes son el *Proteus mirabilis* y la *Pseudomonas aeruginosa*. En el tracto gastrointestinal producen disminución de consistencia de las heces y diarreas, pero con frecuencia se localizan en el tracto g^énito-urinario provocando infecciones - urinarias y vaginales.

Los otros efectos adversos de las tetraciclinas son bastante menos frecuentes o se dan en situaciones especiales.

Dentro de los netamente tóxicos cabe destacar la toxicidad hepática que aparece solamente con dosis altas y particularmente por vía intravenosa. Las embarazadas parecen especialmente susceptibles y los casos de muerte se han producido

do en estado sépticos generales con pielonefritis en mujeres-embarazadas tratadas con dosis de 2g diarios o más por vía parenteral. La anatomía patológica muestra infiltración grasa - hepática y se piensa que podría ser debida a una incapacidad-de oxidar las grasas provocada por el antibiótico.

Con dosis menores pueden observarse signos de sufrimiento hepático a través de algunas pruebas funcionales (elevación de las transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica del suero; de la fosfatasa alcalina; de la prueba de turbidez con timol, etc.)

La toxicidad renal se ha manifestado especialmente-en forma de síndrome de Franconi, en los niños, caracterizado por náuseas, vómitos, acidosis, glucosuria y aminoaciduria. - Es producido por la administración de tetraciclinas envejecidas, con la fecha de vencimiento pasada.

Se debe a la formación de productos derivados, las-epitetraciclinas y tóxicos.

Las tetraciclinas se concentran en la piel y son capaces de producir fototoxicidad (fotosensibilidad); es decir, de provocar eritemas o ampollas con pigmentación residual, en forma desproporcionada a la exposición a los rayos solares. - Este fenómeno no es alérgico sino tóxico y depende de la do--sis, del tipo de compuesto y de la exposición a la luz, la mayor frecuencia se ha dado con la demetilclortetraciclina; aunque, en menor grado, todas las tetraciclinas pueden inducir - la.

Los efectos hemáticos (anemia, neutropenia y eosinofilia) así como el aumento de presión intracraneana en los lactantes, con globulación de la fontanela, son fenómenos raros y cuando se presentan, reversibles por lo que no merecen ser tenidos en cuenta.

En cambio resulta de especial relevancia en odontología la capacidad de producir pigmentaciones endógenas de la corona dentaria, cuando se administran en la época de formación de los dientes en dosis suficientes. Por esa razón este efecto será considerado con más detalle a continuación.

Actualmente es evidente que las tetraciclinas pueden pigmentar tanto a los dientes primarios como a los permanentes cuando se administran, durante su desarrollo, en dosis terapéuticas. Existen evidencias de que también pueden provocar hipoplasias.

El momento en que puede desarrollarse este efecto coincide con el de la calcificación de los dientes. El peligro comienza a partir del quinto mes de vida intrauterina y si se toman en cuenta solamente los dientes que pueden causar defectos estéticos visibles, se prolonga hasta los 6 a 7 años. En la práctica se ha demostrado que las tetraciclinas atraviesan la barrera placentaria y pueden provocar la pigmentación en los correspondientes dientes primarios.

La pigmentación se produce por incorporación de las tetraciclinas al tejido que se calcifica por un mecanismo aún no bien aclarado. Al respecto parece jugar un papel importan-

te la acción quelante de estos antibióticos que al unirse al calcio se incorporarían a la superficie del cristal apatita.- Para otros autores la fijación se haría sobre la matriz orgánica y para otros se incorporaría al interior del cristal.

Lo importante desde un punto de vista clínico, es que la tetraciclina queda definitivamente incorporada al seno del tejido y que sólo es removida por la descalcificación o remodelación, tal como sucede en el hueso. Como los tejidos duros del diente no sufren esos procesos, la fijación de la tetraciclina y la pigmentación que provoca deben darse por definitivas.

La pigmentación producida (discoloration) puede ir desde un color amarillo o amarillo grisáceo a un marrón o pardo oscuro, pasando por tintes del anaranjado. La intensidad varía desde los casos leves en que se descubre solamente con el examen odontológico hasta los graves en que constituye un defecto estético notable. Las condiciones que determinan estas características clínicas no han podido ser bien precisadas. Se sabe que tiene importancia, además de la época en que se han administrado, la dosis y el tipo de tetraciclinas, pero las correlaciones no son claras. Aún con dosis terapéuticas se producen pigmentaciones y también con administraciones cortas, de tres días se ha visto aparecer el fenómeno. Se cree que más importante que las dosis diaria o el período en que se recibe, es la dosis total del tratamiento pero en esto tampoco hay acuerdo.

Se ha observado en algunas ocasiones la pigmentación tiende a aclararse después de erupcionado el diente. También, y con más frecuencia ha podido verse que se oscurece a medida que pasa el tiempo.

Se ha pretendido adjudicar este comportamiento, así como la escala cromática de la pigmentación a la diferencia - entre los preparados de las distintas tetraciclinas.

Por último, dentro de los efectos adversos de las - tetraciclinas debemos considerar sus posibilidades de provo - car alergia. Estas han sido muy poco frecuentes. Incluyen erup - ciones cutáneas, urticaria, angiodema y en casos raros derma - titis exfoliativa. Se ha producido en forma esporádica sock-- anafiláctico, existe en general alergia cruzada entre las dis - tintas tetraciclinas.

USOS ODONTOLÓGICOS Y CONTRAINDICACIONES.

La mayoría de las afecciones en que las tetracicli - nas son los antibióticos de primera elección son infecciones - específicas ajenas a la odontología, como por ejemplo; bruce - losis, cólera, fiebres recurrentes, neumonitis o pleuroneumo - nitis por micoplasmas, enfermedades por clamideas (citacosis - Ornitosis, linfogranuloma venéreo); también son úti - les y efec - tivas en las rickettsiosis (tifus exantémico, fiebre de las - montañas rocosas), amebiasis, sífilis, peste, etc.

Para la mayoría de los microorganismos que intervie - nen en las infecciones bucales no son los antibióticos de pri -

mera elección pero son habitualmente efectivos. Ello incluye a los coco piógenos y a los gram negativos, a los productores de la gangrena gaseosa y a los de la infección de Vincent. No obstante debe destacarse la presencia de cepas resistentes - del estreptococo hemolítico y de estreptococo viridans.

Este fenómeno, junto al de su acción solamente bacteriostática, han hecho que no se recomienden estos antibióticos como profilácticos cuando haya peligro de endocarditis. Más importante es aún la aparición de estafilococos resistentes en proporciones importantes, por lo que no se les considera suficientemente seguros en el tratamiento de esas infecciones, especialmente en las bacterianas.

Tampoco se les considera suficientemente efectivos- para el tratamiento de las osteomielitis o agudas. Son de elección en cambio para el tratamiento de las infecciones a estreptococos anaerobicos y en las infecciones mixtas especialmente con participación de klebsiella y hemophilus.

Están contraindicados por sus efectos en hueso y - dientes, en las mujeres embarazadas a partir del cuarto mes y en los niños hasta los siete años, aunque a partir de los -- tres años los efectos sobre la pigmentación de los dientes anteriores son mínimos. Deben administrarse con precaución en - las insuficiencias renales reduciendo las dosis.

En las mujeres embarazadas cuando se use la vía parenteral no deberán excederse las dosis de un gramo diario, - correspondientes a las tetraciclinas clásicas.

CLORANFENICOL.

El cloranfenicol es un antibiótico cristalino puro, obtenido originalmente por filtración de cultivos de *Streptomyces venezuelae*, actinomiceto aislado de una muestra de tierra vegetal venezolana por Burrholder, en 1947; el mismo actinomiceto se obtuvo más tarde de tierra vegetal norteamericana.

Cuando el actinomiceto se desarrollaba en medio líquido, el filtrado poseía gran eficacia contra bacterias gram negativas, y también presentaba acción contra rickettsias y virus; después se aisló una substancia antibiótica cristalina en cultivos profundos aireados. Se le dió el nombre de cloromicetina porque contenía cloro y un actinomiceto. Se precisó la fórmula estructural del antibiótico y se pudo entonces preparar por síntesis.

A fines de 1947, la escasa cantidad de cloranfenicol de que se disponía fue empleada en un brote de tifo epidémico en Bolivia, con resultados impresionantes.

Después se encayó, con magnífico efecto, en el tsugamuchi, en Malaya. Para 1948, el cloranfenicol se producía en cantidades suficientes que permitieron su empleo clínico, y entonces se advirtió que tenía valor especial en las siguientes enfermedades: fiebre tifoidea, fiebre de Malta, tifo, fiebre manchada de las montañas rocallosas, granuloma inguinal, neumonía primaria atípica y ciertas infecciones de vías urinarias. Así, pues, igualaba a las tetraciclinas en algunos campos terapéuticos. Sin embargo para 1950 era patente que el --

cloranfenicol podía causar discracias sanguíneas graves y mortales, y empezaron a publicarse informes de muertes. Por ello, el uso clínico del fármaco se ha restringido mucho. El conejo de Farmacia y Química ha advertido juiciosamente que el cloranfenicol se emplee solamente en el tratamiento de la fiebre tifoidea y otras enfermedades infecciosas graves causadas por microorganismos susceptibles al fármaco y resistentes a los demás antibióticos, y a tratamientos de otra clase.

EFFECTOS SOBRE LOS AGENTES MICROBIANOS.

El cloranfenicol tiene un campo bastante amplio de actividad antimicrobiana. Es eficaz contra muchas bacterias, rickettsias y algunos virus. Entre las bacterias inhibidas in vitro, concentraciones relativamente bajas de antibiótico se cuentan muchas gramnegativas como, A aerógenos, E Coli, K pneumoniae, H pertussis, S Typhosa, Proteus (algunas cepas), Neisseria, Salmonella, Shigella, Brucella y V Cholerae.

Los estreptococos y los estafilococos requieren concentraciones algo mayores. En general, los resultados del tratamiento con cloranfenicol en las infecciones microbianas en animales de experimentación siguen de modo paralelo a los resultados in vitro. El cloranfenicol tiene gran efecto profiláctico y terapéutico in vivo contra todas las rickettsias investigadas.

El cloranfenicol es eficaz in vivo contra los virus del grupo psitacosis y linfogranulema venéreo. A este respec-

to, es interesante señalar que estos virus guardan estrecha - relación con las rickettsias. El cloranfenicol es inactivo, - in vitro, contra la mayor parte de las levaduras y hongos patógenos, pero inhibe el desarrollo de uno de estos últimos, - el actinomiceto *Actinomyces bovis*, en concentración que puede obtenerse clínicamente.

ABSORCION, DESTINO Y ELIMINACION.

El cloranfenicol se absorbe rápidamente por el tubo digestivo; en el término de 30 minutos hay una concentración importante en el plasma. La máxima concentración plasmática - con una dosis oral única se obtiene aproximadamente a las dos horas; oscila entre 20 y 40 microgramos por centímetro cúbico después de una dosis de 2 g., y entre 40 y 60 microgramos - tras una dosis de 4 gr; pasadas 12-18 horas, ya no se descubre el fármaco en la sangre. Cuando la concentración en el -- plasma llega al máximo, 60% del cloranfenicol está ligado a - la albúmina del plasma. El antibiótico es inactivado principal^{mente} en el hígado. Se elimina con rapidez por la orina; de - terminando simultáneamente las concentraciones, se aprecia - que en la orina es 20 veces mayor que en el plasma.

En 24 horas, se excreta por la orina de 80 a 92% de una dosis administrada oralmente, de 5 a 10% se elimina en - forma biológicamente activa; el resto, inactivo, está formado por un grupo de hidrólisis del cloranfenicol y un conjugado - del antibiótico con ácido glucurónico.

El fármaco no alterado se elimina principalmente -- por filtración glomerular; los productos inactivos de degradación, por secreción tubular. También se descubre el antibiótico en el líquido cerebro-espinal, la bilis y la leche; la concentración en esos líquidos es aproximadamente la mitad de la concentración en el plasma.

TOXICIDAD.

Lesión de médula ósea. La lesión de la médula ósea es en principal efecto tóxico del cloranfenicol, y por ello -- el antibiótico, antes muy usado en diversas enfermedades infecciosas, hoy se emplea con restricciones. Los principales -- trastornos hematopoyéticos son trombocitopenia, granulocitopenia y anemia aplásica. Aunque de frecuencia absoluta baja, -- las reacciones son graves. Se han observado muertes atribuidas a lesión de la médula ósea producida por el cloranfenicol. Se desconoce el mecanismo de la acción nociva; se ha sugerido que puedan ser factores predisponentes el tratamiento crónico intermitente con el fármaco y el antecedente de manifestaciones de alergia. No importan la edad, el sexo, la dosis total ni la clase de enfermedad para la cual se administra el antibiótico. Se ha dicho que el factor tóxico es la fracción nitrobenceno de la molécula. Desgraciadamente, la anemia aplásica provocada por el cloranfenicol suele ser mortal. El cloranfenicol nunca debe usarse sin indicaciones precisas ni para enfermedades banales, y durante su administración deben ha-

cerse repetidos exámenes de sangre. El tratamiento con el antibiótico debe limitarse a las infecciones graves que ponen en peligro la vida, causadas por bacterias susceptibles al antibiótico y en las que los otros agentes quimioterápicos resultan ineficaces.

El cloranfenicol suscita efectos secundarios leves, como ligera euforia pasajera, erupción cutánea, trastornos -- gastrointestinales. El antibiótico puede provocar glositis, -- que tiene estas características: dolor a la presión, hipere -- mia, coloración negra de la lengua y notable prominencia de -- las papilas linguales; la glositis es muy poco frecuente, sue -- le aparecer en quienes ingieren el fármaco durante más de una semana y persiste unos días después de suspender su adminis -- tración. Ocasionalmente se observan estomatitis y faringitis, y puede haber infección bucofaringea con *Candida Albicans*. En casos excepcionales el fármaco produce neuritis del nervio óp -- tico. El funcionamiento hepático y renal no se alteran con el cloranfenicol. Como ocurre con otros antibióticos, el empleo -- del cloranfenicol puede ocasionar desarrollo exuberante de -- microorganismos no susceptibles a él, especialmente monilias, por esto, es imprescindible vigilar al paciente.

BACITRACINA.

La bacitracina es un antibiótico producido por un -- bacilo aerobio, grampositivo y esporógeno, *Bacillus subtilis* -- tipo *tracy* a. Aunque desde hace mucho tiempo se sabe que va --

rias cepas de *B. subtilis* producen sustancias antibacterianas, la bacitracina es la única que se emplea clínicamente. - La cepa que origina la Bacitracina fue aislada, en 1943, del tejido lesionado y la tierra de una fractura abierta desbrida da en una niña apellidada Tracy.

Aunque el antibiótico ha resultado muy eficaz contra cocos grampositivos y los gérmenes que causan gangrena gaseosa, su uso clínico se ha limitado a la aplicación tópica y la infiltración local, en virtud de la acción nefrotóxica que a veces posee cuando se administra de otros modos.

ACCION ANTIMICROBIANA.

La bacitracina inhibe el desarrollo de numerosas bacterias grampositivas, como neumococos, estafilococos, estreptococos e incluso cepas que poseen resistencia natural o adquirida contra antibióticos. También es eficaz contra el género *Clostridium* y algunos cocos gramnegativos, entre ellos gonococos y meningococos.

Inhibe además estos microorganismos: *E. histolytica*, *T. pallidum* y la fusoespiroqueta de la Angina de Vincent. La bacitracina es inactiva contra hongos y casi todos los bacilos aerobios gramnegativos. La acción del antibiótico no es perjudicada por la sangre, pus, tejido necrótico o inóculos cuantiosos. No se ha apreciado que los microorganismos produzcan sustancias que destruyan la bacitracina, y tampoco que haya bacterias dependientes del antibiótico para su desarrollo.

Desconocemos el mecanismo de acción de la bacitracina. Ciertas bacterias adquieren resistencia al antibiótico in vitro, aunque raramente es notable. En cualquier grupo de bacterias susceptibles a la penicilina y la bacitracina, son dignos de señalarse dos fenómenos; hay menos cepas inicialmente resistentes a la bacitracina que contra la penicilina; la adquisición de resistencia es más pronta y frecuente con la penicilina que con la bacitracina.

En general, los resultados terapéuticos de la bacitracina en las infecciones bacterianas experimentales en animales de laboratorio concuerdan con las observaciones in vitro.

La bacitracina incrementa extraordinariamente el efecto terapéutico de la penicilina; si se administran simultáneamente por vía intramuscular en el período de cuatro días.

ABSORCION, DESTINO Y ELIMINACION.

La absorción gastrointestinal de bacitracina es mínima, a aún si se administran grandes dosis orales; la mayor parte de la cantidad ingerida es inactivada en el intestino. Tras inyectar al hombre 50,000 unidades por vía intramuscular, la bacitracina alcanza su máxima concentración sanguínea al cabo de dos horas; después de seis a ocho horas, todavía hay antibiótico demostrable en plasma. El antibiótico llega al líquido pleural y ascítico; en el líquido cefalorraquídeo apenas se descubren huellas del mismo, a no ser que las meninges estén inflamadas. En el término de 24 horas se eliminan por -

la orina de 10 a 30% de la dosis administrada en inyección -- intramuscular; la bacitracina se excreta con lentitud, principalmente por filtración glomerular. No se ha precisado el destino de la reacción restante.

TOXICIDAD.

El principal efecto tóxico causado por la administración general de bacitracina es la lesión renal, especialmente de los túbulos. Individuos normales a quienes se administraron por la vía intramuscular dosis terapéuticas completas de bacitracina (1500 unidades diarias por kilogramo de peso, durante dos días), presentaron proteinuria, que persistió 10 días como término medio, y gran disminución de la capacidad tubular para excretar ácido para-aminohipúrico y de la capacidad tubular para reabsorber glucosa; el restablecimiento de la función tubular fue lento (7 a 9 semanas). Cuando la proteinuria estaba en su punto máximo, la concentración glomerular y el plasma que recibe el riñón disminuyeron bastante, -- pero se normalizaron más rápidamente que los valores de la capacidad tubular excretoria máxima. No obstante, en algunos casos el empleo prolongado de bacitracina no ha causado lesión renal.

La administración parenteral de bacitracina suscita otras reacciones secundarias: dolor, endurecimiento y, ocasionalmente, ptequias localizadas en el lugar de la inyección, -- extensa erupción cutánea macular, anorexia, malestar, náuseas y vómito.

A veces produce zumbidos de oídos y un gusto especial en la boca. Los trastornos atribuibles al riñón son: dolor lumbar y micción frecuente. No se han observado perturbaciones hepáticas ni hematopoyéticas.

La administración oral de dosis usuales no causan efecto tóxico; el fármaco aplicado localmente no irrita ni es alergógeno. La inyección intrameningea de bacitracina no suscita irritación de las meninges, ni cuando se emplea a la concentración de 10,000 unidades por centímetro cúbido; en esta misma concentración aplicada a la bacitracina a la superficie del cerebro o inyectada dentro de los ventrículos, no provoca convulsiones ni irritación.

Es claro que la bacitracina no es adecuada para administración general sistemática, y que no debe inyectarse -- por vía intramuscular si no hay indicación específica.

La bacitracina se emplea principalmente tópica y -- en infiltración local. Puede darse en inyección parenteral -- cuando sea el fármaco de elección; se ha inyectado por vía intramuscular e intraperitoneal. Puesto que el antibiótico administrado por la boca se absorbe poco y alcanza concentración eficaz en la luz del intestino, se ha empleado por vía oral -- en casos de amibiasis intestinal.

MACROLIDOS.

ERITROMICINA, ESPIRAMICINA Y OLEANDOMICINA.

Es un grupo de antibióticos parecidos entre sí con una estructura química básica igual. Su espectro antimicrobiano no es semejante a la de la penicilina, aunque su acción es de tipo bacteriostático.

En este aspecto la aparición de resistencias, especialmente por parte de los estafilococos, constituye su principal desventaja. En cambio se cuenta entre sus virtudes la de inducir pocos efectos adversos. Por todas esas características suelen usarse en reemplazo de la penicilina, en los casos de resistencia o de alergia a la misma.

Cuando se usan en odontología presentan la ventaja adicional de concentrarse bien en los tejidos bucales.

Existen más de 40 antibióticos pertenecientes a este grupo, pero sólo tres de ellos se han utilizado con amplitud en clínica y se hallan disponibles en el comercio. Sus nombres comunes son:

Eritromicina, espiramicina y oleandomicina.

El más antiguo es la eritromicina, descubierto en 1952, como producto de un microorganismo el (*Streptomyces erythreus*) aislado en Filipinas. Como también es la eritromicina la que desarrolla más potencia "in vitro" y cuenta con una larga experiencia clínica. Será tomada como "patrón" del grupo. El resto será descripto en función de ella.

MECANISMO DE ACCION.

Los antibióticos de este grupo actúan inhibiendo la síntesis de proteínas uniéndose a la subunidad 50_s del ribosoma microbiano. Por un mecanismo semejante al del cloranfenicol.

En forma similar a este último antibiótico bloquean, de alguna manera la formación de los péptidos, sin embargo, - el sitio y la manera como lo hacen parecen ser diferentes.

Efectivamente, mientras el cloranfenicol aparentemente interfiere la reacción de transferencia, se cree que la eritromicina lo hace interrumpiendo la translocación y la formación de uniones peptídicas. Este diferente sitio y oportunidad de acción explica también porque de la no existencia de resistencia cruzada entre estos antibióticos y el cloranfenicol u otros que asimismo actúan interfiriendo la síntesis proteica.

Notemos, de paso, que para ejercer su acción la eritromicina y sus similares deben penetrar en el citoplasma microbiano, y para ello, obviamente, atraviesan todas sus cubiertas.

Si bien, "in vitro" la eritromicina llega a desarrollar una acción bactericida, se admite que generalmente en las concentraciones y en las condiciones en que se envuelve - su actividad in vivo, es solamente bacterostática.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO.

El espectro antibacteriano de la eritromicina en cuanto a lo que importa en odontología es muy semejante a la de la bencilpenicilina.

Actúa sobre los cocos piógenos grampositivos y gramnegativos, especialmente el neumococo y el estreptococo hemolítico de tipo a. El estafilococo es algo menos sensible, pero es capaz de hacerse resistente. Entre los gramnegativos -- además de los Neisseria se destaca el Haemophilus influenzae.

Otros organismos sensibles de interés odontológicos son los clostridios y las espiroquetas. En cambio las bacterias intestinales son habitualmente resistentes a su acción.

La oleandomicina y la espiramicina tiene un espectro similar al de la eritromicina pero desarrollan menor potencia "in vitro", la oleandomicina, por ejemplo, muestra en las pruebas de laboratorio, con el estafilococo, una potencia 2 a 4 veces menor que la eritromicina.

Con la espiramicina esa disminución puede llegar a ser de 16 a 32 veces para el estafilococo y de 4 a 8 veces para el neumococo.

Sin embargo, cuando se usan clínicamente, la espiramicina puede compensar, por lo menos en parte, esa deficiencia, mediante una concentración mucho mayor en los tejidos.

El sinergismo de los antibióticos de este grupo -- con otros es dudoso. La eritromicina se ha usado combinada con sulfonamidas, y la oleandomicina con tetraciclinas en proporción 1-2 (Signamicina, N.R.), pero en ninguno de los casos

ha podido confirmarse en forma fehaciente una acción sinérgica.

ABSORCION, VIAS DE ADMINISTRACION, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACION.

La eritromicina cuando se administra por vía bucal es bien absorbida especialmente en la parte baja del intestino delgado en que el PH tiende a ser más alcalino (6 a 8) permitiendo una mayor proporción de las formas no iónicas, más liposoluble y más aptas para atravesar la barrera biológica del epitelio digestivo.

La eritromicina es lábil a los ácidos por lo que es inactivada en gran parte en el medio gástrico. Para evitarlo se puede recurrir a las cubiertas entericas. Estas formas farmacéuticas evitan su destrucción pero ocasionan una mayor variabilidad que la cantidad absorbida de acuerdo a la velocidad del tránsito gástrico y consiguen solamente una absorción parcial. Otra solución es la administración de la eritromicina en forma de sus ésteres, o de sales menos solubles que la base y también son más estables. El estearato de eritromicina, por ejemplo, pasa por el estómago sin ser afectado por la acidez del medio y en el intestino libre la eritromicina que es absorbida en cantidades relativamente constantes. Otro tanto ocurre con el éster propiónico; aunque comúnmente se le usa como laurisulfato.

Este propionil-laurisulfato es llamado estolato y se absorbe de manera eficiente por el siguiente mecanismo:

Pasa por el estómago sin desdoblarse ni destruirse-

y llegando al primer tramo del intestino delgado libera el éster propiónico de eritromicina que es liposoluble y atraviesa con facilidad la pared intestinal llegando como tal a la sangre; una vez en el plasma es desdoblado liberando la eritromicina base. Aparentemente, el estolato es la forma eficientemente absorbida de la eritromicina, cuando se administra por vía bucal.

Las sales acidas de eritromicina, como el lactobionato de los ésteres más solubles en agua como el etilsuccinato son las preferidas para la administración parenteral, o para las soluciones y suspensiones administradas por cualquier vía. El lactobionato suele utilizarse para la vía endovenosa y el etilsuccinato para el resto, incluyendo la vía intramuscular.

La oleandomicina base presenta problemas similares a los de la eritromicina siendo solucionados de manera semejante. El éster generalmente usado para la vía bucal es la triacetil-oleandomicina.

En cambio la espiramicina es mucho menos lábil en medio ácido y no necesita formas especiales para la administración bucal.

La vía bucal proporciona, niveles máximos (niveles-pico) en sangre entre dos y cuatro horas después de administrada la eritromicina. La vía intramuscular proporciona entre media o una hora después. Cuando se administra por vía intravenosa tiene una vida media de alrededor de 1.8 horas.

La eritromicina se distribuye uniformemente por los tejidos, aunque no pasa bien la barrera hematoencefálica. Es retenida en los tejidos especialmente en el hígado, los pulmones y el bazo en los que puede alcanzar mayores niveles que en la sangre. Esta propiedad esta especialmente desarrollada en la espiramicina, en la que es notable la alta concentración en los tejidos y su persistencia en ellos. La espiramicina tiene también un comportamiento muy especial con respecto a los tejidos de la boca ya que se ha demostrado experimentalmente en la rata, que cuando se le administra durante 7 a 14 días, puede entrársele aún después de 7 días de suspendido el tratamiento, en concentraciones detectables, en el hueso maxilar inferior y la gingiva. Esta concentración alta y persistente de espiramicina en los tejidos explica la eficacia clínica de la misma, comparada con su potencia relativamente menor in vitro.

La eritromicina se elimina principalmente por biotransformación. En la orina se halla menos del 15% de una dosis administrada por vía intravenosa. También es excretada por vía biliar en donde se concentra hasta treinta veces con respecto al plasma, en el humano. No obstante el total excretado por esa vía es aún inferior al eliminado por el riñón.

Debido a la eliminación por biotransformación y por excreción biliar en la insuficiencia renal la vida media de la eritromicina aumenta sólo moderadamente (de alrededor de 1.8 horas a 5 a 6 horas).

La excreción salival sitúa estos compuestos en una posición particular desde el punto de vista odontológico. Gross y Votinen (1970) demuestran en perros sin anestesiar, que con flujos salivales continuos, la eritromicina alcanza un valor de 25% de la concentración en el suero de la saliva submaxilar y un 50% en la saliva parotídea.

Al mismo tiempo la oxitetraciclina sólo alcanza un 4.5% de los valores del suero en ambas salivas y en la penicilina 0.7% en la submaxilar y 1% en la parotídea. A este respecto es notable el comportamiento de la espiramicina; por una parte alcanza valores en la saliva superiores a los del plasma y por otra, luego de administrada durante 7 días continuos, se mantiene en la glándula salival de la rata, en concentraciones detectables, hasta 14 días en las submaxilares y hasta 21 en las parótidas, luego de suspendido el tratamiento (Leung, 1972). La concentración de estos antibióticos varía con el flujo salival. Gross y Votinen (1970) Encuentran en los experimentos ya mencionados, que la concentración de los antibióticos disminuye al aumentar el volumen minuto salival y viceversa.

EFECTOS ADVERSOS.

Este grupo de antibióticos se distingue por sus escasos efectos adversos. En realidad ellos son atribuidos principalmente a dos de sus formas, el estolato de eritromicina y el triacetato de oleandomicina.

En ambos casos se trataría de una mezcla de acción-

tóxica y alérgica que afecta al hígado. Los estudios más numerosos se refieren al estolato comparado con otras formas de eritromicina, pero se admite que lo mismo vale para el triacetato de oleandomicina. Sintetizaremos los hechos patogénicos y clínicos más importantes.

Si se trata de la primera vez que utilizamos estolato los trastornos se pueden iniciar a menos de los 16 días de iniciado el tratamiento. Se admite que administrando dosis moderadas por menos de 10 días no llegan a presentarse. En cambio con subsecuentes tratamientos el fenómeno puede tener lugar en menos de 24 horas. Este hecho, junto al hallazgo de que la administración de otras formas de eritromicina, como el estearato o la eritromicina base, no reproducen las molestias, avala la presunción de la existencia de un componente alérgico y la responsabilidad del estolato.

La sintomatología parece ser debida principalmente a dos procesos: una detención de la bilis en el interior del hígado (colestasis intrahepática) y necrosis de la célula hepática.

También puede aparecer infiltración alrededor de la vena porta del hígado, con el predominio de eosinófilos.

USOS ODONTOLÓGICOS Y CONTRAINDICACIONES.

Los antibióticos de este grupo están indicados en odontología especialmente para el tratamiento de infecciones provocadas por microorganismos grampositivos, particularmente en los casos en que, por razones de resistencia bacteriana e-

de alergia, la penicilina no debe usarse.

Son particularmente efectivos en las infecciones - provocadas por estreptococos beta hemolíticos del grupo A y - en las debidas a neumococos. También lo son contra el estafilo- lococo, pero en ese caso debe tenerse en cuenta la posibili- dad de aparición de resistencias, especialmente en medios hos- pitalarios.

Están indicados en el tratamiento de las infeccio- nes bucales debidas a hemophilus y son efectivos contra los - clostridium y en el tratamiento de la sífilis. La eritromici- na reemplaza a la penicilina, cuando esta no puede usarse, en el tratamiento preventivo en la endocarditis bacteriana suba- guda.

Su poca toxicidad y su gran tolerancia, su respeto- por la flora microbiana intestinal y la ausencia de acciden- tes graves en su uso, transforman a los antibióticos de este- grupo en muy seguros y se los suele preferir en el tratamien- to de niños y ancianos, y en las infecciones por microorganismos sensibles.

Generalmente se opta por la eritromicina por ser el más potente in vitro. El estolato de eritromicina proporciona los niveles sanguíneos más altos pero es a la vez la forma - con mayores efectos adversos.

Por eso, si se trata de infecciones graves, en suje- tos no alérgicos. y siempre que el tratamiento no es extien- da por más de 10 días, con administración por vía bucal, se - recomienda el estolato, en los otros casos es mejor optar por

cualquiera de las otras formas de eritromicina, siendo el estearato y el etilsuccinato los que se absorben más regularmente cuando se emplea la vía bucal.

El triacetato de oleandomicina tiene las ventajas e inconvenientes del estolato con la diferencia de que la oleandomicina es menos potente que la eritromicina y su concentración en los tejidos es semejante o menor.

La espiramicina constituye en cambio un caso especial y que debe tenerse en cuenta en odontología. Por un lado tiene menos potencia que la eritromicina, pero por el otro se concentra mucho más en los tejidos. Clínicamente resulta eficaz pero no existen experimentos controlados que hagan una buena comparación de su utilidad con respecto a la de la eritromicina y que lleguen a conclusiones claras.

Tiene la ventaja adicional de absorberse bien en el tracto gastrointestinal y de no activarse en el estómago, sin necesidad de recurrir a ésteres o sales.

NEOMICINA.

La neomicina es un antibiótico descubierto por Waskman y Lechevalier (1949), durante sus investigaciones encaminadas a obtener una sustancia eficaz contra las bacterias resistentes a la estreptomina. Deriva de los productos metabólicos de un microorganismo aislado del suelo, el *Streptomyces fradiae*. La neomicina está destinada principalmente para uso tópico y para emplearse por su acción antibacteriana local en la luz del intestino; sólo en casos especiales está justificada su administración parenteral.

ACCION ANTIMICROBIANA.

El espectro de actividad antibacteriana de la neomicina es más amplio que los de la penicilina, la bacitracina y la estreptomina; es eficaz contra diversos microorganismos grampositivos y gramnegativos, bacilos acidoresistentes y actinomicetos. Tiene mayor actividad contra el estafilococo que contra el estreptococo. La neomicina inhibe rápidamente e intensamente las bacterias coliformes intestinales. Resisten el antibiótico los hongos y los virus, la neomicina no es inactivada por pus, exudados, secreciones gastrointestinales, productos del metabolismo bacteriano ni por enzimas. Aunque in vitro pueden producirse resistencia bacteriana contra el fármaco, no se ha observado clínicamente que aparezcan cepas resistentes.

Como regla las bacterias resistentes contra la estreptomina son susceptibles a la neomicina. Los resultados-

obtenidos por la neomicina en las infecciones experimentales en animales concuerdan con los datos in vitro que se han mencionado.

ABSORCION, DESTINO Y ELIMINACION.

La neomicina se absorbe poco por el intestino; aproximadamente el 97% de una dosis oral de neomicina escapa a la absorción y se elimina sin alteración por las heces. Las dosis orales medias proporcionan la concentración de 10 mg de neomicina por cada gramo de heces húmedas. Inyectado por vía intramuscular, el fármaco se absorbe bien; con una dosis de 1 gr. se obtiene una concentración de 20 microgramos por centímetro cúbico de plasma, la que se mantiene durante seis a ocho horas.

El riñón excreta rápidamente el medicamento como compuesto activo; inyectando parenteralmente 0.5 gr. cada cuatro horas, se logra una concentración de 100 a 200 microgramos del antibiótico por centímetro cúbico de orina.

TOXICIDAD.

Como se absorbe poco en el intestino, la administración oral de neomicina raramente causa efecto tóxico sistémico; suele producir evacuaciones sueltas y frecuentes y a veces náuseas, la administración oral prolongada puede traer como consecuencia el desarrollo exuberante de microorganismos resistentes de la flora intestinal; especialmente levaduras, en 10% de los casos aumenta excesivamente la cantidad de

La neomicina casi no produce irritación local. Para las quemaduras y lesiones exudativas, conviene más la solución del antibiótico que la pomada. El fármaco también puede emplearse como profiláctico. Hay que vigilar la aparición de nuevas bacterias u hongos en las lesiones sometidas a tratamiento con neomicina, para dominarlas de inmediato.

Como la bacitracina, la neomicina se ha inyectado ocasionalmente por vía intramuscular para el tratamiento de infecciones generales graves, no obstante sus posibles efectos nefrotóxicos y neurotóxicos. El antibiótico ha resultado eficaz en infecciones por *S aureus*, *K Pneumoniae*, *H influenzae* *E coli*, *Pseudomonas* y *Proteus*. Sin embargo, las dosis parenterales que exceden de 15 mg. por kilogramo de peso al día, lesionan el riñón, menoscaban la subsecuente eliminación renal del fármaco y elevan la concentración plasmática a niveles neurotóxicos; aunque el funcionamiento renal sea suficiente, la dosis diaria total no debe exceder de 1 gr. y el tratamiento no ha de darse por más de diez días.

ANTIBIOTICOS ANTIMICOTICOS.

Los antibióticos considerados hasta aquí no poseen acciones importantes contra los hongos. Esto es especialmente cierto si consideramos a los actinomicetes como bacterias y no como hongos. Desde un punto de vista microbiológico los actinomicetes son bacterias capaces de desarrollar un micelio fugaz.

Farmacológicamente también se comportan como tales, mostrándose sensibles a los quimioterápicos antibacterianos, -- como las sulfonamidas, las penicilinas, las tetraciclinas, -- etc. y no respondiendo a los antibióticos antimicóticos.

Hecha esta aclaración, resulta notable la selectividad de los antibióticos, pero su explicación es natural. Si la mayoría de los antibióticos son extraídos de hongos, es lógico que sean una forma de competencia contra las bacterias y viceversa.

Los antimicóticos que a continuación consideramos -- son los más selectivos pero no los únicos. Existen otros de acción más amplia, como la flucitosina que no será descrita -- por carecer de interés odontológico.

El principal y casi único problema micótico tratado por el odontólogo es el de las candidiasis bucales. Otras micosis, como las profundas, pueden tener manifestaciones primarias o secundarias en la boca, pero su tratamiento queda en manos del médico y para el odontólogo sólo tiene un interés de diagnóstico, pero no de terapéutica antibiótica sistémica.

En consecuencia el enfoque que se adoptará en la --

descripción que sigue se hará hacia el tratamiento de las can-
didiasis (moniliasis bucales).

Por esa razón se le dará mayor importancia a la des-
cripción de la nistatina y en segundo lugar a la anfotericina
B. Estos dos antibióticos son de tipo poliéénico, es decir que
tienen varias dobles ligaduras; son también macrólidos porque
forman grandes anillos; y son glucósidos porque tienen glúci-
dos y otras sustancias que no lo son. Tienen además una parte
común, un aminoazúcar, la micozamina. Su estructura química -
exacta, sin embargo, no es totalmente conocida.

La griseofulvina muy útil en el tratamiento de numere-
rosas micosis superficiales de la piel, quedará en segundo --
plano debido a su escaso interés odontológico.

NISTATINA.

La nistatina es un antibiótico aislado del estrepto-
mices noursey que no posee acciones antibacterianas pero que
es efectivo contra varias especies de hongos. Químicamente es
un glúcido, en que el glúcido es un aminoazúcar, el micosami-
na (igual que la anfotericina B) y la aglucosa está constituí-
da por un anillo hidrocarbonado grande, con cuatro dobles li-
gaduras. La exacta estructura química no ha sido aún bien es-
tablecida.

Se presenta como un sólido cristalino, amarillento,
insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Es suma--
mente inestable inactivandose en soluciones muy alcalinas o -
muy ácidas y debe ser protegido de la humedad, la luz y la --

temperatura.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS.

La nistatina tiene una acción fungistática y fungicida que desarrolla uniéndose a los esteroides (ergosterol) - presentes en la membrana celular de las especies sensibles, - aumentando de esa manera su permeabilidad y haciéndose perder elementos esenciales para su metabolismo.

Su espectro incluye a varios hongos, especialmente distintas especies de *Candida* pero también sobre *histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, - *Blastomyces brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans*, *Esporotrichum schenckii*, todos ellos productores de micosis profundas, también sobre epidermofitos y sobre el *Aspergillus fumigatus* - un hongo de amplia distribución, color verdoso, que puede verse en el pan húmedo envejecido y que en forma excepcional provoca micosis en la boca (*Aspergilosis*).

Es posible inducir resistencias "in vitro" "mediante pasajes sucesivos en medios de cultivo con concentraciones crecientes del antibiótico. Pero no se conocen casos clínicos de tal resistencia.

ABSORCION, VIAS DE ELIMINACION, ADMINISTRACION Y DISTRIBUCION.

La nistatina cuando se administra por vía bucal practicamente no se absorbe en el tracto gastrointestinal, siendo sus niveles sanguíneos despreciables. Tampoco es absorbida por la mucosa bucal ni por la piel.

Se usa tópicamente sobre la mucosa bucal o por la - vaginal, sobre la del tracto gastrointestinal (cuando se da -

por via bucal), u otras mucosas y sobre la piel.

EFECTOS ADVERSOS.

Cuando se administra por vía bucal para el tratamiento de la moniliasis del tracto gastrointestinal, los efectos adversos son poco comunes y pueden consistir en malestar, náuseas, vómitos y diarreas.

USOS ODONTOLÓGICOS Y CONTRAINDICACIONES.

El uso principal de la nistatina en odontología es el tratamiento de la candidiasis (Moniliasis) bucales.

Para ello debe recordarse que la absorción intestinal es prácticamente nula y por lo tanto el tratamiento es esencialmente, tópico, por acción directa sobre la mucosa bucal, y también por el efecto posterior en el resto del tracto gastrointestinal.

En el tratamiento se tendrá en cuenta que las especies de *Candida* son habitantes normales de la boca, el intestino y la vagina. Esas mucosas pueden permanecer normales en presencia de cantidades apreciables de esos hongos. Sin embargo cuando existen perturbaciones en los mecanismos de defensa (diabetes, corticoesteroides, etc.) o trastornos locales como irritación (protesis, caries, mala higiene, xerostomía, chupete, etc.) o desequilibrio de la flora bacteriana bucal (exceso de higiene, uso de antibióticos, etc.) pueden producirse molestas candidiasis. Es un patógeno oportunista que también provoca micosis profundas pero generalmente prefiere la piel y las mucosas para desarrollar su acción.

Por lo tanto será tan importante como el tratamiento específico con la nistatina u otros antibióticos antimicóticos, el de las condiciones locales o generales, que permitieron que un pacífico habitante de la boca se transformara en un agresor.

ANFOTERICINA B.

Es, como la nistatina, un antibiótico poliénico. Está formado por un anillo hidrocarbonado con siete dobles ligaduras, unido a un aminoazúcar, la micosamina. Fue aislado del *Streptomyces Nodosus*. Se presenta como un polvo amarillo o anaranjado insoluble en agua y apenas soluble en metanol. Es inestable a 37°C.

ACCIONES Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.

Se comporta como fungistático y fungicida y su mecanismo de acción es similar al de la nistatina.

Su espectro es también similar al de la nistatina y es especialmente útil en el tratamiento de las micosis profundas.

El desarrollo de resistencias es poco probable, aunque el tratamiento de algunas micosis puede ser difícil y en algunos casos se producen recidivas.

ABSORCION, VIAS DE ADMINISTRACION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION.

Cuando se administra por vía bucal su absorción es escasa. No obstante y debido a que concentraciones muy bajas-

en sangre son efectivas, se han conseguido exitos en el tratamiento de algunas micosis profundas administrando dosis muy grandes por vía bucal.

Habitualmente se administra por vía endovenosa. Su comportamiento después de la misma es muy especial y carece de una explicación completa. Inmediatamente después de la administración aparece en la sangre solamente el 10% de la dosis.

Se excreta por vía renal en proporciones muy pequeñas y persiste en la orina después de varios días y hasta semanas. La explicación más plausible es su fijación en alguna estructura de los tejidos y su lenta liberación.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos son frecuentes aún con dosis terapéuticas; ellos consisten en toxicidad renal, hepática y discrasias sanguíneas. Con la administración endovenosa de la anfotericina B aparecen con cierta frecuencia trastornos nerviosos cardiovasculares y gastrointestinales por lo que los pacientes deben ser estrechamente vigilados.

La aplicación tópica sólo puede ocasionar irritación y rara vez dermatitis del tipo alérgico.

USOS ODONTOLÓGICOS Y CONTRAINDICACIONES.

La anfotericina es el antibiótico de elección para el tratamiento por vía sistémica de la mayoría de las micosis profundas, pero como no son del resorte del odontólogo, sólo-

nos queda el de las candidiasis bucales.

GRISEOFULVINA.

La griseofulvina es un antibiótico aislado de algunas cepas de *Penicillium*, que químicamente consiste en un derivado del benzofurano.

Posee acción fungistática sobre los dermatófilos, - es decir sobre los agentes productores de las micosis cutáneas superficiales. Por lo tanto no tiene indicaciones odontológicas propiamente dichas.

Se absorbe aunque parcialmente, cuando se administra por vía bucal y se acumula en las células que se van a queratinizar, lo que le permite incorporándose a las capas superficiales de la piel y a las faneras cutáneas inhibiendo el crecimiento de los hongos productores de la micosis.

nos queda el de las candidiasis bucales.

GRISEOFULVINA.

La griseofulvina es un antibiótico aislado de algunas cepas de *Penicillium*, que químicamente consiste en un derivado del benzofurano.

Posee acción fungistática sobre los dermatófilos, - es decir sobre los agentes productores de las micosis cutáneas superficiales. Por lo tanto no tiene indicaciones odontológicas propiamente dichas.

Se absorbe aunque parcialmente, cuando se administra por vía bucal y se acumula en las células que se van a queratinizar, lo que le permite incorporándose a las capas superficiales de la piel y a las faneras cutáneas inhibiendo el crecimiento de los hongos productores de la micosis.

*

ANTI-INFLAMATORIOS.

Llamamos medicamentos anti-inflamatorios o anti-flogísticos a los que administrados por vía general: inhiben, -- detienen, o aceleran la resolución del problema inflamatorio en una o en todas sus partes. Esta definición amplia y quizás no demasiado precisa nos servirá para caracterizar un tipo de acción farmacológica y un conjunto de medicamentos que la -- práctica ha englobado con ese término.

Quedan excluidos de este grupo los de aplicación exclusivamente local ó tóptica y algunos que actúan muy especificamente contra algunas causas definidas de la inflamación, como los antibióticos y los antihistamínicos.

Los medicamentos anti-inflamatorios constituyen un grupo química y farmacológicamente heterogéneo.

Químicamente porque abarcan desde las complejas moléculas protéicas de las enzimas hasta la relativamente simple del ácido salicílico. Pasando por un mosaico de estructuras imposibles de compatibilizar con un modelo común. Farmacológicamente difieren de su mecanismo de acción, sus efectos -- sobre la inflamación, su eficacia y su toxicidad. Para facilitar su descripción pueden clasificarse en tres grandes grupos:

1.- Los Corticosteroides.- Que comprenden las hormonas de la corteza adrenal con un hidróxido en el carbono 17 (glucocorticoides) y sus derivados. En este grupo pueden incluirse, la adrenocorticotrofina de la hipófisis (ACTH) cuya acción es de estimular la secreción de glucocorticoides.

2.- Los que no son esteroides, ni enzimas. Incluyen sustancias ampliamente usadas como antitermoanalgésicos y -- otros de reciente aparición.

3.- Las enzimas de origen animal, vegetal o bacte-- riano. Lo más sencillo y conveniente para abordar su conoci -- miento será primero considerar por separado cada uno de los -- grupos y sus componentes y realizar luego una discusión general sobre sus diferencias y aplicaciones.

Farmacología adrenal.- Las surparrenales están for-- madas por dos estructuras, la médula y la corteza, que por su origen, morfología y funciones se consideran glándulas endó -- crina diferentes. La médula segrega adrenalina y noradrenali -- na. La corteza segrega hormonas que son denominadas genérica -- mente corticoides y adenocorticoides, también por tratarse de sus tancias de naturaleza esteroidea a veces se les llama cor -- ticoesteroides ó adrenocorticoesteroides, con lo que resulta -- que esos cuatro nombres son sinónimos y pueden usarse indis -- tintamente.

Estas hormonas se caracterizan por tener diversas -- acciones metabólicas que conviene agrupar en dos tipos:

a) Sobre el metabolismo mineral, provocando esencial -- mente la retención de sodio y por consiguiente la de cloro y -- agua y la eliminación de potasio.

b) Sobre el metabolismo de los glucócidos, protef -- nas y lípidos. Todos los corticoesteroides naturales tienen -- ambas acciones.

A aquellos cuya acción predominante es la primera --

se les llama mineralcorticoides; en cambio, cuando ocurre a la inversa se les denomina glucocorticoides.

Cuando los glucocorticoides se administran en cantidades mayores que las que generalmente segrega la glándula, aparece una nueva e importante acción, la anti-inflamatoria.

Esta acción fue demostrada en forma dramática en 1949 en la clínica Mayo donde los pacientes afectados de artritis reumatoide que recibían cortisona, parecieron tocados por una mano milagrosa que los hiciera levantar y moverse. I

El interés médico de estas hormonas reside, pues, en los trastornos derivados de su exceso (Síndrome de Cushing) ó falta (Enfermedad de Addison), y en su acción anti-inflamatoria y son usadas ya sea para substituir las hormonas que faltan, o en dosis adecuadas como antiflogísticas.

En odontología es esta última acción la única de real interés, ya que puede resultar de mucha utilidad en el tratamiento de algunas afecciones bucales.

ABSORCION, VIAS DE ADMINISTRACION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION.

Son compuestos bien abosrbidos tanto por vía bucal como parenteral. En el primer caso es conveniente la liposolubilidad, la que queda garantizada por la naturaleza esteroide de los compuestos.

Lo mismo sucede por la vía intramuscular o por la subcutánea en suspensiones. En cambio la vía endovenosa requiere el empleo de esterres hidresolubles, como son los acetatos, diacetatos, succinatos sódicos, acetatos de butilo ter

ciario, acetonida (dioxipropilideno), fosfatos sódicos y disódico.

Se metabolizan en el hígado solamente los corticoides libres o los unidos a la fracción albúmina del plasma. - Ese es su sitio principal de metabolización donde los corticoides naturales sufren procesos de reducción y oxidación que los inactivan y son parcialmente conjugados con ácido glucurónico y sulfato, y finalmente eliminados por la orina.

La metabolización de todos los corticoides puede ser influida por varios factores:

Disminuyen en el stress y en el hipotiroidismo y aumentan cuando se administran bacbitúricos, antihistamínicos o difenil hidantoina.

EFECTOS ADVERSOS.

Las acciones colaterales de estos medicamentos dependen de la dosis y sobre todo de la duración del tratamiento. - Una sola dosis aún alta, como la que puede usarse en una emergencia para tratar fenómenos anafilácticos, no tiene prácticamente efectos tóxicos. Cuando la administración se prolonga por unos días siempre que se respeten las contraindicaciones, es poco probable que se produzcan efectos dañinos, excepto cuando las dosis sean grandes.

En estos tratamientos cortos el peligro consiste en el enmascaramiento, propagación y generalización de las infecciones y naturalmente, en los accidentes que podemos tener si no respetamos las contraindicaciones y la forma correcta de--

administración.

A medida de que el tratamiento se alarga van aumentando las posibilidades de acciones tóxicas. En los tratamientos prolongados podemos encontrar fenómenos de hipercortisismo (Síndrome de Cushing) e insuficiencia suprarrenal posterior al tratamiento.

USOS ODONTOLOGICOS Y TRATAMIENTO.

En odontología el uso de corticoides se limita a -- su acción anti-inflamatoria y debido a sus numerosas contraindicaciones y efectos colaterales debe ser muy restringido.

Su uso por lo tanto debe ser excepcional y siempre breve, la aplicación indicada es la local pero existen algunos usos odontológicos por vía sistémica, ambos serán considerados por separado.

ADMINISTRACION LOCAL.

Su eficacia no es tanta como cuando se administra -- por vía general pero ofrece la ventaja de no tener mayores -- riesgos.

Están indicados principalmente:

A) En inyecciones intra-articulares en la artritis-
temporomandibular.

B) Aplicación tópica sobre la mucosa.

La principal dificultad de la misma consiste en -- conseguir la concentración adecuada por el tiempo necesario -- en un medio acuoso y sumamente móvil como es el de la mucosa.

sa bucal.

Esto se logra con vehículos convenientes en forma - de coloides, del tipo orabase o de gelatinas, el problema es- que no siempre existen preparados disponibles en el comercio. Para obviar este inconveniente, algunos profesionales usan la inyección sub-mucosa en el lugar de la lesión o próximo a ella, de alguna de las muchas preparaciones inyectables obtenidas en el comercio.

Se ha utilizado:

a) Distintos procesos inflamatorios (gingivitis, es tomatitis protésicas, etc.) Debe tenerse en cuenta que su ac- ción es sólo paliativa, no actuando sobre las causas de la - inflamación.

b) En la estomatitis aftosa recurrente sus resulta- dos son positivos, aunque también se han logrado mediante el- uso del vehículo solamente.

c) En el líquen plano bucal se usan sólo para ate - nuar los síntomas.

d) Está contraindicada en las lesiones herpéticas - que pueden extenderse y agravarse con esa medicación.

ADMINISTRACION SISTEMICA.

Es la que debe usarse con mayor discernimiento de-- su real necesidad. Se ha empleado para el tratamiento de afecciones en que se halla involucrada la boca, realizado ya sea- por el odontólogo únicamente o en colaboración con el médico.

SUS PRINCIPALES INDICACIONES SON:

1) El tratamiento de las manifestaciones orales de algunas dermatosis como el eritema multiforme o el pénfigo co laborando el odontólogo con el especialista correspondiente.

2) El tratamiento de distintos problemas alérgicos-provocados por medicamentos u otros compuestos usados en odon tología.

Los más comunes son anestésicos locales, quimioterápicos, analgésicos y acrílicos.

LAS MANIFESTACIONES PUEDEN SER:

a) Locales.- (edemas, estomatitis alérgicas), por contacto directo del alérgeno o como manifestación local de una reacción alérgica general.

b) Generales.- (Púrpura, edema, urticaria, enfermedad del suero ó reacciones anafilácticas agudas). Escapan al tratamiento del odontólogo, salvo el tratamiento de urgencia, aunque hayan sido originados por este.

3) En algunas infecciones agudas con intoxicación - como el shock provocado por septicemias a gran negativos.

4) En cirugía bucal, se han usado en el pre y post-operatorio para disminuir el edema, color y trismus sobre todo cuando se espera una reacción inflamatoria intensa.

5) En los casos de artritis reumatoidea que incluya a la articulación temporo-mandibular.

SON IMPORTANTES ALGUNAS CONTRAINDICACIONES.

No deben usarse corticoides en odontología en las -

virosis, micosis, tuberculosis y en general de las infecciones sin protección, ya que todas ellas pueden agravarse por el efecto antiflogístico y la disminución en la producción de anticuerpos.

En la diabetes, osteoporosis y glomerulonefritis crónicas es descomposición, por sus acciones metabólicas, en las úlceras gastrointestinales, por sus acciones de estimulación de la hipersecreción y la acidez gástrica y la disminución de la resistencia de la mucosa.

En las enfermedades cardíacas, edematosas, hipertensivas, por sus efectos sobre el metabolismo mineral. Esta última contraindicación desaparece si se usan los preparados más modernos que carecen de acción mineralocorticoidea.

ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.

Son también llamados: Acidos antiflogísticos, analgésicos no narcóticos o medicamentos del tipo de la aspirina.

Todos esos nombres indican algunas de sus propiedades básicas y comunes a todo el grupo. Las principales de las cuales son:

Comportarse como anti-inflamatorios no específicos; su estructura química es variable, pero todos son ácidos orgánicos débiles y no son de naturaleza esteroidea, ni enzimática, no proteica, pertenecen todos al grupo de los anti-termoanalgésicos, o analgésicos no narcóticos, aunque algunos de ese grupo como los derivados de la anilina y la salicilamida tienen poca o ninguna acción anti-inflamatoria y no son usados como tales.

CLASIFICACION

SALICILATOS	SALICILATO DE SODIO ACIDO ACETIL SALICILICO
DERIVADOS DE LA PIROZOLONA	AMINOPIRINA DIPIRONA FENIL-BUTAZONA OXIFEN-BUTAZONA
INDOLES E INDAZOLES	INDOMETACINA BENCIDAMINA
ACIDOS ARIL ANTRANILICOS	ACIDO MEFENAMICO ACIDO FLUFENAMICO ACIDO NIFLUMICO ACIDO MECLOPENAMICO
ACIDOS ARIL ALCANOICOS	IBUPROFEN ALCLOFENAC
ACIDOS FENOTIACINICOS	ACIDO METIAZINICO

ACCION Y EFECTO ANTI-INFLAMATORIO.

Como ya se ha indicado son anti-inflamatorios no es pecíficos, es decir actúan sobre las distintas inflamaciones en general y no sobre las causas particulares de algún tipo de ellas.

Esto los diferencia de otros medicamentos que son capaces de actuar específicamente sobre las causas inmediatas de la inflamación, como la colchicina en la gota; los antihistamínicos en las reacciones alérgicas; o los antibióticos en las infecciones.

Estos medicamentos sin embargo interfieren con diversos mecanismos, no bien determinados del proceso inflamatorio.

Su mecanismo de acción no es claro, como lo es tampoco el de la inflamación misma. Por eso se han formulado numerosas hipótesis tratando de dar una explicación única para los efectos de todos los anti-inflamatorios no esteroideos.

Es un sistema bioquímicamente complejo con muchos pasos que pueden diversificarse como es la inflamación, el control deberá ajercerse sobre algunos puntos claves. Estos existen en todos los procesos biológicos y generalmente consisten en pasos limitantes.

Son reacciones de cuya rapidez depende la del todo el proceso; como sería la de un puente estrecho en el paso de un ejército, en que la marcha del total de soldados no podrá ser más rápida que la del cruce del puente. Pero aparentemente estos puntos claves, limitantes, en la inflamación, toda -

vía no han sido claramente determinados.

El día que lo sean, las investigaciones deberán dirigirse hacia el hallazgo de sustancias capaces de controlarlos mismos.

ANTI-INFLAMATORIOS ENZIMATICOS.

Se trata de enzimas usadas como medicamentos anti-inflamatorios. Son incluidas por algunos autores entre los no esteroides, si bien obedecen a esa denominación, ya que se comportan como anti-inflamatorios y no tienen naturaleza esteroidea, hemos preferido adherirnos al criterio con los otros componentes de ese grupo.

Ellas radican principalmente en: a) su naturaleza química, b) sus mecanismos de acción, c) sus efectos colaterales. Todo esto se hará evidente cuando sean descritas, pero antes de completará la definición, refrescando el concepto de enzima y sus acciones, este repaso evitará repeticiones en la descripción de los distintos compuestos.

ENZIMAS.

Llamamos catalizadores a las sustancias capaces de acelerar determinadas reacciones químicas sin intervenir en los productos finales de las mismas. Las enzimas son los catalizadores biológicos. Todas son de naturaleza proteica aunque algunas actúan en conjunto con sustancias mucho más simples llamadas coenzimas.

Cada enzima está preparada para actuar en un tipo -

de reacción química específica y cada célula posee miles de -
enzimas distintas fabricadas bajo la información genética del
ácido desoxiribunocleico (DNA), transmitida al citoplasma por-
el ácido ribonucleico (RNA) mensajero, nos interesa parcial -
mente una clase de enzimas, las proteolíticas como su nombre-
lo indice intervienen en las reacciones que producen la degra-
dación, lisis ó destrucción de otras proteínas. Estas enzimas
se hallan en todas las células vivas, vegetales o animales e-
intervienen en el ciclo metabólico de las proteínas, son tam-
bién segregadas en altas concentraciones en los jugos digesti-
vos de los animales superiores con el propósito de digerir --
(hacerse solubles y difusibles) a las proteínas de los alimen-
tos haciendo posible de esa manera su absorción.

Otro tipo de enzimas con interés para este grupo, -
es el de las amilasas. Estas actúan sobre el almidón hidrolis-
sándolo a moléculas más pequeñas llamadas dextrinas y a malto-
sa. Un disacárido compuesto por dos moléculas de glucosa. Es-
tas enzimas pueden ser de dos tipos:

a) Las alfa-amilasas.- Encontradas en la saliva y -
el jugo pancreático de los mamíferos que producen una diges-
tión más completa actuando sobre las uniones glucosídicas del
almidón.

b) Las beta-amilasas.- presentes en los vegetales -
que tienen una acción más limitada cuando actúan sobre el al-
midón entero. Finalmente también será considerada una enzima-
que actúa sobre los mucopolisacáridos del tipo del ácido hia-
lurónico.

Su acción se caracteriza por producir una despolimerización de los mismos. Aunque no se trata de un anti-inflamatorio ya que no se usa por vía sistémica y tiene otras aplicaciones.

Puede utilizarse localmente en odontología con ese propósito, por lo que será descripta con este grupo.

Todas estas enzimas enumeradas hasta aquí, pertenecen a un grupo especial que se caracteriza por utilizar una molécula de agua e incorporarla a los productos que degrada.

El fenómeno se llama hidrólisis y el grupo de enzimas que la producen: hidrolasas o enzimas digestivas.

De todas las enzimas proteolíticas la quimotripsina es la mejor estudiada. Ello se debe a que ha podido ser obtenida en forma muy purificada y es fácilmente cristalizable, - es la primera de que se conoció la secuencia completa de aminoácidos y se ha podido investigar la forma en que lleva a cabo su efecto proteolítico.

Su mecanismo de acción, en ese sentido, es similar al de la tripsina y al de otras enzimas biológicamente importantes como la trombina, la kalikreína y la fibrinolisina. - Por todo ello será descripta como prototipo del grupo, utilizándola como patrón de comparación para el resto, que podrá ser considerado en forma más simple.

QUIMOTRIPSINA.

Tanto la tripsina como la quimotripsina son enzimas normalmente secretadas en el jugo pancreático. Son sintetiza-

das en forma inactiva, como zimógenos, de tal manera que puedan almacenarse en la célula secretoria sin peligro de autodigestión.

El precursor de la quimotripsina es el quimotripsinógeno, este es segregado como dos compuestos distintos: El a y el B.

El quimotripsinógeno a) ha sido mejor estudiado y su activación produce la alfa-quimotripsina que es generalmente usada, su activación se produce por la acción de tripsina-primero y por antocatálisis después y consiste en una hidrólisis parcial que le hace perder varios aminoácidos en forma de péptidos.

Clinicamente se usa la de origen vacuno. La misma ha sido obtenida en forma muy purificada y es fácilmente cristizable, se presenta como un polvo blanco o blanco amarillento, inodoro. Tiene un peso molecular de alrededor de 22.000 y es la primera enzima proteolítica de la que se conoció la secuencia completa de aminoácidos y los mecanismos íntimos de acción enzimática a nivel molecular.

ACCIONES Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.

La alfa-quimotripsina es una endopeptidasa, es decir actúa sobre las uniones peptídicas de las proteínas hidrolisándolas a polipéptidos pequeños y dipéptidos los hace tanto sobre proteínas nativas como sus derivados, proteosas y peptonas, aunque es incapaz de llevar los polipéptidos hasta aminoácidos.

Es muy específica ya que solo es capaz de actuar sobre las uniones peptídicas en que el carboxilo es aportado - por un aminoácido con un grupo aromático como la fenilemina y la tirosina.

También actúa hidrolizando los esterres de estos aminoácidos. Su mecanismo de acción proteolítica parece ser semejante al de otras enzimas del mismo grupo como la tripsina, - trombina, kalikreína y fibrolisina. Por tanto también puede - tener sus efectos ya sea llevando a la digestión completa de las proteínas o mediante hidrólisis parciales, capaces de activar otras proteínas, como es el caso de la trombina y la kaalikreína, esas posibilidades prácticamente enmarcan sus efectos farmacológicos tal como se analiza a continuación.

1) Por su acción digestiva sobre gran cantidad de - proteínas de origen animal, respetando a las células vivas, - se le puede usar localmente para la digestión de tejido necrótico o de secreciones patológicas en heridas, supuraciones, - úlceras, fístulas, etc. sin embargo, para conseguir este efecto, llamado "debridamiento químico", han sido usadas otras enzimas como la tripsina, la estreptoquinasa y la estreptodornasa.

2) Su capacidad de actuar en forma parecida a la kaalikreína hace suponer que puede activar intermediarios químicos de la inflamación como las quinidinas y por lo tanto inducir ese fenómeno. Esto ha tenido demostración experimental, - ya que la quimetripsina y otras enzimas proteolíticas inyectadas en la pata de la rata ocasiona la clásica respuesta ed

matosa inflamatoria.

3) Su poder para lisar a la fibrina forma el primer sustento para el empleo de la quimotripsina como un anti-inflamatorio.

Esta hipótesis quiere decir lo siguiente: durante el proceso inflamatorio el organismo trata de aislar al agresor formando una barrera que aísla el foco y disminuyendo su permeabilidad, esa verdadera "pared" está formada principalmente por fibrina que se deposita en los capilares en forma de gol-sol que los impermeabiliza, las enzimas proteolíticas al lisar la fibrina rompen esa pared" permitiendo la reabsorción del edema y eventualmente el paso de los antibióticos, - acelerando la curación.

ABSORCION, VIAS DE ADMINISTRACION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION.

Clásicamente se ha sostenido que las proteínas para poder absorberse deben sufrir el proceso digestivo y transformarse en solubles y difusibles. En este caso ello consiste en la degradación a aminoácidos aunque también pueden atravesar la pared intestinal algunos dipéptidos y polipéptidos de cadena corta.

Sin embargo deben admitirse excepciones a esta concepción, conociéndola actualmente que mediante el fenómeno de pinocitosis algunas proteínas pueden ser absorbidas sin digerir.

Esto es especialmente notable en los niños pequeños, sirve para explicar entre otras cosas que algunos anticuerpos,

de naturaleza proteica, presentes en el calostro y en la leche materna. Pasen al lactante transmitiéndole una inmunidad pasiva a ciertas infecciones.

También da razón de algunas alergias alimenticias-- a proteínas, del huevo, o del pescado y otras ingeridas en los alimentos. Finalmente justifica que algunas toxinas, proteicas, como las del bolutismo, sean efectivas por vía bucal, aunque sus dosis deban ser tremendamente superior a la parenteral.

Esto resuelve en parte las objeciones teóricas a la absorción de las enzimas proteolíticas cuando se administra por vía bucal. Pero a su vez plantea las dudas sobre su posibilidad del llegar al intestino sin degradarse o sin activarse y la de que se absorban cantidades suficientes en forma activa como para que puedan realizar su acción farmacológica. Naturalmente la única vía de resolver la duda será la experimental. En cada caso, con cada enzima, deberá comprobarse que es absorbida suficientemente cuando se utiliza esa vía.

Se ha demostrado que la quimotripsina es capaz de absorberse del tracto gastrointestinal de animales de experimentación y del hombre en forma activa. Para alcanzar niveles sanguíneos semejantes a los conseguidos por vía intramuscular son necesarias dosis muy superiores a las usadas en esta última (por lo menos 10 veces superiores), debiendo protegerse el preparado de la acción del jugo gástrico mediante una cubierta entérica.

La administración por vía bucal de 210 mg. de quimo

tripsina con cubierta entérica a pacientes con 12 horas de -- ayuno provoca un aumento de la actividad de la misma, en el -- plasma, que alcanza su máximo a las cuatro horas y práctica -- mente vuelve a lo normal a las seis horas.

La quimotripsina es bien absorbida cuando se admi-- nistra en solución acuosa por vía intramuscular. Esta vía tien -- de a dejarse debido a los mayores peligros de sensibilización del paciente, con el consiguiente riesgo de producir acciden -- tes alérgicos agudos durante la administración posterior. La -- distribución y eliminación de estos compuestos no es bien co -- nocida pero se supone que siguen la vía de las proteínas plas -- máticas.

EFECTOS ADVERSOS.

La administración por vía bucal de dosis terapéuti -- cas de este compuesto no va acompañada en general de efectos -- adversos.

Se ha señalado un peligro teórico, el de desencade -- nar problemas hemorrágicos debido a su capacidad de lisar a -- la fibrina. Estos deben tenerse en cuenta, pero en la prácti -- ca no han constituido un inconveniente, lo que resulta por -- otra parte un elemento más de juicio a favor de que su efecto no debe estar ligado a su acción.

En cambio, existe otra posibilidad mas real: La de -- sensibilizar al paciente a esta protefna heteróloga. De cual -- quier manera la capacidad antigénica de la quimotripsina no -- parece ser alta, especialmente cuando se administra por vía -- bucal.

Su administración por vía intramuscular ha provocado accidentes alérgicos suaves. Debe de tenerse en cuenta que estos aparecerán luego de una primera administración, si se repite el tratamiento luego de un tiempo o durante la primera si esta se prolonga lo suficiente.

Además puede provocar inflamación y dolor en el sitio de la inyección y fiebre por una acción pirógena general. Si se inyecta por vía endovenosa provoca un descenso brusco de la presión arterial, posiblemente por activación de kininas.

Los usos odontológicos y contraindicaciones los consideraremos junto con la tripsina.

2. TRIPSINA.

La tripsina es una enzima natural segregada por el páncreas en forma de un precursor, el tripsinógeno. Este es activado por una enzima segregada en el jugo intestinal: la enteroquinasa; aunque también puede autoactivarse por intermedio de la tripsina ya activada. El mecanismo es semejante a la conversión del quimotripsinógeno en quimotripsina, es decir por hidrólisis de parte de la cadena peptídica.

En este caso se producen los desprendimientos activos. La tripsina tiene un peso molecular de 24.000 y ha sido purificada y cristalizada, conociéndose la secuencia de aminoácidos que la constituyen.

Se obtiene del páncreas vacuno, como la quimotripsina, aunque en pureza no alcanza la de ésta, siendo también me

nos estable que ella. Se presenta como en polvo blanco o blanco amarillento, inodoro, soluble en agua.

ACCIONES Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.

Es una endopeptidasa de acciones semejantes a la de la quimotripsina. Se diferencia de ésta en el sitio de ataque a la unión péptídica. La tripsina lo hace sobre las uniones peptídicas en que el grupo carboxilo es aportado por los aminoácidos lisina o arginina, actúa como la quimotripsina, sobre proteínas naturales, proteosas y peptonas, desdoblándolos a dipéptidos y polipéptidos de bajo peso molecular. Pero su espectro de acción es bastante menor, abarcando un número más reducido de proteínas.

También es menos estable perdiendo el 97% de su actividad en media hora de permanencia en el medio intestinal.- Esto se debe en gran parte a la digestión y a los numerosos inhibidores de la tripsina, un ml. de suero sanguíneo puede inhibir completamente 0.87 mg. de tripsina en su capacidad para digerir caseína.

También se ha demostrado acción anti-inflamatoria preventiva en la experimentación animal. Sus justificaciones y prevenciones en el uso clínico son similares a los de la quimotripsina.

ABSORCION, VIAS DE ADMINISTRACION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION.

Su absorción tanto cuando se administra por vía bucal como intramuscular es menor que la de la quimotripsina, algunos autores han hallado luego de su administración nive -

les sanguíneos aumentados, pero no estadísticamente diferentes de los controles.

EFECTOS ADVERSOS.

Los principales derivan de la posibilidad de ocasionar reacciones alérgicas, en realidad si se consiguieran niveles sanguíneos suficientemente altos de tripsina debería temerse una coagulación intravascular y la consiguiente trombosis, ya que el efecto de agregar esta enzima a la sangre in vitro es acelerar ese proceso por activación de los precursores. Por otra parte dado su poder digestivo sobre la fibrina debería temerse la disolución del coágulo y la producción de hemorragias, esto no parece sin embargo haberse concretado en el uso clínico de la tripsina, cuando se administra por vía endovenosa produce una liberación de la histamina, que posiblemente ayudado por otros factores como la activación de kininas sea responsable de la hipotensión arterial brusca que puede observarse.

USOS ODONTOLOGICOS Y CONTRAINDICACIONES.

El uso más racional y aceptado de estas enzimas es el sustituto, en la insuficiencia digestiva pancreática y en la extirpación del cristalino en oftalmología.

En odontología ha sido usada en forma tópica para eliminar el tejido necrótico, el pus y otras secreciones, en osteítis alveolares post-extracción, en la gingivitis en la fase aguda de la enfermedad periodontal, con heridas supuradas.

Su aplicación odontológica más difundida es sin embargo por vía general como anti-inflamatorio o para facilitar el acceso de los antibióticos al foco infeccioso. Como anti-inflamatorio debe administrarse antes de la intervención que se supone dará origen a la inflamación. Ya que esta es la única manera en que se ha demostrado es efectiva.

La vía intramuscular parece ser la más eficaz pero se desaconseja y prácticamente ha sido dejada de lado por los peligros de fenómenos alérgicos graves. Generalmente indica en el pre-operatorio, desde un día antes de la intervención, combinada con quimotripsinas prolongando su administración hasta dos o tres días después de la misma. Se le indica especialmente en inflamaciones de origen traumático o quirúrgico, no bacterianos, edematosas o con hematomas.

Están contraindicadas en los pacientes sensibilizados a estas proteínas. Las inyecciones intramusculares son dolorosas y pueden provocar inflamación local y fiebre, debe tenerse cuidado en la diatesis hemorrágicas.

3) BROMELAINA.

Es un conjunto de enzimas proteolíticas extraídas - del tallo de la planta de ananas (ananas sativus). Su estructura así como la secuencia de aminoácidos que la componen no es conocida. Se presenta como un polvo ligeramente soluble en agua e insoluble en alcohol.

ACCIONES FARMACOLOGICAS.

Es una endopeptidasa capaz de actuar sobre las pro-

teinas llevándolas hasta polipéptidos de menor peso molecular, pero no a aminoácidos. Se ha ensayado como anti-inflamatorio con resultados positivos y también con dudas semejantes a los de las enzimas pancreáticas.

No existen experimentos que demuestren una modificación en la distribución de antibióticos.

ABSORCION Y ELIMINACION.

Se ha demostrado su absorción a nivel del tracto -- gastrointestinal. La vía parenteral prácticamente no se usa, se ignora su destino suponiéndose que se metabolizan como todas las proteínas.

EFFECTOS ADVERSOS.

Debe tener en cuenta la posibilidad de fenómenos - alérgicos y la de producir deficiencias en la hemostasia por su posible acción sobre el fibrinógeno y la fibrina.

USOS ODONTOLOGICOS.

Son semejantes a los de la tripsina y quimotripsina por vía sistémica. También lo son las contraindicaciones.

4) PAPAINA.

Se denomina de esta manera a las enzimas proteolíticas provenientes de la desecación y purificación del jugo del fruto verde de la carica papaya. En realidad se aplica la mis

ma denominación a productos con distintos grados de pureza.-- La que alcanza el mayor grado tiene un peso molecular de -- 20.900 y está constituido por la unión de 185 aminoácidos. Se presenta como un polvo grisáceo, marrón claro a rojizo, de sa bor y olor característicos poco soluble en agua e insoluble - en alcohol, eter o cloroformo.

ACCIONES FARMACOLOGICAS.

Son similares a las de otras enzimas proteolíticas- en este caso las pruebas clínicas tampon son concluyentes,- ya que junto a resultados positivos en pruebas bien controla- das existen otras también con una metodología correcta que no encuentran diferencias con los grupos controles.

En el caso especial de estas enzimas se agrega ade- más una dificultad, la enzima no se absorbe en el intestino,- siendo la vía bucal la habitualmente usada. Se han explicado- sus acciones suponiendo que es capaz de liberar en la pared-- intestinal un activador de profibrinolisina plasmática (pasmí- nógeno) que al transformarse en fibrinolisina (plasmina) ejer- ce su acción sobre la fibrina del foco inflamatorio.

EFFECTOS ADVERSOS.

Son similares a los del resto del grupo. Es tóxica- administrada por vía parenteral, pero no lo es por vía bucal, por su falta de absorción.

USOS ODONTOLOGICOS.

Se propicia su uso con las mismas indicaciones que-

el resto del grupo.

5) ESTREPTOQUINASA Y ESTREPTODORNASA.

Son dos enzimas de origen bacteriano extraídas de - cultivos de ciertas cepas de estreptococo hemolítico. Se trata de proteínas de un peso aproximado de 50,000, aunque poseen distintas acciones suelen usarse juntas.

ACCIONES Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.

La estreptoquinasa es una endopeptidasa de acciones generales semejantes al resto del grupo. Su acción consiste - en activar a la profibrinolisisina ó plasmonógeno de los depósitos de fibrina (plasminógeno intrínseco), y en menor medida - en la activación de la profibrinolisisina de los líquidos orgánicos (plasminógeno extrínseco)., La fibrinolisisina así formada produce la digestión de la fibrina.

La estreptodornasa no es una enzima proteolítica si no una desoxiribonucleasa, actúa sobre el ácido desoxiribonucleico, (DNA) o sobre las desoxiribonucleoproteínas; que son proteínas compuestas que tienen al DNA como nucleo prostetico. En ambos casos produce la despolimerización y consiguiente -- disminución de ls viscosidad. Las desociribonucleoproteínas - y el DNA proveniente de los leucocitos y células muertas de - los tejidos y bacterias forman una parte importante de las co lecciones purulentas y exudados patológicos. La estreptodornasa al actuar sobre ellos provoca la disminución de consistencia y liquefacción de esas colecciones.

Estas dos enzimas se han usado en conjunto: Localmente para remover coágulos o exudados fibrinosos o colecciones purulentas ya sea inyectándolo en el interior de las cavidades afectadas (seno maxilar por ejemplo) o aplicándolo en forma tópica, su efecto se hace notar antes de transcurrida una hora y dura entre 24 y 48 horas, alcanzando su máximo entre las 12 y 24 horas.

Administradas en forma sistémica ya sea por vía intramuscular o bucal, como anti-inflamatorio, con los resultados y limitaciones del resto del grupo.

También se han utilizado por vía endovenosa para la remoción de trombos, especialmente en las flebitis, pero dados sus pobres resultados y sus efectos adversos este uso ha sido abandonado.

EFECTOS ADVERSOS.

Cuando se administra por vía intramuscular puede provocar inflamación local, dolor y fiebre. Por vía bucal no se presentan por lo general efectos adversos. Debe prevenirse -- contra la posibilidad de sensibilización alérgica y la de -- agravar los estados hemorrágicos cuando se inyecta. Localmente en cavidades cerradas puede provocar inflamación.

USOS ODONTOLÓGICOS Y CONTRAINDICACIONES.

Para producir el "debridamiento químico" es el preparado de elección como anti-inflamatorio por vía bucal tiene las indicaciones y contraindicaciones del resto del grupo.

6) ALFA AMILASA.

Se trata de una enzima extraída de cultivos de bacterias no patógenas del grupo del bacilo subtilis. No tiene actividad proteolítica y por lo tanto no afecta a la fibrina.. Sin embargo ha demostrado su acción anti-inflamatoria en los animales de experimentación. Sus mecanismos de acción no son claros, se ha dicho que la alfa-amilasa inicia una respuesta fisiológica compensadora de la inflamación, pero sin ningún asidero experimental. Clínicamente se han ensayado con resultados semejantes a los de las enzimas proteolíticas, sus efectos adversos son también similares.

CONCLUSIONES

Considero la necesidad de aclarar que en el desarrollo de este trabajo únicamente menciono los agentes terapéuticos tanto anti-inflamatorios como antibióticos que a mi juicio son importantes dentro del área odontológica.

Con respecto a los anti-inflamatorios quisiera asentar que su uso está sujeto a un conocimiento previo de una base fisiológica que nos haga comprender su modo de acción y su influencia sobre las diversas afecciones bucales, y sobre el resto del organismo.

La terapia farmacológica que incluya anti-inflamatorios de cualquier naturaleza o composición química debe ir acompañada de los siguientes puntos:

1) Estar familiarizado con los efectos fisiológicos del anti-inflamatorio y la enfermedad.

2) Tener pleno conocimiento de los efectos secundarios indeseables del tratamiento en general (Dosificación y duración del tratamiento).

3) Tener en cuenta las contraindicaciones (tuberculosis, hipertensión, diabetes, cardiopatías graves, etc.)

4) El alivio de los síntomas logrado a base de terapia anti-inflamatoria no debe interpretarse como una cura de la enfermedad, aún cuando haya desaparecido todo signo de inflamación.

5) Nunca debe usarse el anti-inflamatorio como úni-

co agente en el tratamiento de infecciones, sino asociarse a una terapéutica antibiótica apropiada.

De los antibióticos resumo lo siguiente: Cuando se emplean adecuadamente se obtienen resultados sumamente satisfactorios, administrándolos de tal forma que persista la concentración bactericida del mismo, y cuando los factores defensivos del huésped operan satisfactoriamente. El empleo de antibióticos tópicos o superficiales en forma de pomadas, pastillas y pastas, debe desecharse ya que su efectividad es dudosa y mayor el riesgo de sensibilización.

El uso indiscriminado de antibióticos sólo aumenta las probabilidades de sensibilización del enfermo (alergia), toxicidad antibiótica y la selección de cepas bacterianas, lincomicina y clindamicina, moderado con las tetraciclinas y sulfonamidas y sumamente grande con la penicilina.

Es cada vez más evidente que los antibióticos no -- son tan inofensivos como se creyó en un tiempo, las lesiones hepáticas provocadas por el cloranfenicol, y las frecuentes colitis pseudomembranosas observadas en enfermos que toman clindamicina, son sólo unos ejemplos de la toxicidad de los antibióticos.

Actualmente ya quedan pocas dudas en cuanto a las bacterias de la cavidad oral; en efecto, la mayor parte de las bacterias patógenas son grampositivas, principalmente estreptococos y estafilococos, por lo tanto la elección del antibiótico cuenta con aquellos que poseen un espectro grampositivo.

BIBLIOGRAFIA

- | | |
|--|------------------------|
| 1.- FARMACOLOGIA ODONTOLOGICA | PABLO BAZERQUI |
| 2.- FARMACOLOGIA MEDICA | VICTOR A. DRILL. |
| 3.- FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA
DENTAL | EDWARD C. DOBSE |
| 4.- PRACTICAS DE FARMACOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA (U.N.A.M.) | DEPTO. DE FARMACOLOGIA |
| 5.- TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA | CARLOS E. BIRO. |