

14/152



**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES**

---

**IZTACALA U. N. A. M.**

**CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA**

**TESIS DONADA POR  
D. G. B. - UNAM**

**FARMACOLOGIA DE PRESCRIPCION  
EN ODONTOLOGIA**

**LEONARDO GONZALEZ MONTER**

**SAN JUAN IZTACALA, MEXICO 1980**



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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## I N D I C E

I INFORMACION	1
1. Leves naturales activos al uso de drogas en el hombre y en los animales.	
2. Estudio íntimo de la acción de las drogas.	
3. Técnica para la administración de medicamentos.	
4. Toxicidad de los agentes terapéuticos.	
II ANAIGESICOS	31
1. Narcóticos.	
2. No narcóticos y antipiréticos.	
III ANESTESICOS LOCALES	93
1. Estructura química.	
2. Absorción.	
3. Mecanismo de acción.	
4. Metabolismo.	
5. Efectos colaterales y toxicidad.	
IV ANESTESICOS GENERALES	107
1. Selección y preparación del enfermo.	
2. Medicación preliminar y selección del anestésico.	
3. Administración (dentología).	
V ANTIMBIOTICOS	120
1. Toxicidad selectiva.	
2. Mecanismo de acción	
3. Inhibición del crecimiento por medio de análogos de metabolitos esenciales.	
4. Inhibición de la síntesis de la pared celular.	
5. Inhibición de la membrana celular.	
6. Inhibición de los sistemas de proteínas.	
7. Inhibición de sistemas de ácidos nucleicos.	

6. Persistencia a las drogas.
9. Mecanismo de resistencia a las drogas.
10. Implicaciones clínicas de la resistencia a las drogas.
11. Empleo clínico de los antibióticos.
12. Acción combinada de los antibióticos.
13. Selección de antibióticos.
14. Quimioprofilaxis.
15. Penicilinas.
16. Cefalosporinas.
- 17- Antibióticos de espectro intermedio.
18. Antibióticos derivados de azúcares.
19. Antibióticos derivados de los polipéptidos.
20. Antibióticos de amplio espectro.

VI ANTIPICOTICOS	184
VII QUIMIOTERICOS	191
VIII ANTIVIRALES	197
IX HINCGLUCOSANTES	205
CONCLUSIONES	216
BIBLIOGRAFIA	217

I. INFORMATION.

## Introducción

La farmacología que se utiliza en Odontología no es tan extensa, sin embargo hay medicamentos que en algún momento pueden interaccionar con los que se utilizan en algún tratamiento Odontológico con efectos desagradables, por lo que también deben ser conocidos para ser prescritos de acuerdo a la vía de administración, la dosis, forma de acción, metabolismo, vida media, excreción, contraindicaciones, etc.

La finalidad de este tema es ordenar y sintetizar -- los fármacos que tienen una relación directa o indirecta con la práctica Odontológica.

Mi intención u objetivo, es pues, tratar las drogas que tienen que ver con los padecimientos Odontológicos, profundizando un poco más en las drogas que se utilizan con mayor frecuencia en Odontología, como son: Antibióticos, anestésicos y analgésicos.

Los primeros son de los más importantes debido al mal uso que se hace de ellos, ya que tanto en el campo Odontológico como en la medicina general y aún el mismo paciente que se autoreceta; se ha provocado que los antibióticos no produzcan el efecto deseado y en otras ocasiones se produzcan lesiones iatrogénicas de consecuencias graves.

Otro objetivo que pretendo lograr al tratar este tema, es interesar al Odontólogo sobre la extensa farmacología que se debe manejar y conocer para evitar los problemas iatrogénicos que mencioné anteriormente, y además debemos estar conscientes de que no estamos tratando única y exclusivamente con la cavidad oral sino con un organismo completo.

LEYES NATURALES RELATIVAS AL USO DE LAS DROGAS EN EL HOMBRE Y EN

### LOS ANIMALES.

Los aspectos cuantitativos de la acción de las drogas constituyen uno de los principales campos de estudio de la farmacología. Proporcionan una base para investigaciones analíticas de los mecanismos por los cuales las drogas producen sus efectos, así como una base racional para la aplicación de los efectos de éstas a la terapéutica.

Una droga produce un efecto farmacológico cuando la concentración o cantidad de la misma en un tejido es capaz de responder y alcanza un nivel mínimo crítico. La magnitud de este nivel eficaz está determinado por cuatro factores generales, estos son 1o. La afinidad entre la droga y los tejidos receptores; 2o. La capacidad intrínseca de la droga para causar cambios celulares; 3o. El estado de disponibilidad de la respuesta a los cambios del tejido afectado y 4o. La eficacia de los reflejos celulares y orgánicos para resistir o modificar los cambios producidos por la droga. La afinidad y la actividad intrínseca, que son originalmente propiedades de las drogas, son localizadas y definidas mediante las respuestas de los tejidos biológicos y son además propiedades relativamente estables de una droga determinada. La disponibilidad a la respuesta tisular, por otra parte, es una propiedad del sistema biológico que es afectado por una droga y que sufre amplias variaciones aún en el tejido normal y sano. En los estados patológicos puede ser aún más variable. Los reflejos provocados por la acción de drogas están también en un estado dinámico y sujetos a considerable variación, ya que el resultado-



normal del empleo de una droga depende de la interacción de todos estos factores, que pueden estar en un estado continuo de fluctuación; es evidente que la farmacología está plagada de una cantidad excesiva de variables cuantitativas.

### Mediana de las dosis

La mediana de las dosis, es la dosis más pequeña que es eficaz en el 50% de los individuos. Por lo tanto, bisecta a una población de dosis en números iguales, y cuando es derivada de una curva simétrica normal, es igual a la media y al modo. La dosis mediana, simbólicamente expresada como  $ED_{50}$  para expresar "dosis, es eficaz en un 50%". Es de uso común en farmacología a causa de varias propiedades favorables, éstas son: 1o. No se necesita conocer la población total de dosis para estimar la dosis eficaz. Esta se obtiene simplemente por interpolación entre dos dosis: una a la cual responden menos del 50% de los organismos, y otra que provoca más del 50% de los organismos como respuesta; 2o. No es afectada por valores extremos y de aquí que sea estable aún en una distribución distorsionada; 3o. La dosis eficaz se presta fácilmente para la expresión de los fenómenos de sinergismo y antagonismo cuando se estudia la interacción de dos drogas; 4o. El error asociado con su estimación es más pequeño que el error de cualquier otra dosis estimada sobre una curva dosis-respuesta cuántica. Esta propiedad de la mediana es demostrada espectacularmente al considerar el número de animales necesarios para igual peso a dosis estimadas, diferentes de la mediana.

## Indice terapéutico

El índice terapéutico de una droga es una determinación aproximada de la seguridad relativa de ésta, expresada como la razón (o la relación) de la dosis letal o tóxica a la dosis terapéutica. Mientras mayor sea ésta, mayor será la seguridad relativa.

## Biotransformación

Muchos medicamentos son electrolitos liposolubles y débiles que se reabsorven fácilmente en los túbulos renales. Para ser excretados con mayor rapidez deben transformarse en compuestos más polares. Estos metabolitos más ionizados, menos liposolubles, son menos capaces de ligarse a las proteínas plasmáticas y tisulares, se depositan en los sitios grasos y penetran menos a las membranas celulares. Así, éste tipo de biotransformación produce inactivación del fármaco; a veces ocurre activación, o un fármaco activo se convierte en un metabolito activo. En tales casos, la acción del fármaco termina por biotransformación ulterior o por excreción del metabolito activo por la orina.

Las reacciones químicas por las que se cumple la biotransformación de los medicamentos pueden clasificarse en sintéticas y no sintéticas. Las reacciones no sintéticas implican oxidación, reducción o hidrólisis y pueden producir activación, cambio en la actividad o inactivación del medicamento primitivo. Las reacciones sintéticas, también llamadas de conjugación, implican acoplamiento entre el fármaco y su metabolito y un sustrato endógeno que generalmente es un carbohidrato.

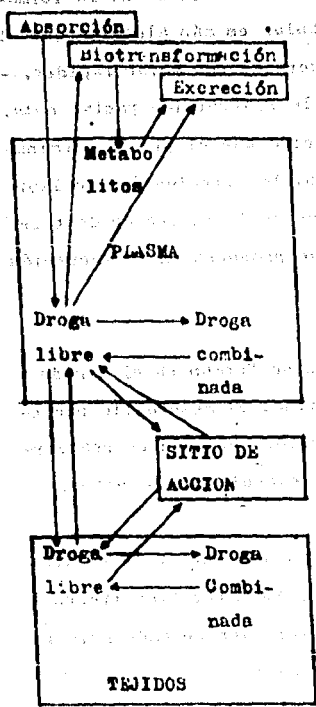
## ESTUDIO INTIMO DE LA ACCION DE LAS DROGAS

Absorción, distribución y excreción

Al administrar una droga, resultaría ventajoso poder seleccionar la vía de administración, la dosis y frecuencia de administración que llevarán a la droga a su sitio de acción en concentraciones adecuadas y que mantuvieran estas concentraciones el tiempo necesario. Aunque son muchas las dificultades para lograr estas metas, en especial en el caso de drogas que no penetran muy fácilmente a las células, hay un número considerable de agentes terapéuticos para los cuales son factibles dichos objetivos. Lo que se necesita es conocer los procesos fisiológicos que influyen en las concentraciones biológicas de la droga, así como las propiedades químicas de las drogas que determinan sus interacciones con este proceso.

Para empezar, una droga debe absorberse de su sitio de administración. Una vez dentro del plasma sanguíneo, las moléculas del medicamento pueden unirse en forma reversible a las proteínas del plasma y existir durante un tiempo en forma inactiva. Sin embargo, las moléculas libres de la droga se desplazan hacia su sitio de acción; biotransformación, excreción y almacenamiento tisular.

Es posible que en la figura que aparece abajo no se encuentren claramente señalados los factores fisiológicos más importantes que determinan la absorción, biotransformación, distribución y excreción de las drogas; éstos factores son las membranas que separan entre sí los sitios biológicos.



**Factores que afectan la concentración de una droga en su sitio de acción**

También puede ocurrir la reabsorción pasiva de la forma ionizada, pero su magnitud es mucho menor que la de la forma no ionizada. Cuando la orina tubular es más alcalina que el plasma, los ácidos débiles se excretan con mayor rapidez, principalmente porque disminuye la reabsorción pasiva neta. Cuando la orina tubular es más ácida que el plasma disminuye la excreción de ácidos débiles. Los efectos de alcalinización y acidificación de la orina en la excreción de bases débiles, son opuestos a los que se producen en la excreción de ácidos débiles.

#### Excreción hepática y fecal

Muchos metabolitos de los fármacos se forman en el hígado y se excretan por bilis en el intestino. El metabolito puede excretarse en las heces, pero la mayor cantidad se reabsorbe hacia la sangre y por último se excreta por la orina.

#### Excreción por otras vías

La excreción de los fármacos por el sudor y la saliva se hace por mecanismos semejantes, pero ambas vías tienen poca importancia cuantitativa. La excreción depende principalmente de la difusión de la forma no ionizada, liposoluble de los fármacos a través de las células epiteliales de las glándulas, pues las formas ionizadas pasan lentamente hacia estas secreciones.

## Naturaleza de las membranas del organismo

Los estudios de los tejidos vistos en el microscopio electrónico sugieren que todas las membranas están compuestas de una estructura fundamental llamada unida o membrana plasma. Este lindero, con grosor aproximado de 80 Å rodea cada una de las células como los eritrocitos, células epiteliales y las neuronas, y también las estructuras subcelulares, como las mitocondrias y el núcleo celular. Las membranas más complejas, como el epitelio intestinal y la piel, están compuestas por múltiplos de la estructura fundamental. El análisis químico de membranas celulares, la de soluto, cuyas dimensiones sean menores que la de los poros. Por ejemplo, el agua que filtra a través de los poros relativamente grandes de la membrana de los glomerulos renales, va acompañada de todos los solutos del plasma, con excepción de las moléculas de proteínas

### Transporte especializado

Aunque la transferencia pasiva a través de una membrana lipídica con poros describe adecuadamente la penetración de las membranas del organismo por muchas drogas, y otros componentes orgánicos extraños, no explica la rápida penetración de las membranas del organismo por muchas drogas y de peculiar conducta cinética de ciertas moléculas grandes y iones insolubles en lípidos. Por ejemplo, la glucosa y otros monosacáridos se absorben fácilmente del intestino delgado y los túbulos renales y penetra rápidamente a la célula, lo mismo sucede con los aminoácidos fuertemente ionizados.

## Fijación de las proteínas del plasma

La fijación de las drogas a las proteínas del plasma se expresa generalmente como un porcentaje, esto es, el por ciento del total de la droga que es fijada. Las mediciones de la fijación se hacen generalmente sometiendo una muestra de plasma a diálisis de equilibrio o ultrafiltración a través de una membrana de celulosa. La mayoría de las drogas presenta cierto grado de fijación en el plasma y gran parte de ella se efectúa a la albúmina plasmática.

Aunque las proteínas del plasma muestran una gran capacidad para fijar muchas drogas, dicha capacidad es limitada. Cuando la concentración plasmática de la droga se eleva lo suficiente, los sitios de unión sobre las proteínas se saturan, y como resultado, el porcentaje de la droga en forma conjugada disminuye a medida que la concentración aumenta.

## Paso placentario de los fármacos

Conviene saber los principios del paso de los fármacos a través de la placenta, ya que los medicamentos ejercen acción tóxica en el feto y pueden causar anomalías congénitas. El paso del fármaco por la placenta, se debe fundamentalmente a simple difusión. El transporte mediante portadores se limita a los sustratos endógenos. Los fármacos no ionizados de gran liposolubilidad pasan fácilmente de la sangre materna a la sangre fetal. La penetración es menor con medicamentos que tienen un alto grado de disociación o baja liposolubilidad.

## Redistribución

Aunque el efecto de un fármaco termina por biotransformarse y excretarse, también puede acabar por redistribuirse

de su sitio de acción hacia otros tejidos. Sin embargo, aun que un fármaco se redistribuya a otros tejidos, se deposita en ellos en forma activa, y su destino final dependerá de la biotransformación y de la excreción. Si la dosis inicial sature el sitio de almacenamiento, una dosis ulterior del fármaco producirá un efecto prolongado.

#### Excreción

El riñón es el órgano más importante para la eliminación de los fármacos y de sus metabolitos. Los que se eliminan con las heces son: la parte del medicamento ingerido -- que no ha sido absorbido y los metabolitos excretados en la bilis y no reabsorbidos en el intestino. La excreción de medicamentos en la leche es importante no por la cuantía de las sustancias así eliminadas, sino por los efectos farmacológicos o de toxicidad no deseados, que la leche puede -- producir en el lactante. La eliminación por los pulmones -- tiene importancia por la exhalación de gases y vapores anestésicos, pero también se excretan por esta vía metabolitos tóxicos.

Los medicamentos salen del cuerpo inalterados o como -- metabolitos. Por lo general, los compuestos más polares se eliminan sin alteración.

Los compuestos liposolubles, menos polares, no se eliminan fácilmente y necesitan ser transformados por el metabolismo en compuestos más polares solubles en los líquidos.

#### Excreción renal

La excreción renal de los fármacos por la orina implica tres procesos:



Filtración glomerular pasiva, secreción y reabsorción activas en los túbulos renales y difusión tubular pasiva. La cantidad de fármaco que entra en el lumen tubular por filtración depende de la rapidez de la filtración y del grado de ligamiento a las proteínas plasmáticas. En el túbulo renal proximal se añaden ácidos y bases orgánicas fuertes al filtrado glomerular por secreción tubular activa, mediada por portadores. Muchos ácidos orgánicos como la penicilina, son transportados por las sustancias que secretan como el ácido urónico; muchas bases orgánicas como el tetratilamonio, son transportadas por otro sistema que secreta colina, histamina y otras bases naturales. Las formas iónicas de algunos electrolitos débiles como salicilatos, clorotiazida y quinina, también se secretan a la luz tubular por esos mecanismos.

En los túbulos proximales y distales, las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles experimentan reabsorción o excreción por difusión pasiva. Por definición un mecanismo de difusión pasiva es bidireccional y los fármacos se difunden en las células tubulares en ambas direcciones, según la concentración del fármaco y según el  $p^H$  en uno y en otro lado de las células del túbulo. En condiciones normales, aunque el gradiente del  $p^H$  en el túbulo distal favorece la difusión hacia la orina, el efecto neto es reabsorción, ya que el grueso del fármaco se difunde de adentro hacia afuera del túbulo, a medida que la reabsorción de un electrolito fuerte y del agua crean un gradiente de concentración en forma no ionizada en la dirección de la orina o lo contrario.

## TECNICAS PARA LA ADMINISTRACION DE LOS MEDICAMENTOS

Este capítulo se refiere a la administración y prescripción de los medicamentos empleados por sus efectos generales.

La mayoría de los factores que modifican la acción de los medicamentos son de gran importancia ya que, en el momento en que se elige un medicamento, se prescribe de acuerdo a su dosis y método de administración.

### Variación individual

Como en todas las respuestas biológicas es cierto que la respuesta de un paciente dado, o cualquiera, está sujeta a variaciones individuales, esto es, la dosis terapéutica es diferente para individuos diferentes y los efectos tóxicos también aparecen a diferentes dosis en los distintos pacientes. Cada administración de un medicamento se convierte en un ejercicio de bioensayo para establecer la dosis que tiene un efecto terapéutico, sin efectos de intolerancia o tóxicos peligrosos. La dosis promedio es, así, una abstracción estadística, alrededor de la cual varía la dosis individual de la manera descrita por una curva de distribución normal.

### Absorción

La intensidad y duración de la respuesta a una sola dosis de cierta magnitud de un medicamento varía según la rapidez con la que se alcanzan las concentraciones en la sangre o en los tejidos. Los factores que modifican la absorción incluyen los siguientes casos:

a) Solubilidad: Una propiedad de los medicamentos que se puede modificar para obtener mayor duración del efecto,-

es su solubilidad cuando se inyectan subcutánea o intramuscularmente. Por ejemplo, la penicilina no modificada, hidrosoluble, se tiene que inyectar con una frecuencia mínima de 4-6 veces al día para mantener constantes las concentraciones terapéuticas.

Si la penicilina se combina con procaina y de este modo se hace menos soluble, su absorción en el sitio de la inyección continúa durante más de 12 horas. La solubilidad de la insulina es alterada de manera semejante para aumentar la duración del efecto y, por lo tanto, para conveniencia del enfermo. Los medicamentos administrados oralmente pueden, no obstante, ser bien absorbidos aun cuando sean insolubles en agua.

b) Propiedades Químicas: Un medicamento puede ser presentado en diferentes formas químicas, adecuadas para ser administradas por diferentes vías, por ejemplo, la neostigmina se distribuye en su forma de amina cuaternaria para uso parenteral, pero como la sal de una amina terciaria que se absorbe mejor por administración oral. Para uso tópico, los anestésicos locales o los antihistamínicos pueden ser presentados como sus bases libres liposolubles, en lugar de sus sales hidrosolubles.

#### Vías de administración

A) Oral: La administración oral es indolora, conveniente y económica, y ésta es, por lo tanto, la vía más frecuentemente usada.

El comienzo de la acción después de la administración oral se retarda en comparación con el efecto después de la administración parenteral. Las principales limitaciones de la vía oral son: que el medicamento no puede ser bien absor-

ortido en el aparato digestivo; que los medicamentos irritantes pueden causar muchos efectos colaterales locales; que el sabor puede ser desagradable; y que algunos medicamentos, como las proteínas que son digeridas o los esteroides que son inactivados por el hígado, no llegan a la circulación general después de ser administrados oralmente. En una situación de urgencia, cuando es importante que el efecto se inicie rápidamente, o si el paciente es incapaz de deglutir, se debe elegir otra vía.

B) Rectal: Ciertos medicamentos se pueden dar en supositorio o, menos comúnmente, en enema. Los medicamentos que son irritantes por vía oral son mejor tolerados cuando se administran por esta vía y la reusar no impide dar este medicamento.

Las siguientes vías de administración son parenterales, lo que quiere decir que cualquier vía que no requiera la absorción a través de la membrana entérica hacia la circulación porta y el transporte inmediato del medicamento hacia los sitios metabolizantes en el hígado.

### C) Subcutánea

Las soluciones o suspensiones de los medicamentos se pueden inyectar en el tejido subcutáneo o en el músculo. Cuando se inyectan volúmenes pequeños, se levanta la piel que cubre a los músculos deltoides o tríceps y la aguja entra en la tienda así formada. Cuando se administran grandes volúmenes, es preferible la superficie interna del muslo o la de la espalda que cubra la columna dorsal (en los lactantes). Los grandes volúmenes de líquido isotónico son absorbidos en estos sitios y la inyección de ellos a menudo se refiere como hipodermoclisis o clisis. Las soluciones irritantes

son más dolorosas si se administran por esta vía que por la intramuscular o intravenosa.

#### D) Intramuscular

El músculo está más vascularizado y es menos sensible que el tejido subcutáneo, y las soluciones o suspensiones irritantes son mejor toleradas cuando se administran intramuscularmente. La absorción en el sitio intramuscular es algo más rápida que en los sitios de inyección subcutánea. Los volúmenes pequeños (2ml o menor) se inyectan en el deltoides. Los volúmenes menores o mayores (hasta 10ml) se administran en la región glútea del cuadrante superior externo de una u otra nalga. El músculo vasto lateral debajo de la superficie externa del muslo es una área alternativa.

#### E) Intravenosa

La vía intravenosa hace posible el control preciso de la dosis, la dilución rápida del material cáustico y el comienzo de la acción aún más rápida, que después de la administración intramuscular o subcutánea. El volumen de líquido que se puede administrar por esta vía es también mayor que por otras vías parenterales.

Aun cuando el volumen y la velocidad de inyección sean cuidadosamente controlados, la vía intravenosa tiene muchos más riesgos que otras vías de administración debido a la elevada concentración local que puede resultar de los medicamentos.

#### F) Intrarterial

Los medicamentos se pueden administrar en la arteria que irriga un área específica del cuerpo para lograr una

concentración local alta en dicha área, antes de que ocurra la dilución en todo el volumen del plasma. La inyección de medios de contraste para rayos X en la arteriografía es el ejemplo más común del empleo de esta vía. Los vasodilatadores se pueden dar intrarterialmente durante el estado vasodilatado después de una oclusión arterial aguda.

#### G) Intradérmica.

Una pequeña cantidad (menor de 0.5 ml) de un líquido isotónico se puede administrar por esta vía. Si la inyección es propiamente superficial, esto es, en epidermis a sólo unos cuantos estratos celulares de profundidad, se forma una roncha. Los antígenos para las pruebas cutáneas se inyectan de esta manera, los anestésicos inyectados de este modo proporcionan un área insensible a través de la cual se puede pasar sin dolor una aguja más grande para la inyección más profunda de un anestésico local.

#### H) Mucosa bucal

Las tabletas que contienen medicamentos se pueden colocar sublingualmente o entre la mucosa gingival o bucal. La barrera de la mucosa está presente, pero la absorción es mucho más rápida que si el medicamento fuera deglutido. Además, los medicamentos absorbidos en este sitio entran a la circulación general y no a la porta. La nitroglicerina, los alcaloides del cornezuelo de centeno son ejemplos de medicamentos convenientemente administrados por esta vía.

#### I) Inhalación

Además de los anestésicos volátiles, los microcristales y los aerosoles pueden ser rápidamente absorbidos por esta

vía. El efecto puede ser más intenso sobre los tejidos del pulmón, pero el efecto es general, es decir, la absorción es rápida.

#### J) Intratecal

Los medios de contraste para rayos X y los anestésicos espinales se administran con frecuencia intratecalmente. En raras circunstancias se puede administrar un agente quimioterápico por esta vía.

#### K) Tópica

Los medicamentos pueden ser aplicados tópicamente, esto es sobre la superficie del cuerpo. La distinción importante es la diferencia entre la aplicación a la piel y la aplicación a una mucosa. Los medicamentos son bien absorbidos a través de la superficie mucosa y el efecto terapéutico se obtiene fácilmente. Por el contrario, la piel intacta es una barrera para la absorción de la mayoría de los medicamentos, incluyendo muchos de los que se recomienda usar por esta vía. Algunos medicamentos, como los esteroides y algunas toxinas son absorbidos después de aplicación tópica. Los medicamentos importantes con efectos generales, que producen reacciones alérgicas frecuentes o peligrosas, como la penicilina, no se deben emplear tópicamente porque frecuentemente producen sensibilización.

#### Acciones recíprocas de los medicamentos

Dos medicamentos administrados simultáneamente o sucesivos pueden, en forma simple, ejercer sus acciones de manera independiente, o pueden actuar recíprocamente para aumentar o disminuir las respuestas esperadas. Obviamente estas posi-

Las acciones entre los medicamentos se deben tomar en cuenta antes de que éstos sean ordenados y no después de que haya ocurrido una intoxicación o un fracaso terapéutico.

#### Tolerancia

La tolerancia a los medicamentos que necesitan una dosis creciente para mantener el efecto inicial, es de varios tipos y se describe con los medicamentos individuales: analgésicos narcóticos, hipnóticos, nitritos, etcétera.

#### Edad y peso: dosis pediátricas

Cuando se dan medicamentos a los adultos rara vez se considera el peso del sujeto para determinar la dosis inicial que se va a dar. Siempre que lo permita la toxicidad selectiva del medicamento, se elegirá una dosis mayor que la mínima efectiva para todos los pacientes. La dosificación de múltiples medicamentos consiste en aquella que produce el efecto terapéutico óptimo, o aquella de la cual aparecen efectos colaterales tóxicos o de intolerancia. Otros factores distintos del peso corporal son fuertes más importantes de variabilidad en la respuesta.

En los niños, sin embargo, la dosificación se debe ajustar al tamaño del cuerpo, la dosis óptima se determina con mayor seguridad por la experiencia de investigadores previos o de los que recetan el medicamento. Existen varias reglas generales para calcular la dosis pediátrica. Estas se basan en la edad, peso o superficie corporal.

A) Edad: La regla de Young es la más satisfactoria de las guías para la dosificación basada en la edad:



3	recién nacido	0.2	12
6	3 meses	0.3	8
10	1 año	0.45	28
20	5.5 años	0.8	48
30	9 años	1.0	60
40	12 años	1.3	78
50	14 años	1.5	90
65	adulto	1.7	100
70	adulto	1.76	103

### Preparaciones y formas de dosificación.

La mayoría de los medicamentos son de origen sintético. Unos cuantos son minerales o extraídos de órganos o líquidos del organismo animal, pero mucho todavía derivan de vegetales. Una droga cruda es simplemente aquella parte de la planta que contiene la sustancia activa sin tratamiento alguno, excepto el secado y la pulverización.

Independientemente del origen del medicamento, éste puede ser esquilable en una variedad de formas y envases.

Tableta: Es la forma más común para administración por vía oral, se hace comprimiendo el medicamento y un excipiente inerte, como el almidón o la lactosa, para formar una manana dura que se desintegra en agua. Una tableta que contiene una cantidad mínima de un excipiente soluble adecuado para hacer una solución inyectable se llama un triturado de tableta o hipotableta. Estas tabletas rara vez se utilizan en la actualidad para su propósito original, pero puede ser usada para administración sublingual. Los medicamentos que son irritantes gástricos pueden tener "cubierta entérica" de una sustancia que no se disuelve hasta que la tableta llega al intestino. La confiabilidad de estas tabletas es variable.

**Píldora:** Es una forma de dosificación anticuada, que se hace rolando el medicamento y el excipiente para formar una esfera.

**Trociscos y losanges:** Son tabletas sápidas, hechas para disolverse lentamente cuando se colocan en la boca. El medicamento liberado actúa en la boca o en la garganta.

**Cápsulas:** Son envases de medicamentos, hechas de gelatina que se desintegran en el agua.

**Ampula:** Es un envase de vidrio, en el cual se pueden esterilizar y proteger las soluciones de los medicamentos hasta su administración.

**Frasquitos de dosis múltiples:** Son continentes con tapón de hule, de los cuales se pueden extraer varias dosis usando técnica aséptica, sin contaminar la solución.

**Solución:** Es una preparación acuosa de un medicamento.

**Elixir:** Es una solución alcohólica diluida, dulce y aromática de un medicamento.

**Jarabe:** Contiene el medicamento en una solución concentrada de azúcar.

**Tintura:** Es un extracto alcohólico de un medicamento.

**Supositorios:** Contiene el medicamento en un medio ceroso o graso que se licua y lo libera después de introducirlo en el recto o la vagina.

**Gel:** Puede ser una suspensión coloidal de un medicamento, por ejemplo, de hidróxido de aluminio o una solución o suspensión del mismo en un vehículo espesado. En el último caso, el propósito es conservar el medicamento en contacto con la mucosa oral o faríngea, o lograr efecto emoliente.

**Suspensiones:** Las suspensiones de los medicamentos insolubles también pueden ser inyectadas en forma intramig

cular o subcutáneamente, como la penicilina procaína.

Emulsiones: Sólo se usan, ordinariamente, de manera tónica u oral, pero una emulsión (vitamina k) se aplica intravenosamente.

#### Forma de una receta.

La forma de la orden de un médico para el farmacéutico está dictada por la tradición, por el uso que varía con la localid ad y por los requisitos legales que difieren según el medicamento y la localid ad.

Una receta puede, debe o debería incluir algunas de las siguientes partes:

1. La fecha, cuando se formula la receta, se debe incluir siempre.

2. El nombre del paciente.

3. El domicilio del paciente se requiere sólo en las --prescripciones de narcóticos y medicamentos "peligrosos".

4. La edad del paciente joven puede ser incluida para --permitir que el farmacéutico, inteligentemente, confirme la dosis adecuada.

5. Sobrescrito: La R del latín recipe "recíbase".

6. Inscripción: El nombre del medicamento, la forma de dosificación y la cantidad por dosis. Hasta recientemente, --la inscripción incluía algunas veces múltiples ingredientes y, en teoría, estaba ajustada al paciente en forma individual. Entonces se requería que el farmacéutico que prepara --la prescripción, esto es que mezclara los ingredientes y --elaborara la forma farmacéutica.

7. Infrascrito: Las indicaciones para el farmacéutico --se limitan ahora al número de dosis que debe preparar.

8. Signatura: Esto es la indicación para el paciente --

que el farmacéutico transcribe o traduce en el carbete del del continente de la receta. Esta es una parte importante en la prescripción y debe ser hecha cuidadosamente. Decir simplemente "cómo se indica", es invitar a la mala interpretación o a la toxicidad. Muchos médicos instruyen al farmacéutico que rotule "como tal" de manera, que el medicamento pueda ser identificado en caso de intoxicación o cambio de médico, y esta práctica es, en general, recomendable.

9. Instrucciones respecto a volver a surtir la receta: Alguna indicación del médico sobre el deseo de volver a surtir la receta debe incluirse rutinariamente en ella, -- esto proporciona al médico el control del uso continuado de un medicamento.

10. La firma del médico con su cédula profesional: La prescripción debe ser firmada con el nombre y el grado.

#### Registro anual

Después de que un profesional (médico, dentista, veterinario y otros) ha recibido una licencia estatal para prescribir medicamentos, el puede solicitar el permiso federal para aplicar y recetar medicamentos controlados. Entonces se le da un registro o número que debe aparecer en cada prescripción de un medicamento controlado. El registro se debe renovar cada año.

## TOXICIDAD DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS

Los efectos tóxicos de los grupos específicos de medicamentos y de éstos, individualmente, varían mucho, como se podría predecir por sus diversos efectos farmacológicos.

Hay algunos aspectos de la toxicidad que incumben a todos los medicamentos. La toxicidad de agentes ambientales, - es decir, no terapéuticos, no es de mucha importancia para este tema.

### Evaluación de la toxicidad en el hombre

#### Medicamentos sujetos a investigación:

Los primeros ensayos sobre seres humanos de un agente farmacológico, potencialmente útil, pueden comenzar mientras las pruebas de toxicidad crónica en animales todavía se están realizando.

Estos primeros estudios en la especie humana se hacen como parte de la fase I de los ensayos de un nuevo medicamento, y generalmente se hacen en personas saludables. Esta experiencia sirve para descubrir cualesquiera de los efectos tóxicos del medicamento que no eran aparentes durante la administración en los animales y para establecer la dosis, duración del efecto y otros factores necesarios para proyectar investigaciones clínicas ulteriores. Los estudios posteriores en grupos mayores de pacientes con la enfermedad o síntoma, contra los cuales se va a emplear el medicamento, sirven para probar o negar el fármaco. Al mismo tiempo ellos comienzan a descubrir las reacciones adversas que se presentan con poca frecuencia. El número y gravedad de reacciones adversas, especialmente, que no es posible predecir sobre la base de los estudios en animales, se pueden evaluar, exacta-

mente, sólo después de que cientos o miles de sujetos han -  
recibido el medicamento.

#### Valoración del riesgo de los agentes en el uso general

Quando se lanza un nuevo medicamento al mercado para -  
uso general, la información acerca de su toxicidad puede es-  
tar incompleta. El número total de individuos en los cuales -  
se ha empleado el medicamento, y el número de enfermos tra-  
tado por cualquier otro investigador, puede haber sido dem-  
asiado pequeños para identificar las reacciones adversas --  
peligrosas que se presentan sólo en uno de cientos o miles-  
de pacientes. El medicamento queda en observación después -  
de mandarlo al mercado, durante un periodo indefinido y pu-  
ede ser retirado del comercio si se encuentran reacciones -  
indeseables inesperadas. Sin embargo, hay dos cuestiones --  
acerca de muchos medicamentos que permanecen sin respuesta,  
aun después de muchos años de uso generalizado: 1ª La frec-  
uencia absoluta de reacciones adversas, y 2ª Si todas las -  
reacciones son reconocidas o sólo aquellas que causan sig-  
nos oscuros, más que familiares de los padecimientos.

A) Frecuencia de las reacciones: Para hacer una decla-  
ración exacta, acerca de la frecuencia con la cual se presen-  
ta una reacción particular, es necesario conocer la mag-  
nitud y característica de la población en riesgo y el núme-  
ro de las reacciones. Un grupo privado, por ejemplo, de pa-  
cientes en un servicio particular de un hospital pueden ser  
estudiados, pero este grupo no es necesariamente representa-  
tivo de todos los enfermos que están recibiendo el medica-  
mento dentro o fuera del hospital. Las reacciones a menudo-  
no se reconocen como inducidas por el medicamento, o pueden  
no ser comunicadas debido a la creencia de que está implic-

ado un error profesional, o por el temor a una acción legal.

### Reacciones alérgicas a los medicamentos

El acontecimiento de las reacciones más adversas a los medicamentos está relacionado con la cantidad tomada o administrada, y la naturaleza exacta del efecto tóxico está determinada por las propiedades de la molécula del medicamento.

Un paciente dado puede ser extraordinariamente sensible o resistente a un efecto particular de un agente, pero todos los enfermos responderán si la dosis es suficientemente grande y la variación en la sensibilidad o reactividad está distribuida normalmente, es decir, si la respuesta del paciente se grafica contra el logaritmo de la dosis, los valores de la respuesta estarán simétricamente distribuidos alrededor del promedio.

En contraste, las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad dependen de la reactividad del paciente alterada por el contacto previo con el medicamento, que funciona como un alérgeno o antígeno. Los síntomas u signos de la reacción alérgica no están relacionados con el efecto farmacológico del medicamento, pero parecen, en cambio, a los de otras reacciones alérgicas.

Las moléculas de los medicamentos (excepto las de los tóxicos que son proteínas) no pueden funcionar como antígenos completos, sino únicamente como haptenos, esto es, ellos deben reaccionar químicamente con alguna proteína homóloga después de ser administrados o de establecer contacto. La proteína alterada del organismo es antígeno y el medicamento -- que sirve de hapteno confiere especificidad. Afortunadamente, la mayor parte no reacciona tan fácilmente con las proteínas como las moléculas simples usadas por el inmaniquímico en --

sus experimentos. La penicilina es un ejemplo bien estudiado de un medicamento con metabolito reaccional (el ácido penicilánico) que es el responsable de su antigenicidad.

No todas las reacciones alérgicas se han clasificado inmunológicamente. De hecho, hay unas cuantas que no han sido claramente caracterizadas, ya sea como relacionadas a las dosis o como alérgicas. Dependiendo de la cantidad de estudios que haya provocado una reacción particular, se pueden usar uno o más de los siguientes criterios para establecer la naturaleza alérgica de una reacción adversa: - 1) Se pueden demostrar anticuerpos circulantes o celulares para el medicamento sospechoso; 2) El proceso se conforma a un patrón alérgico conocido, por ejemplo, edema angioneurótico, erupción cutánea, anafilaxia; 3) Después de la recuperación, el proceso se puede precipitar de nuevo en la misma forma, con una similar dosis de prueba; 4) La reacción acontece más frecuentemente después de un periodo sensibilizante de administración; 5) La reacción no está relacionada con la magnitud de la dosis (por día) o con la cantidad total administrada (la cantidad de antígeno es importante para causar la sensibilización, pero, después de dosis pequeñas pueden inducir la reacción; 6) La reacción es aliviada por los simpatomiméticos, por los antihistamínicos o por los esteroides antiinflamatorios.

Algunos ejemplos de reacciones alérgicas a los medicamentos se describen en la siguiente sección.

#### Reacciones alérgicas inmediatas

Las reacciones alérgicas inmediatas a los medicamentos dependen de la formación de inmunoglobulinas de la clase IgE. El anticuerpo IgE, reacciona o fija al tejido, --



específico para el hapteno medicamentoso está unido a la superficie de las células cebadas tisulares o de los basófilos sanguíneos. Cuando el medicamento es subsiguientemente reintroducido, las células sensibilizadas son degranuladas por la reacción del antígeno y el anticuerpo sobre su superficie, liberando histamina y otras sustancias y causando una reacción anafiláctica o urticarial.

Al mismo tiempo se forman anticuerpos de las clases IgG e IgM (circulantes). Estos pueden combinarse con el antígeno administrado ulteriormente, evitando que el antígeno llegue al anticuerpo fijo al tejido (IgE) y bloqueando así la anafilaxia; o el complejo antígeno-anticuerpo se puede depositar en los vasos sanguíneos causando enfermedad por suero o vasculitis. La reacción puede aparecer pronto después de ser absorbido el medicamento o puede retardarse por varias semanas; el nombre de "inmediata" se aplica porque la reacción a una prueba cutánea aparece en cuestión de minutos, en los casos en que es positiva.

A) Anafilaxia: Es una reacción rara a los medicamentos, pero potencialmente letal; la anafilaxia es intrínsecamente muy peligrosa y la tardanza en reconocerla, la vacilación en el tratamiento o la falta de preparación para tratarlo, incrementan grandemente las posibilidades de muerte.

La anafilaxia, a diferencia de la mayor parte de otras reacciones alérgicas, se puede estudiar fácilmente en los animales y sus características son semejantes en las situaciones de laboratorio y clínica.

B) Otras reacciones inmediatas: Otras reacciones alérgicas inmediatas son raras, pero no tan raras como la anafilaxia. Ellos no presentan los mismos peligros ni requieren el

... mismo tratamiento instantáneo...

1. Urticaria y edema angioneurótico: El edema antio-  
urótico y el edema localizado son causados más a menudo por  
alergenos alimentarios que por los medicamentos. Algunos --  
medicamentos como la morfina, la codeína o sustancias afi-  
nes son capaces de liberar histamina por acción directa no-  
bre la células ceadas. La urticaria producida de esta man-  
ra no es de origen alérgico.

2. Enfermedad por suero y estados semejantes: Desués-  
de la administración de un medicamento o de productos bioló-  
gicos que contienen suero de caballo u otro suero heterólo-  
go, se pueden formar anticuerpos durante un periodo de ino-  
ubeción de 5-14 días. Entonces hay una caída brusca en la -  
certidad de antígeno circulante al depósito de complejo an-  
tígeno anticuerpo en los vasos sanguíneos. Con o no que el  
medicamento todavía se esté administrado, hay la aparición  
brusca de fiebre, erupción cutánea, edematias y artralgia.  
El estado puede persistir varios días o algunas semanas y -  
requiere de corticoesteroides para ser aliviado.

3. Fiebre iatrógena: Otra variante de la enfermedad por  
r suero es la aparición súbita de fiebre hasta de 40° C. o  
máa alta, 7-21 días después de haber usado un medicamento.

4. Asma y dermatitis: Estas reacciones surgen a los medic-  
amentos usualmente se presentan en pacientes con otras alé-  
rgias. Algunas de las gomas, por ejemplo, la de acacia y de  
tragacanto frecuentemente estaban involucrados en esta rea-  
cción en el pasado. La aspirina, quinina, sulfonamidas, pen-  
nicilinas y otros también han causado reacciones alérgicas.

C) Reacciones autoinmunitarias: 19 Púrpura trombocito-  
pénica: En realidad no es autoinmunitaria en el sentido de

que ni las plaquetas ni otros proteínicos hemólojos funcionan como antígenos.

29 **Lupus eritematoso generalizado:** La administración prolongada de algunos medicamentos, es especialmente de hidralazina y procainamida pero también la difenhidantolna, isoniazida y otros, puede ser seguida de un estado indistinguible clínicamente y, en el laboratorio, del lupus que ocurre de manera espontánea, por lo general es benigno y desaparece cuando se suspende el medicamento.

30 **Anemia hemolítica:** Los medicamentos pueden causar anemias hemolíticas por varios mecanismos. Ellos pueden actuar directamente causando hemólisis, por ejemplo, la fenilhidracina. En los pacientes con una deficiencia hereditaria de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, la administración de muchos medicamentos, por ejemplo, primaquina, nitrofurantolna, causa una hemólisis oxidativa. Finalmente, por lo menos un medicamento, la metildopa, puede causar anemia hemolítica. En muchos pacientes la acción recíproca de la metildopa y algún antígeno eritrocitario común se manifiesta como una prueba positiva de Coombs, esto es, ocurre la presencia de anticuerpo globulínico en la superficie de los eritrocitos.

#### Reacciones alérgicas retardadas

En el desenvolvimiento de las reacciones de hipersensibilidad retardada, la combinación medicamento-proteína es identificada como extraña por los pequeños linfocitos (células reconocedoras del antígeno). Las células inmunes se diferencian partir de estas células y replican en la piel u otros tejidos que contienen el antígeno causando una reacción inflamatoria. El proceso inflamatorio, es encadenado

por una reacción retardada, alcanza un máximo sólo después de 24 a 48 hrs.

A) Reacciones cutáneas: los medicamentos que actúan como antígenos después de administración general al cuerpo, pueden causar una gran variedad de reacciones alérgicas cutáneas. La mayor parte son de tipo retardado y pueden manifestarse como una erupción morviliforme menor o parecerse a una dermatitis atópica o eczematosa o a un evolucionar hasta a una dermatitis exfoliativa.

B) Agranulocitosis: Algunas veces la agranulocitosis se asocia con una médula ósea aplásica, con la falta de anticuerpos demostrables antileucocitarios y no es controlada administrando corticosteroides. La agranulocitosis, usualmente una reacción alérgica a la administración de un medicamento, se debe a la destrucción abrupta de los granulocitos en la periferia; se asocia con una médula celular y usualmente responde con prontitud al tratamiento con corticosteroides y suspensión del medicamento responsable.

C) Anemia aplásica: No se ha establecido mecanismo alguno para este padecimiento. Que sea alérgico o no, la asociación con el uso de ciertos medicamentos es bastante clara. Los medicamentos de más importancia que están involucrados, son el clorambucil, también la fenilbutazone y la meprobetina, las sales de oro y los hidrocarburos clorados insecticidas.

(Bibl. 3 y 4)\*

\* corresponde al número en la bibliografía.



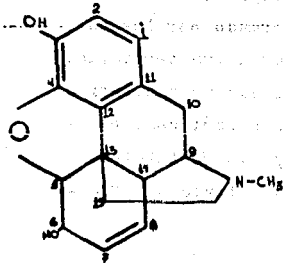
## ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

1. Alcaloides del opio: A pesar de los nuevos e interesantes descubrimientos, el analgésico narcótico más viejo, la morfina, es el mejor entendido y permanece como el estándar con el cual son comparados todos los demás.

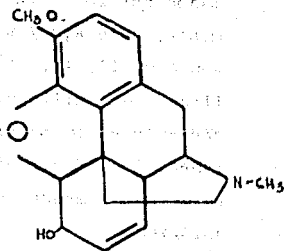
**Origen y propiedades químicas de la morfina**

La morfina se obtiene del opio, que viene de las cápsulas de semilla aún no madura de Papaver Somniferum. Un buen grado de opio contiene ordinariamente 9 a 14 por ciento de morfina, aunque se han documentado muestras que contienen hasta 20 por ciento. Esta concentración se ajusta de 10.0 a 10.5 por ciento en las preparaciones de la farmacia de Estados Unidos. El opio contiene 4 series de alcaloides: la serie fenotreno (ver cuadro), de la que la morfina es un miembro, incluye también codeína, que constituye del 0.7 al 2.5 por ciento, y Tebaina, del 0.3 al 1.5 por ciento. La serie penciiloquinolina (ver cuadro) incluye nanaverina, 0.8 a 1.0 por ciento, narcotina (noscamina), 3 a 10 por ciento y otras bases alcaloides. La última serie no tiene actividad narcótica y no se considera de gran importancia.

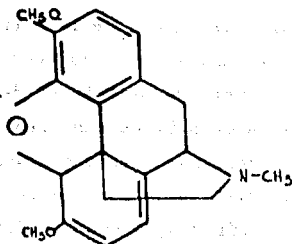
El opio también contiene 4 a 6 por ciento de ácido mecóico y una diversidad de otros compuestos sin interés farmacológico actual. Las concentraciones que se han dado son sólo grados usuales, ocurren variaciones. Puede identificarse la fuente geográfica de un lote de opio por las cantidades relativas de los diversos compuestos.



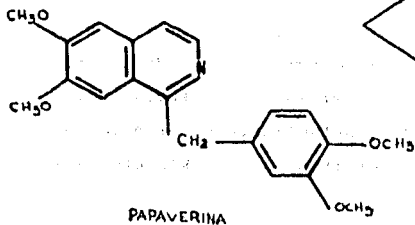
MOREINA



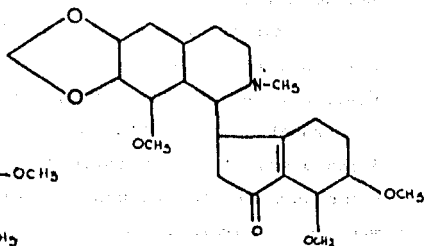
CODEINA



TEBAINA



PAPAVERINA



NOSCAPINA (NARGOTINA)

### Derivados semisintéticos de la morfina

Los tres anillos del núcleo ferantreno, que están formados por los carbonos del 1 a 14, se designan, respectivamente, como A, B y C; el cuarto anillo, formado por los carbonos 9, 13, 14, 15 y 16 y el nitrógeno de amina terciaria, llega a un anillo de piperidina, elemento que se encuentra presente en la mayoría de los analgésicos narcóticos. La especial configuración de estos anillos y sus sustitutos, es de suma importancia para determinar su actividad farmacológica.

### Propiedades físicas

La forma cristalina usual de la morfina es el monohidrato aunque la base anhidra ha sido recristalizada a partir de anisole. El  $P^k$  del monohidrato es 9.85; el  $P^H$  de una solución saturada es de 8.5. Se han preparado y estudiado varias sales de la morfina; siendo más usual el primero en Estados Unidos. El sulfato de morfina se presenta en cristales, polvo o masas cúbicas, inodoros, finos, blancos; el clorhidrato de morfina, como copos blancos o polvo cristalino. El sabor es amargo, típico de alcaloides.

La morfina y sus sales se oscurecen al ser expuestas a la luz. Las soluciones acuosas de sulfato de morfina se vuelven café con el tiempo, aun en ampulas selladas. Aunque, probablemente, esto no causa pérdida de potencia analgésica o aumento en la toxicidad, actualmente se preparan soluciones frescas cuando se necesitan, usando tabletas de sulfato de morfina.

### Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción de la morfina son enigmáticos.



Puede mostrarse por diversos métodos que la morfina aumenta los umbrales del dolor, pero la relación de este hecho, alivio clínico del dolor, no está definido. La mayor parte de la acción "analgésica" de la morfina le viene probablemente de su gran poder de ejercer un efecto calmante, liberador de miedo y de tensión. Aunque se supone generalmente - que este efecto ocurre en la corteza cerebral, los mecanismos neurofisiológicos son enteramente desconocidos.

Los mecanismos de acción bioquímica de la morfina tampoco están bien definidos. La morfina tiene muchos efectos bioquímicos que pueden no ser pertinentes a la producción de analgesia, tal como sigue:

Vogt informó una reducción del contenido en noradrenalina del cerebro de un gato, después de la administración de morfina. Debe hacerse notar que los gatos fueron excitados intensamente por la dosis de morfina. Maynert confirmó este hecho, encontró que si se administran pequeñas dosis en los perros, no hay cambios en las catecolaminas cerebrales; sin embargo, las dosis suficientes para provocar convulsiones causaron deleción como había causado a los gatos. Estos autores corroboraron también que la morfina invierte temporal y parcialmente la propiedad liberadora de noradrenalina de la reserpina; concluyeron que era causa de un efecto de la morfina sobre el mecanismo de fijación de noradrenalina.

#### Efectos sobre sistemas orgánicos

Los efectos farmacológicos de la morfina son extremadamente variados. La morfina actúa sobre muchos sistemas fisiológicos diferentes, algunas veces con efectos antagónicos en diferentes partes de un mismo sistema. Hay grandes diferencias en las acciones de la morfina entre diversas especi

es; con frecuencia hay mayores divergencias entre miembros individuales de la misma familia y aun en el mismo individuo de una ocasión a otra, dependiendo de otras variaciones fisiológicas.

**Sistema nervioso central:** La morfina tiene efectos estimulantes como depresores en el sistema nervioso central y hay grandes variaciones en el grado con que resulta más o menos un u otro tipo de efectos. Usualmente los gatos -- son excitados en exceso. En contraste, el efecto general de la morfina en el humano es de sedación, esto último no es siempre el caso; algunos seres humanos son excitados hasta el punto de excitación maniaca. Sin embargo, se produce típicamente un nivel de sedación que no es tan profundo como el de un agente hipnótico, como un barbitúrico; el paciente dormita, pero puede ser despertado fácilmente. Con frecuencia se describe que la morfina produce sensación de euforia, esto no siempre es cierto; en vez de ello, hay mayores diferencias individuales. Algunas personas se vuelven eufóricas, otras se vuelven disfóricas. Lo último es cierto con frecuencia aun en pacientes a quienes la morfina brinda alivio de un dolor grave. Parte de esta irregularidad puede depender de la interpretación que le dé el paciente. La sensación nebulosa, "de otro mundo", es considerada como placentera por algunas personas y como no placentera por otras.

La náusea y vómito, producidos por la morfina, pueden deberse a dos factores: 1º La morfina estimula la zona quimiorreceptora de diénero en el bulbo raquídeo, y 2º Puede causar algún grado de hipotensión ortostática. Por tanto, -- sujetos que han recibido morfina y se sienten o cominan, -- muestran más predisposición a la náusea que los que están -- quiescentes.

La morfina no altera la excitabilidad eléctrica de la corteza, aunque sí inhibe el potencial quinto de las raíces dorsales de la médula espinal. Los efectos de la morfina en los reflejos de la médula espinal son muy complejos, siempre está presente una estimulación de la médula espinal de tipo -- estrofinico, pero con frecuencia es disfrazada por la depresión que se presenta en el sistema nervioso central.

#### Sistema nervioso periférico, periférico

La morfina tiene actividad anestésica local, pero esto no es útil en clínica. Cuando se le administra por vía sistémica casi no afecta los nervios periféricos.

La morfina inhibe la liberación de acetilcolina en las estructuras postganglionares del intestino, probablemente -- haciéndolas menos excitables.

También estimula indirectamente a los elementos postganglionares de la médula suprarrenal, causando liberación de -- epinefrina y noradrenalina y depleción parcial del almacenamiento de catecolaminas de la médula suprarrenal.

#### aparato respiratorio

La morfina es un depresor respiratorio potente, actuando por depresión bulbar, lo cual reduce la estimulación del oxígeno de carbono.

Tanto la  $P_{CO_2}$  alveolar como la sérica aumenta después de la administración de morfina y esto puede ocurrir antes de que se note reducción alguna en la frecuencia respiratoria o en el volumen circulante. De aquí que estos últimos no sean buenos indicadores del grado de depresión respiratoria, causada por compuestos narcóticos viejos o nuevos.

### Sistema cardiovascular

La morfina causa hipotensión ortostática en algunos pacientes debido a la depresión del centro vasomotor del bulbo o posiblemente a causa de liberación de histamina. En uno de los informes se mostró que la morfina en el perro provoca -- una caída transitoria en la resistencia periférica con un aumento mucho más duradero en la capacitancia, más un descenso en el tono venoso. En este estudio no se controló la  $P_{CO_2}$  -- sanguínea, aunque sí el  $P^H$ . Dosis suficientemente grandes de morfina pueden causar hipotensión aun en posición horizontal. Dosis muy grandes causan bradicardia.

### Aparato gastrointestinal

La emesis que sigue a la administración de morfina no es causada por un efecto directo en la parte superior del -- aparato gastrointestinal. La morfina tiene un prominente efecto directo, produciendo contracciones vigorosas y espasmo -- del músculo liso de las paredes intestinales y de esfínteres. (por tanto, no es un buen analgésico en las litiasis). Esto trae como consecuencia un retraso hipertónico del peristaltismo, con retardo en el tiempo de vaciamiento gástrico y congestión, que puede llegar a ser grave, alterando con ondas de hiperactividad.

La morfina disminuye la sensación de hambre, pero este efecto no es prominente. La morfina disminuye el volumen de las secreciones gástricas en un sujeto quiescente; sin embargo, si se estimula al sujeto, ocurre lo contrario. La morfina produce un aumento en la salivación.

### Sistema hepático

Aunque el hígado es el principal sitio de metabolismo --

# TESIS DONADA POR D. G. B. - UNAM

de la morfina, y hay, al menos en algunas especies, una gran circulación eterohepática de morfina, la droga no tiene efectos significativos sobre el hígado, ni aun en grandes dosis administradas crónicamente. La acción de la morfina sobre vesícula biliar, conductos biliares y esfínter es la misma que en intestino; y, como resultado, ocurre grandes aumentos en las presiones colélicas y del cólicago.

## Piel

La morfina causa ocasionalmente urticaria y se han informado casos de dermatitis de contacto. La morfina aumenta la sudación.

## aparato genitourinario

La morfina disminuye el volumen de orina producida, por la liberación de hormona antidiurética de la neurohipófisis; al menos la orina de ratas que han recibido morfina contiene una sustancia antidiurética que no es morfina. Como resultado del volumen disminuido se reduce las ondas de contracción uretral. Tal como en el intestino la morfina causa espasmos del músculo liso de las vías urinarias, así que el detrusor y esfínter están espásticos. El resultado de estos efectos es detención urinaria, que puede llegar a ser muy significativa en clínica.

La morfina reprime marcadamente la actividad sexual. La morfinización crónica en el hombre causa ausencia de deseo, los sujetos son capaces, según autos, de mantener la erección, pero la eyeculación está retrasada o ausente. En las mujeres, el morfinismo crónico causa oligomenorrea o amenorrea. Al cabo del tiempo puede haber involución de los genitales femeninos. Estos efectos se deben a la supresión de gona-

tróquinas hipoestímicas.

La morfina no tiene efecto directo sobre las contracciones del útero en trabajo de parto pero disminuye el dolor de las contracciones uterinas, además mitiga las contracciones concomitantes, involuntarias de la musculatura lisa abdominal, y así puede retrasar el parto. Se ha dicho que la frecuencia de nacidos muertos, de madres adictas, es mayor que el promedio, pero esto, si acaso es verdad, puede deberse a otros factores concomitantes. Los infantes nacidos de madres adictas, son fisiológicamente dependientes de la morfina.

Absorción, destino y metabolismo

Debido a su alto  $P^k$  y a las solubilidades relativas acuosa y lipófila de las formas ionizadas, la morfina tiene una absorción muy escasa en el aparato gastrointestinal. Es administrada más fácil y seguramente por vía parenteral. Desde que entra en el torrente sanguíneo, la morfina se distribuye rápidamente en todo el organismo. Tal como con muchos otros agentes que tienen efectos mentales potentes, la morfina no muestra afinidad especial por el sistema nervioso central, y sólo se necesitan pequeñas cantidades en el cerebro para desencadenar efectos farmacológicos típicos. La morfina se concentra primero en las fracciones mitocondrial y microsomal de las células neurónicas, más tarde en el suero urinario. La transformación metabólica ocurre, aunque no por completo en el hígado, cuando la morfina es convertida parcialmente en normorfina. Los productos de excreción incluyen formas libres y conjugadas de morfina y normorfina; puede formarse una pequeña cantidad de codeína. El principal producto de excreción es probablemente el 3 monoglucurónido de morfina. Puede ocurrir alguna conjugación secundaria en el grupo hid-

roxímico hólico para el 3,0- glucurónido. Hay grandes diferencias entre los destinos de la morfina en varias especies. Los seres humanos excretan morfina y sus productos metabólicos principalmente por el riñón, hasta un 9) por ciento se elimina por esta vía, en especial como glucurónido. En proporción es poco lo que puede encontrarse en las heces, alrededor de 7 a 1) por ciento.

#### Mecanismos de tolerancia

Hay que distinguir entre tolerancia y dependencia física. Puede haber tolerancia en algunas drogas sin dependencia física; sin embargo, la inversa no suele ser cierta. La dependencia física de la morfina puede ser un fenómeno celular - y puede afectar otras células, además de las del sistema nervioso central.

Dosis clínicas usuales de morfina producirán tolerancia, es decir, una pérdida gradual del efecto analgésico si se continúa por tiempo suficiente. La tolerancia parece depender tanto de la dosis como del periodo de dosificación. Con toda seguridad hay periodos mínimos por debajo de los cuales no ocurrirá tolerancia. Se ha mostrado que esto es cierto para los opioideos, pero nunca se ha investigado la posibilidad con los barbitúricos.

Se sabe ahora que la tolerancia y la dependencia física ocurren con mayor rapidez con los narcóticos, de lo que se pensó previamente. Una sola inyección de morfina en el perro, durante 6 horas, lleva hacia la dependencia física, la cual puede ser "desenmascarada" con nalorfina.

#### Antagonismo a la morfina

La nalorfina es notable porque cuando se da sola tiene

tiene muchas de las acciones de la morfina, pero cuando se da en conjunción con ella, antagoniza muchas de esas acciones - (ver el cuadro siguiente).

Efecto	Morfina sola	Nalorfina sola	Morfina más nalorfina
Analgesia	U	U	A
S Sedación	U	U	X
Depresión respiratoria	U	U	X
Aumento de presión del LCR	U	U	X
Espasmo gastrointestinal y biliar	U	U	X
Miosis	U	U	X
Euforia	V	O	X
Diuresis	O	V	U
Acción antitusígena	U	U	A
bradicardia	V	V	X
hipotensión	V	V	X

Clave: U=ocurrencia usual; V=ocurrencia variable; O=ocurre - lo ocuente, X=la nalorfina antagoniza la morfina; A= la nalorfina es aumentativa con la morfina.

La nalorfina es un analgésico poderoso, tanto así que - en una ocasión fue probado como un analgésico por derecho -- propio. No produce adicción en lo más mínimo pues lo hubiera hecho inoperante. Sin embargo, las dosis grandes para producir analgesia también producen un grado de efectos mentales -



desagradables, incluyendo malestar general disforia, confusión, desorientación y alucinaciones visuales. Estos efectos - ocurren con frecuencia y son suficientemente graves para hacer a la morfina inútil como analgésico.

#### Derivados semisintéticos de la morfina: heroína

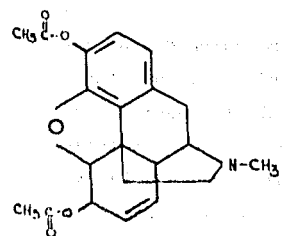
La introducción de la heroína, en 1898, principió un ciclo frecuentemente repetido. La droga se introdujo como incapaz de producir adicción y hasta se usó en el tratamiento de la adicción de la morfina. Entonces se supuso también que la heroína no tenía efecto depresor respiratorio.

La heroína se prepara mediante la acetilación de la morfina o más fácilmente con acetilclorhidrato. Ambos grupos - hidróxilo se esterifican (ver el cuadro siguiente). El clorhidrato de heroína se encuentra en forma de finos cristales blancos, altamente solubles en agua.

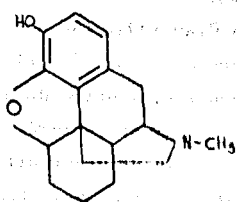
Goris y Fournout sugirieron que la heroína se desacetila también en el organismo para convertirse en morfina.

#### Hidromorfona (dihidromorfina)

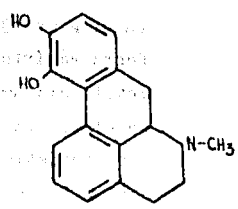
La hidromorfona es el derivado semisintético de la morfina, segundo en antigüedad. Es formado por transhidrogenación catalítica de la morfina.



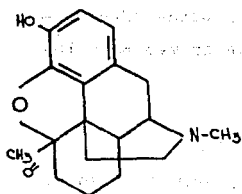
HEROINA



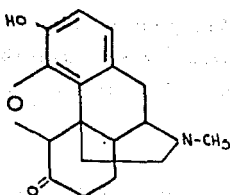
DESMORFINA



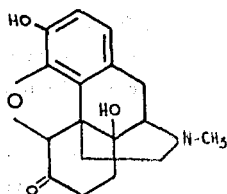
APOMORFINA



METILDIHIDROMORFINONA



HIDROMORFONA



OXIMORFONA

### Congéneres de la Morfina

La dihidromorfina es considerada en varios estudios - como de dos a ocho veces más potente que la morfina. Esta -- última cifra es probablemente la más cercana a lo correcto, -- ya que la dihidromorfina sostiene la adicción en una dosis aproximadamente igual a 1/7 de la morfina. El principio de - acción de la dihidromorfina es más rápido que el de la morfina y la duración es más breve, más sedante y menos euforizante que la morfina.

#### Metildihidromorfina

Es un congénere de la dihidromorfina, que sólo difiere en tener un grupo metilo en el carbono 5 del núcleo fenantreno (cuadro anterior). Así que éste es un isómero de la dihidrocodeína en el que el grupo metilo está sustituido - en el grupo 3-hidróxilo, amos como estos tienen la misma -- forma empírica  $C_{18}H_{21}NO_3$ . Las acciones farmacológicas de la metildihidromorfina son más del tipo morfina que del tipo codeína; sin embargo, ilustrando una vez más la sensibilidad característica del grupo 3-hidróxilo, se dice que la tolerancia y la dependencia se desarrollan más lentamente a la metildihidromorfina que a la morfina, pero las dos drogas no

difieren cualitativamente.

#### Desomorfina

Otra variación de la dihidromorfina es la desomorfina o dihidrodesoximorfina, documentada inicialmente en 1934, la desomorfina difiere de la dihidromorfina en que carece de oxígeno cetónico en el carbono 6 (figura anterior). La desomorfina es hasta 10 veces más potente que la morfina, su duración de acción es aproximadamente de la mitad que la morfina. La capacidad de producir adicción de este compuesto es probablemente más grande que el de la morfina, ya que es de acción corta, así como muy potente.

#### Oximorfona

Es igual a la dihidromorfina, excepto que tiene un grupo hidróxilo en el carbono 14 (figura anterior). La oximorfona es unas 10 veces más potente que la morfina y causa más euforia, más náusea y más vómito que dosis de morfina equivalentes en otros aspectos.

La curva temporal de acción de la oximorfona es aproximadamente la misma que la morfina. La oximorfona es un depresor respiratorio potente, pero no es muy activa como antitúscico. La capacidad de producir adicción es grande.

#### Apomorfina

La acción principal de la apomorfina es la de producir emesis mediante estimulación de la zona quimiorreceptora de disparo en el piso del cuarto ventrículo, es útil también en el tratamiento de agentes antieméticos. Es de interés el hallazgo de que el agente bloqueador adrenérgico dibenzamina protege contra la emesis de la apomorfina.

Congéneres y sustancias sintéticas afines a la morfina Serie de la codeína:

Codeína. La codeína es el éter 3-metilico de la morfina (figura 4); la codeína se obtiene del opio, donde se encuentra en concentraciones entre 2.7 y 2.5 por ciento, y también se manufactura metilando morfina.

La codeína es el segundo alcaloide que aparece en la planta joven de amapola, llegando a ser descubierto unos 30 días después que ha brotado la semilla; la morfina aparece alrededor de los 30 días. Las semillas mismas no contienen ninguna de las dos drogas.

En el cuerno, la codeína es desmetilada; el grupo 3-metilo.

En el N- metilo son removidos para formar morfina y nocodeína, respectivamente. Hay diferencias de especie en la extensión de estos dos procesos. Se ha sugerido que la acción analgésica de la codeína puede ser debida a esta formación de morfina. Probablemente a una pequeña cantidad se le sustruyen ambos grupos metilo para formar normorfina. La codeína, en grandes dosis, puede producir tolerancia y dependencia. Puede ocurrir tolerancia cruzada entre la codeína y otros analgésicos narcóticos. Generalmente, la codeína (éter morfina 3-metilo) tiene acciones que son intermedias entre las de la morfina y las de la tebufina.

#### Congéneres de la codeína

Cualquiera de una diversidad de sustituciones del carbono 3 de la morfina y de sus congéneres, produce compuestos similares a la codeína (figura siguiente), aunque cambios, y en otros partes de la molécula pueden modificar esto. Las diferencias de estos compuestos con relación a la codeína son-

principalmente en término de potencia, y no hay prueba convincente de que algunos de ellos tenga ninguna ventaja terapéutica importante sobre la codeína misma.

#### **Etilmorfina**

El congénere etílico de la codeína (figura siguiente) ha sido empleado como agente antitusígeno y como un irritante corneal.

#### **Dihidrocodeína**

Este compuesto, una de las variaciones sintéticas más antiguas, es aproximadamente dos veces más potente que la codeína, pero no es significativamente en otros aspectos.

#### **Dihidrocodeinona**

Corresponde a la codeína, tal como la dihidromorfina pertenece a la morfina. Es más potente y con mayor capacidad de producir adicción que la codeína, con una duración de acción similar a la morfina (figura siguiente).

#### **Oxicodona**

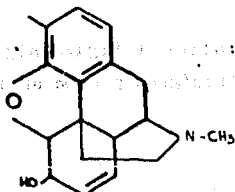
La oxicodona, difiriendo sólo en que tiene un grupo hidróxilo en el carbono 14 del grupo fenántreno. Es más potente y más capaz de producir adicción que la codeína.

#### **Folcodina**

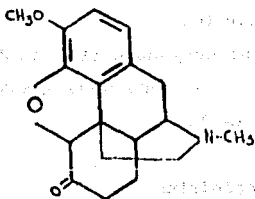
La folcodina (figura siguiente) tiene un grupo morfolinotético en el carbono 3 del grupo fenántreno. La folcodina es más sedante y más potente para producir analgesia y depresión respiratoria que la codeína, pero en otros aspectos no difiere significativamente. La analgesia es todavía escasa,

comparada con la morfina, pero la capacidad de producir adicción es también menor.

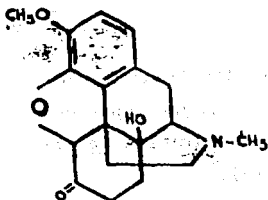
CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>O



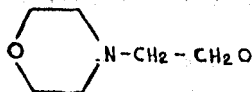
ETIMORFINA



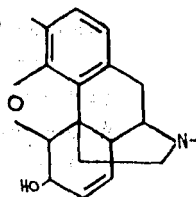
DIHIDROCODEINONA



OXICODONA



FOLCODINA



#### Serie de la tebaína

La tebaína es el tercer alcaloide de la serie ferantreno, que se encuentra naturalmente en el opio. Es el éter dimetílico de la dihidromorfina, con una doble ligadura edicional, y con ambos grupos hidrofílicos, reemplazados por grupos metoxílicos (figura 1). La tebaína es el último alcaloide que se forma en la amapola joven y constituye entre un 0.3 y un 1.5 por ciento del opio. Este compuesto se halla también en Papaver Brechtius, y puede ser cultivado y extraído mecánicamente, en grandes cantidades, de las raíces de --

dichas plantas.

Las principales acciones de la tebaina son producir excitación, que progresa hasta convulsiones de tipo estrícnico. Se han informado efectos narcóticos y analgésicos con dosis más pequeñas y en periodos interictales; después de dosis más grandes, los animales aparecen sedados. Tal como la morfina y la codeína, la tebaina tiene alguna actividad anestésica local que no es útil. La tebaina no suprime la respiración sino que, debido a que produce excitación, puede aumentarla. Como la morfina, la tebaina tiene efectos variables en la temperatura corporal; siendo el efecto más usual la elevación de la misma; la tebaina también es semejante a la morfina en la producción de hiperglucemia. El efecto usual de la tebaina en el intestino es producir hiperactividad. En resumen, la tebaina tiene efectos semejantes a las diversas acciones estimulantes de la morfina, con un mínimo de efectos depresores que en la morfina son prominentes, al menos en algunas variantes de la misma.

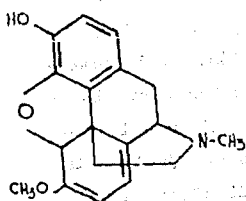
#### Derivados de la tebaina-orphavina

La orphavina es idéntica a la tebaina, excepto que tiene un hidróxilo en lugar de un metoxilo en el carbono de la posición 3 (figura siguiente).

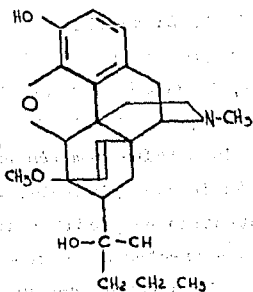
Los dos preparados que se han estudiado más extensamente son M-99 y M-183. M-99 (figura siguiente) recibe ahora el nombre genérico de etorfina y se ha encontrado, en varias pruebas, que tiene una potencia de 1000 a 8000 veces más que la morfina. Sin embargo, puede ser antagonizada por la nalorfina y la ciprenorfina.

M-183 (figura siguiente), el 3-acetil éster de la etorfina, ha sido probado en animales y se ha demostrado que --

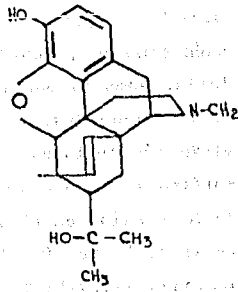
tiene potencia 5800 veces mayor que la morfina y se tiene -  
 esperanzas de que brindara analgesia sin depresión respi-  
 ratoria importante. No obstante, los ensayos humanos con dosis  
 de 60 a 120 Mg. pusieron de manifiesto ninguna ventaja -  
 importante.



ORIPAVINA



ETORFINA (M-99)



CIPRENORFINA (M-285)



**Preparaciones y dosis**

En lo siguiente, todas las dosis son grados de dosis -  
 usuales para adultos, de poco y edad promedio, sin enferme-  
 dad grave o crónica. Deben usarse dosis más pequeñas en ni-  
 ños, pacientes ancianos y aquellos con alguna enfermedad --  
 debilitante. En todos los casos, debe usarse la dosis míni-  
 ma para un efecto adecuado. Se dan sinónimos en el cuadro  
 de abajo.

**Sulfato de morfina U.S.P.**

Se encuentra disponible en tabletas de 5,8,12,15 y 30-



mg. Estas tabletas pueden darse bucalmente o disolverse en agua para inyección, U.S.P., para uso parental. También se encuentran disponibles soluciones oficiales para inyección, pero se decoloran con el paso del tiempo. Se encuentran también a la venta clorhidrato de morfina en preparaciones U.S.P.; esta sal no difiere importantemente del sulfato. El grado de dosis analgésica usual por vía subcutánea es de 8 a 15 mg, aunque una dosis tan pequeña como 2 mg. puede ser útil en la diarrea. Puede darse por vía bucal de 8 a 20 mg, menos para diarrea, y puede darse de vez en vez 2.5 a 15 mg por inyección intravenosa lenta.

#### Tintura de opio alcanforada U.S.P. (elixir paregórico)

Se usa todavía ampliamente en el tratamiento para la diarrea. El elixir paregórico contiene 2.0 mg. de morfina, el único ingrediente activo, en 5 ml. (aproximadamente una cucharada cafetera). Este es el único miembro útil de un grupo de preparaciones antiguas que aún son oficiales, pero que tienen poco uso en la terapéutica moderna.

#### Fosfato de codeína U.S.P.

Se encuentra disponible en tabletas de 15.3 y 60 mg. para uso bucal o hipodérmico. El grado usual de dosis de fosfato de codeína es de 15 a 60 mg., tanto bucal como subcutáneamente. También se encuentra disponible el sulfato de codeína, N.F., pero no es muy recomendable usarlo porque presenta mucho menos solubilidad que el fosfato.

#### Clorhidrato de dihidromorfina

Se le encuentra como ampollitas para inyección, conteniendo 1, 2, 3 y 4 mg/ml.; en jeringas desechables de 2 ml. que con

tienen 2 mg. en 1 ml.; supositorio rectal de 3 mg.; tabletas de 1, 2, 3, o 4 mg. También se puede obtener como polvo para preparaciones; o bien, en paquetes con dosis múltiples que contienen 10 o 20 ml. con 2 mg/ml. La dosis más común está entre 1 y 4 mg. por vía bucal, subcutánea o intravenosa. Esta droga ya no es U.S.P.

#### Clorhidrato de oxizorfoná N.D.

Disponible en las siguientes formas: Soluciones para inyección con 1 mg/ml. en 1, 1.5 y 15 ml., o en envases de 1.5 mg/ml. en 1, 2 y 10 ml.; tabletas de 10 mg. por vía bucal, y en supositorios de 2 y 5 mg. La dosis usual es de 1.5 mg. por vía subcutánea o intramuscular; 0.75 mg. por vía intravenosa; 5 o 10 mg. por vía bucal; 2 a 5 mg. por vía rectal.

La droga puede administrarse a intervalos de 4 a 6 horas.

#### Clorhidrato de morfina U.S.P.

Se encuentra disponible en ampolletas para inyección con 0.2 mg. en 1 ml.; 5 mg. en 1 ml.; 10 mg. en 2 ml., y en frascos ampula para dosis múltiples que contienen 50 mg. en 10 ml. Las dosis usuales son 5 a 10 mg. intravenosamente. Esto puede repetirse a intervalos de 10 a 15 minutos hasta un máximo de 3 dosis. Es necesario gran cuidado en casos sospechosos de adicción. Para la sedación neonatal, debida a opíáceos administrados a la madre, la dosis es de 0.2 mg. en la vena umbilical o alternativamente por vía intramuscular y subcutánea. Esta dosis puede repetirse a intervalos de 2 minutos hasta una dosis máxima acumulada de 0.5 mg.

Cuadro: Síntomas de los analgésicos narcóticos tóxicos

dos de los alcaloides del opio

Nombres genéricos	Nombres químicos	Nombres comerciales
<b>Etorfina</b>	7 - (1 - R - hidróxilo-1- metil-butil) 6, M-99, 14- Endoetnotetrahidrooripavina	Propylorvinol
<b>Dihidrocodeína, Hidrocodona</b>	Dihidrocodeína	Bekadid, Dico, Dico did, Dico drine, Hydrokon, Mercodione, Norgan, Synkonin
<b>Dihidromorfina, Hidromorfina</b>	Dihidromorfina	Dilaudid, Dihidromorfina, Hyagran, Laudicon
<b>Nalorfina, Alorfina, Antorfina, NANN</b>	N-Alilnormorfina	Nalline, Anacon, Lethidrone
<b>Naloxona</b>	N-Alilnoroximorfona	Narcan
	N-Alil-14-Hidroxi dihidromorfina	
<b>Oxicodona</b>	14-Hidroxi dihidrocodeína, Dihidrohidroximorfina	Dinarkon, Eucodal, Bukodal, Batagen, Pergodan, Proladone

Oximorfona

14-Hidroxidihidro-  
morfinona, Dihidro-  
hidroximorfona

Nomorphan

### Toxicidad

El efecto tóxico cardinal de los analgésicos narcóticos es la depresión respiratoria. Esta excede en mucho a -- todos los otros efectos adversos. Los narcóticos tienen como toxicidad; propiamente dicha, sólo la toxicidad aguda. -- La dosificación crónica de larga duración lleva a la dependencia física y a la adicción, que pueden considerarse como un tipo de toxicidad, pero no a otros efectos indeseables -- directos.

La toxicidad bucal aguda es rara en la actualidad, y -- ocurre principalmente entre niños como, por ejemplo, por -- sobredosificación con elixir pargórico.

La toxicidad parental aguda, que es la que ocurre más -- frecuentemente, es debida a sobredosificación autoadminis-- trada en adictos. Los adictos de mucho tiempo, con frecuen-- cia tienen cicatrizaciones y tatuajes sobre el trayecto de -- las venas comúnmente usadas.

La principal consideración en la terapéutica de sos-- tén es mantener despejadas las vías respiratorias y asegurarse que la ventilación sea adecuada. La administración de -- oxígeno, sin bióxido de carbono, puede deprimir aún más la -- respiración, ya que la estimulación del  $CO_2$  se encuentra -- previamente deprimida por la droga.

### Contraindicaciones

La morfina tiene la marcada desventaja de disfrazar -- síntomas en una diversidad de casos, especialmente en los --

desarreglos del sistema nervioso central. La necesidad de seguir el curso clínico del paciente puede prohibir, entonces, el uso de analgesia.

El aumento en la presión del líquido cefalo, equideo, causado por el uso de la morfina, puede ser también un factor de contraindicación en esos pacientes.

En el dolor crónico, los opiáceos deben reservarse si la esperanza razonable de vida es mayor de 3 a 6 meses, porque en ese intervalo la tolerancia puede viciar su utilidad. Entonces se temerá un paciente adicto que todavía tenga dolor. Cuando se dan opiáceos para dolores crónicos, deberán emplearse a intervalos irregulares y se darán sólo cuando sean positivamente necesarios. A medida que se desarrolla tolerancia, la dosificación deberá aumentarse hasta el punto de producir alivio al dolor, no hasta el punto de franca hipnosis. Estas medidas retrasan el proceso de tolerancia, ya que existe ésta cruzada entre todos estos agentes; el cambiar de medicamentos no es de ayuda para evitar o retrasar la tolerancia.

2. Analgésicos sintéticos: En este capítulo trataré compuestos introducidos con la esperanza de obtener algunas ventajas sobre las limitaciones de la morfina. A pesar de algunas diferencias químicas marcadas, todos estos agentes tienen casi las mismas acciones farmacológicas y sólo difieren cuantitativamente de la morfina. Por tanto, se ha decidido estudiarlos en relación con la morfina, como si ésta fuera un patrón del grupo, pero haciendo hincapié en sus diferencias.

#### Serie de la fenilpiperidina: Meperidina

La meperidina fue el primer analgésico enteramente sintético.

Se descubrió la propiedad analgésica de este compuesto después de que se sintetizó en el curso de un programa destinado a desarrollar compuestos sintéticos antiespasmódicos, del tipo de la atropina. La meperidina fue introducida, en 1939, por Hiesh y Schumann, como un agente espasmolítico con propiedades analgésicas. Con la meperidina se repitió un mismo ciclo descrito con la heroína, y aún ahora muchos médicos usan la meperidina con menor cautela que la morfina, así que en este sentido la meperidina puede ser un compuesto peligroso.

El clorhidrato de meperidina se presenta en pequeños cristales, de sabor ligeramente amargo. La estructura química es muy diferente a la de la morfina (figura 5).

La meperidina causa adicción, pero constituye sólo un sustituto parcial de la morfina o de la heroína para los adictos.

Los efectos tóxicos de la meperidina se parecen a los de la atropina o la escopolamina, éstos son: midriasis, boca seca, taquicardia y excitación que puede llegar hasta el

delirio con desorientación y alucinaciones.

A diferencia de la morfina, la meperidina se absorbe bien por vía bucal. La excreción se realiza por orina.

La principal desventaja de la meperidina es: corta duración. En general; la meperidina es mucho más semejante a la codeína que a la morfina. Difiere de la codeína en que es ligeramente más potente, en que tiene una curva temporal más corta y en algunos efectos irregulares de tipo atropínico.

#### Alfaprodina

La alfaprodina difiere de la meperidina en que tiene un grupo  $\beta$  metilo en el anillo piperidínico (figura 5), y en que tiene el  $O_2$  alcohólico, en vez de la parte écida, -- del grupo estético insertado al carbono y del anillo piperidínico. La alfaprodina es aproximadamente dos veces más potente que la meperidina, con la misma duración de acción. No hay prueba de que el índice terapéutico de la alfaprodina sea mayor que la meperidina. También se ha preparado y estudiado el isómero betaprodina. Este es aún más potente que la alfaprodina, pero no ha alcanzado un lugar en terapéutica.

#### Trimeperidina

La adición de otro grupo metilo al anillo piperidínico, al nitrógeno y para el primer grupo metilo, da por resultado la trimeperidina (figura 5). Este compuesto ha sido desarrollado y usado principalmente en la URSS, en donde es conocido como bromedol. La trimeperidina es aproximadamente igual en potencia a la betaprodina.

### Anileridina

Es semejante a la meperidina, excepto que tiene un grupo p-aminofeniletilo en el nitrógeno en lugar de un grupo metilo (figura 5). La anileridina es considerada como de dos a tres o de diez a doce veces más potente que la meperidina. En -- otros aspectos son comparables en sus efectos. Se ha afirmado que la anileridina tiene actividad antiemética y que el pretratamiento con anileridina puede bloquear la emesis de la apomorfina. A diferencia de la meperidina, la anileridina, a causa de su mayor potencia, puede sustituir completamente a la morfina en adictos, pero son necesarias dosis muy grandes.

### Fentanil

El fentanil (figura 5) es un ejemplo de afinidad de la meperidina, que tiene un anilido en lugar de un éster. También tiene el sustituto feniletil, que es el grupo potenciador de muchos analgésicos. A causa de estas diferencias, tiene aproximadamente 650 veces la potencia de la meperidina. De lo contrario, tales diferencias no importarían mucho.

El fentanil se usa como complemento de una butiroferona en la neuroleptoanalgesia, de utilidad en cirugía.

### Piminodina

La piminodina (figura 5) es otro ejemplo de un compuesto analgésico con un radical grande, sustituido en el nitrógeno; es más potente que la meperidina, pero en otros aspectos no difiere de ésta en forma importante.

### Cetobemidona

Fue preparada por primera vez alrededor del año 1942, -- difiere de la meperidina principalmente en que es una cetona-



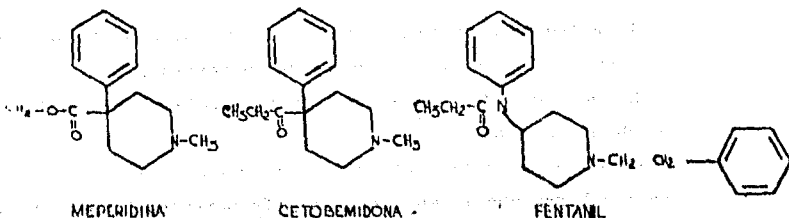
en vez de un éster (figura 5). Este compuesto es aún más - potente que la morfina para producir analgesia, pero pro- duce euforia intensa con síndrome de abstinencia grave. La cetobemidona, por tanto, es considerada tan capaz de produ- cir adicción como la morfina, es una droga que no se encu- entra en el mercado norteamericano debido a que no tiene - ventajas definidas que superen los riesgos que implica su- uso.

#### Difenoxilato

Es un congénere de la meperidina que fue desarrollado- como un agente para reducir la hipermotilidad intestinal. - El difenoxilato es eficaz para reducir la motilidad intes- tinal en pequeñas dosis bucales. Dosis mayores tienen efec- tos similares a la codeína, y, en cambio, el compuesto no - carece de capacidad de producir adicción. En realidad ha - sido empleado para prevenir efectos en adictos (figura 5).

#### Etoheptazina

Tiene un anillo eterocíclico de siete miembros conte- niendo nitropeno, en lugar del anillo meperidínico de la - meperidina: en otros aspectos, la estructura es la misma - (figura 5). La diferencia produce una reducción de la poten- cia hasta cerca de un tercio de la meperidina..



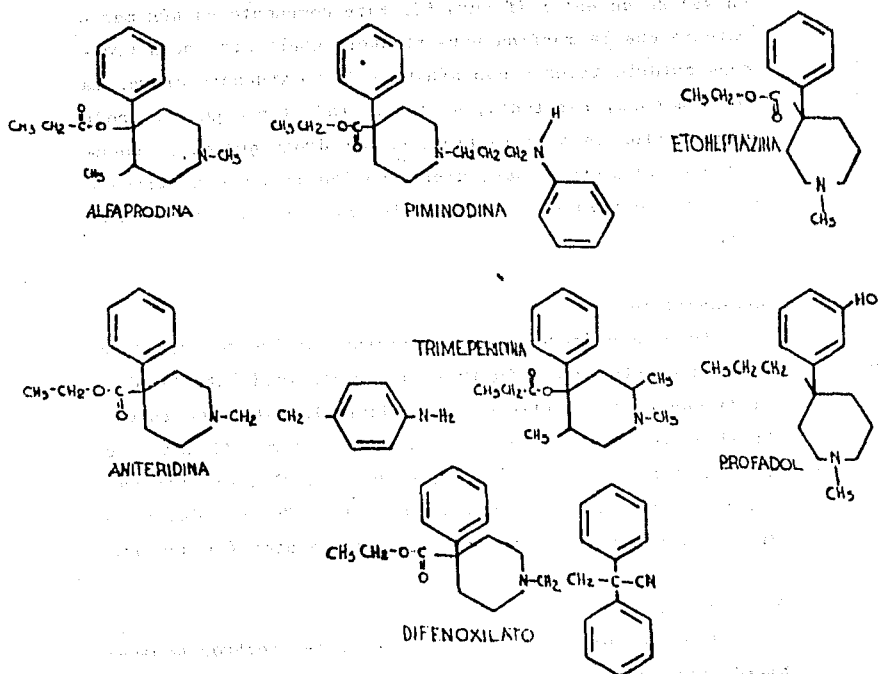


Figura 5. Analgésicos sintéticos de la serie de la fenil piperidina

#### Derivados del difenilheptano y análogos

##### Metadona

La estructura de la metadona (figura 6), escrita en forma convencional, es muy diferente de la morfina.

Las acciones farmacológicas de la metadona son similares a las de la morfina.

La metadona es bien absorbida bucalmente y es de acción mucho más larga que la morfina. Por vía parenteral, la meta-

ona es igual o más potente que la morfina en la producción de analgesia. Por vía bucal, la metadona es la mitad de efectiva que administrada por inyección. La metadona puede substituir completamente a la morfina en adictos, a casi un cuarto de la dosis.

### Pronoxifeno

Es estructuralmente muy similar a la metadona, siendo casi idéntico a la isometadona. Sin embargo, el pronoxifeno es un éster más bien que una amina (figura 6).

En dosis grandes, el dextropronoxifeno tiene algunos efectos de tipo opiáceo, y se ha informado de un caso de dependencia y síndrome de abstinencia. Sin embargo, en el uso general, el compuesto no ha mostrado gran capacidad para producir deseo compulsivo de tomarlo, o tendencia de aumento en su dosis. De aquí que está permitida su venta por prescripción, sin las restricciones de los narcóticos.

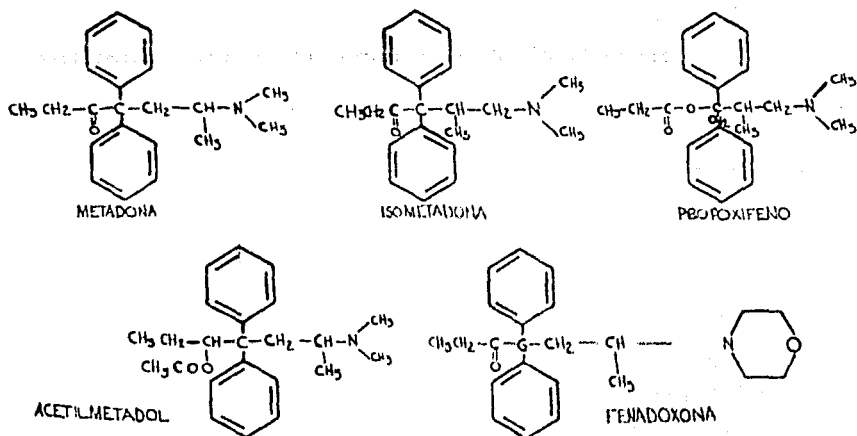


Figura 6. Analgésicos sintéticos de la serie difenilheptano

### Tiambutenos

Los tiambutenos son derivados dialcúlicos de la dietienilbutenilamina. Son derivados truncados de la serie - difenihepteno con dos heterocíclcos con azufre en lugar de los anillos fenilo. Los tres que han sido estudiados son: - el dimetil, el etilmetil y el dietil. El etilmetil (figura-7) es el más potente, casi equivalente a la meneridina. No son usados en terapéuticos, y son principalmente de interés a cause de las relaciones estructura-actividad implicadas en su composición química.

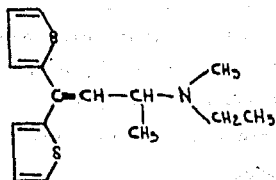


Figura 7. Fórmula estructural del derivado etilmetílico

### **Serie morfinao**

La supresión del oxígeno etérico de los grupos hidroxilicos y del grupo N-metilo de la morfina, da por resultado el morfinao.

### **Racemorfano**

Esta mezcla racémica del 3-hidroxi-N-metilmorfinao fue la primera preparación de esta serie que se introdujo en la clínica más tarde fue descartado en favor del isómero levógiro sólo, levorfán. El dextroisómero no es analgésico y no produce adicción, aunque sí tiene actividad antitusígena.

### **Levordn**

Es el más potente de los derivados del morfinao. Tiene mayor potencia que la morfina y es fácilmente absorbido en el aparato gastrointestinal. La duración de acción del levorfán es aproximadamente la misma que la morfina. La única ventaja que ofrece sobre la morfina es la de su segura absorción bucal (figura 7).

### **Metorfán**

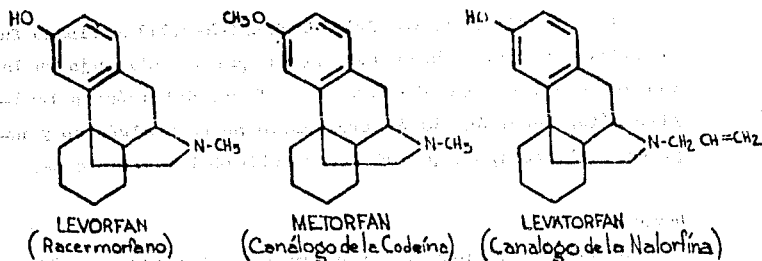
Tiene un grupo 3-metoxilo y por lo tanto es el congénere del tipo codeína del racemorfano (figura 7).

El dextroisómero, dextrometorfán, no es analgésico, no sustituye a la morfina, no produce adicción. Sin embargo, el dextrometorfán tiene actividad antitusígena útil y se ha introducido en terapéutica para este propósito.

### **Levolorfán**

En el pasado, cuando la nalorfina estaba regulada como un narcótico, el levolorfán tenía la ventaja de estar exento del control de narcóticos. Ahora, ambos compuestos están

excentos, el levorfan es más potente que la nalorfina, pero probablemente no tiene un índice terapéutico mayor (figura 7).



#### Serie del benzomorfanio

Los derivados del benzomorfanio son estructuralmente otro paso más alejado de la morfina que la serie del morfina.

#### Fenazocina

La fenazocina (figura 8) es el primero de la serie benzomorfanio que se introdujo en la terapéutica. La acción analgésica de la fenazocina es tres o cuatro veces más grande que la de la morfina.

#### Un derivado del benzimidazol: etonitazina

Es un compuesto experimental, se presenta como un ejemplo de moléculas muy diferentes de la morfina, pueden tener una actividad analgésica potente (figura 8).

La etonitazina es bien absorbida por el aparato gastrointestinal, es mucho más potente que la morfina (40 a 100 veces).

A causa de que la dosis eficaz es muy pequeña, el compuesto -

puede ser fácilmente diluido, de modo que el sabor es imperceptible.

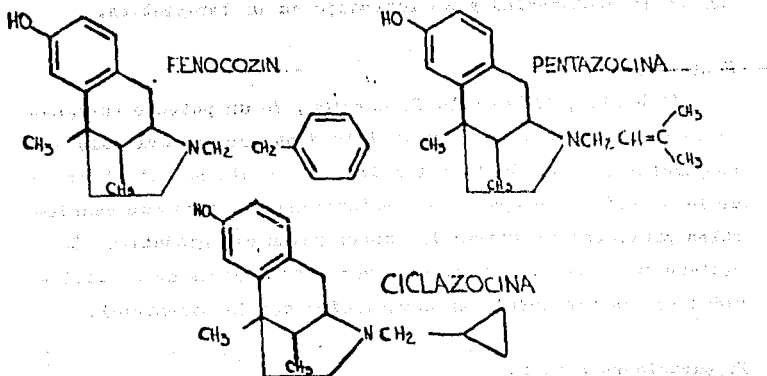


Figura 8. Analgésicos sintéticos de la serie del benzomorfanó

#### Nuevas tendencias

##### Derivados N-dimetilalil

Basado en un conocimiento cada vez más amplio sobre la síntesis orgánica y las relaciones entre estructura y actividad, se sigue investigando intensamente con el fin de encontrar nuevos preparados que carezcan de posibilidad de crear adicción y depresión de la respiración. Actualmente se están diseñando y seleccionando preparados para contraponer a la morfina, así como para obtener efectos analgésicos. Como el antagonismo potente de la morfina parece conllevar síntomas mentales desagradables, se tuvo la idea de obtener una clase intermedia de preparadores que fueran antagonistas débiles y, por tanto, no causantes de disforia, pero que a pesar de ello estuvieran carentes de efectos eufóricos y de adicción. Uno

de los preparados que se han encontrado bajo tales lineamientos es la pentazocina y se introdujo en la terapéutica.

#### Pentazocina

El N-111, afín de la fenazocina, es un potente antagonista de los narcóticos. Su actividad parece ser del todo comparable con los de la nalorfina. El efecto psicotomimético de la nalorfina se opaca con pentazocina, de modo que ocasionales pacientes se quejan de experiencias desagradables. La pentazocina tiene una tercera o una cuarta parte de su actividad por la vía bucal, en comparación con la parenteral.

#### Preparaciones y dosis

Las siguientes descripciones son de preparados oficiales, aunque también están disponibles varias otras formas.

Clohidrato de alfaprodina. Se encuentra disponible en soluciones para inyección como sigue: 40 mg. en 1 ml.; 60 mg. en 1 ml., y 600 mg. en 10 ml. La dosis inicial promedio es de 40 a 60 mg. subcutáneamente; puede repetirse a intervalos de dos horas, la dosis intravenosa usual de 20 a 30 mg. dura entre 30 y 60 minutos.

Fosfato de anileridina N.D. Se encuentra disponible en soluciones para inyección que contienen 25 mg. en 1 ml., y 750 mg. en 30 ml. El orden de dosificación usual es de 25 a 50 mg. subcutánea o intramuscularmente esto puede repetirse después de 4 a 6 horas. La inyección intravenosa rápida de 10 mg. o más, puede causar apnea. Existe disponible clorhidrato de anileridina N.F. en tabletas de 25 mg. La dosis usual es de una tableta cuatro veces al día, aunque ocasionalmente pueden emplearse dosis mayores o más frecuentes.

Clorhidrato de dextropropaxifeno U.S.P. Se presenta en cápsu-



las de 32 y 65 mg., para empleo por vía bucal. La dosificación usual es de 32 a 65 mg., tres o cuatro veces al día.

Tartrato de levorfan N.F. Se encuentra disponible en -- soluciones que contienen 2 mg. en 1 ml., o 20 mg. en 10 ml. -- También en forma de tabletas que contienen 2 mg. La dosis -- usual es de 2 a 3 mg. subcutánea o bucalmente.

Clorhidrato de meperidina U.S.P. Se encuentra en las siguientes soluciones para inyecciones: 25 mg. en 0.5 ml.; 50,75 o 100 mg. en 1 ml.; 75 mg. en 1.5 ml.; 100 mg. en 2 ml.; 1.5 gr. en 10 ml.; y 2 gr. en 20 ml.

La meperidina se encuentra también en tabletas de 50 o 100 mg., en un elixir que contiene 10 mg. por ml., y en forma de polvo. El orden de dosis usual es de 50 a 100 mg., -- intramuscular o bucalmente.

Clorhidrato de metadona U.S.P. La mezcla racémica es oficial. El clorhidrato de metadona se presenta en soluciones de 10 mg. en 1 ml., y 200 mg. en 20 ml. También existen tabletas de 2.5, 5, 7.5 y 10 mg., y un jarabe que contiene 0.33 mg. por ml. El orden de dosis bucal usual es de 2.5 a 10 mg. La dosis parenteral usual es de 7.5 mg.; puede repetirse después de 4 horas. No deben darse más de 10 mg. en un mismo -- sitio, ni administrarse esta droga por vía endovenosa, debido a que es irritante.

Hidrobromuro de fenazocina N.D. Se presenta en soluciones de 2 mg. en 1 ml., y 20 mg. en 10 ml. La dosis usual es de 2 mg. intramuscularmente; puede repetirse a 4 o 6 horas.

Etanosulfonato de piminodina N.D. Se presenta en ampul-- las que contienen 20 mg. en 1 ml., y en tabletas que contienen 50 mg. La dosis subcutánea o intramuscular usual es de 10 a 20 mg. Puede repetirse a las cuatro horas. La dosis bucal es de 25 a 50 mg., repetidos a las 4 o 6 horas.

Tartreto de levolorfán. Se presenta en soluciones de 1 mg. en 1 ml. La dosificación usual para antagonismo de acción de los narcóticos es de 1 mg. intravenoso, inicialmente con una o dos dosis adicionales, si es necesario, de 0.5 mg., a intervalos de 3 minutos. Es necesario tener cuidado con sospechosos de adicción.-

Lactato de pentosecina. Se le encuentra en soluciones que contienen 30 mg., de base, en 1 ml., o 300 mg., de base en 10 ml. Estas soluciones son incompatibles con los barbitúricos. La dosis más recomendable para adulto es de 30 mg., por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa. Algunos pacientes pueden necesitar hasta 60 mg. Las dosis pueden repetirse cada 3 o 4 horas.

#### Elección de agentes

Al hacer comparación de agentes, uno debe preguntarse qué efectos están siendo comparados, por ejemplo, narcosis, hipnosis, euforia, analgesia. Se es analgesia, ¿qué componente está siendo probado, el dolor real, o la respuesta emocional al dolor? Y por supuesto el dolor mismo es heterogéneo: se han usado muchas palabras diferentes, tratando de describir diversas cualidades del dolor.

Para la mayoría de indicaciones, después de que se han escogido dosis aproximadamente equianalgesicas, estos compuestos difieren sólo en sus velocidades de acción. "El mejor camino a seguir es el aprender las características de un pequeño número de agentes nuevos sólo cuando exista evidencia positiva de su superioridad sobre los anteriores compuestos.

## I. Salicilatos

Los salicilatos se encuentran entre los remedios más antiguos que aún ocupan un lugar importante en la terapéutica moderna. Formas que se encuentran en la naturaleza, como la salicina - (Glucósido de alcohol salicílico) y el salicilato de metilo - pueden encontrarse en las hojas, cortezas y frutos de muchos árboles y plantas, especialmente el sauce (género *Salix*), y de los que se encuentran más de 70 clases en Estados Unidos.

## Origen y propiedades físicas y químicas

El ácido salicílico forma cristales blancos, usualmente en agujas finas o como un polvo cristalino blanco y esponjoso. Tiene un sabor dulzón, seguido por un amargo y es inodoro, se disuelve una parte en 460 porciones de agua, pero es mucho más soluble en solventes orgánicos. Es un ácido orgánico fuerte ( $P^K$  del grupo carboxilo 3.0). El ácido salicílico queda unido fuertemente a los iones cúbicos, férricos y de aluminio, pero no a muchos otros metales.

El salicilato de sodio, la sal más ampliamente usada, forma microcristales blancos. Es incoloro e inodoro, y tiene un sabor salino. Es muy soluble en agua y en glicerol y etanol. Las sales de potasio, amonio estroncio y colina, también se encuentran disponibles como medicamentos.

## Ácido acetilsalicílico (aspirina)

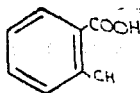
Forma cristales blancos, es estable en el aire seco pero se hidroliza gradualmente en el húmedo ácido salicílico y acético.

La aspirina es estable en alcoholen, glicerol y otros solventes orgánicos, y se han preparado varios elixires que

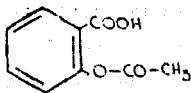
son adecuados para empleo hospitalario de tiempo corto. También se encuentran disponibles sales de aluminio y de calcio. Las sales alcalinas son difícil de preparar en una forma farmacéuticamente útil, pero hay tabletas amortiguadoras que en agua forman rápidamente sales solubles.

#### Salicilato de metilo

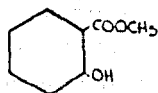
El salicilato de metilo o aceite de gualteria, es un líquido incoloro o ligeramente amarillento, con el olor y sabor característico de la gualteria. Es ligeramente soluble en agua y también en la mayor parte de los solventes orgánicos. Es algo susceptible a hidrolizarse en soluciones básicas, pero no se descompone tan fácilmente como la aspirina.



ACIDO  
SALICILICO



ACIDO ACETIL  
SALICILICO



SALICILATO DE METILO

#### Efectos sobre los sistemas orgánicos o función fisiológica

Acción antipirética: Una acción de los salicilatos es la de antipiresis, o reducción de una temperatura corporal elevada. A las dosis terapéuticas, los drogas usualmente no tienen efecto sobre la temperatura corporal normal y sólo afectan al paciente con fiebre. Se cree que esta acción es mediada centralmente a través del hipotálamo. En contraste, en dosis tóxicas, los salicilatos actúan como agentes irritantes, probablemente por una acción metabólica periférica.

En las personas normales la temperatura corporal se mantiene dentro de límites estrechos, gracias a un balance entre los mecanismos productores de calor y los disipadores del mismo.

La fiebre puede deberse a numerosos casos, como condiciones inflamatorias, incluyendo infecciones neoplasias, lesiones del sistema nervioso central en la vecindad del tercer ventrículo, cápsula interna, bulbo raquídeo o parte superior de la médula espinal o deshidratación, particularmente, en niños. Durante la fiebre opera el mismo mecanismo regulador de la temperatura como en la salud, pero evidentemente el nivel de regulación se encuentra más alto. Durante la fase de iniciación de la fiebre, la reacción es similar a la que ocurre durante el enfriamiento. Se provoca actividad muscular adicional y puede presentarse calosfrío. Al mismo tiempo los pequeños vasos y capilares de la piel pueden palidecer y la sudación se reduce algunas veces al mínimo.

En la fiebre usual, asociada con enfermedad infecciosa, hay producción aumentada de calor, debido a un aumento en los procesos oxidativos en los tejidos, y una disipación deficiente del calor.

Las drogas antipiréticas producen una caída de la temperatura corporal elevada, mediante una pérdida aumentada de calor. La acción es inespecífica desde el punto de vista que no está relacionada con la eliminación de la infección o de la causa subyacente, y por tanto, la definición de antipirético no se aplica ordinariamente a los agentes quimioterapéuticos. Las drogas antipiréticas parecen ejercer poco efecto sobre la producción de calor en dosis terapéuticas. Su principal acción parece ser una dilatación marcada de los pequeños vasos de la piel.

La vascularización de la piel es especialmente importante en el hombre y desarrolla una parte conspicua en la termorregulación.

#### Acción analgésica

Muchos farmacólogos han sostenido que la capacidad de los salicilatos para aliviar la sensación de dolor es mediada centralmente, en gran parte debido a que la coordinación antipirética y analgésica se encuentra en las mismas áreas del hipotálamo. En contraste otros investigadores que creen que la acción es periférica y muy diferente de la de los analgésicos narcóticos que actúan centralmente, como la morfina.

Es difícil obtener pruebas inequívocas del efecto analgésico de los salicilatos, tanto en animales como en seres humanos normales. Un criterio útil para la evaluación de una droga analgésica es su capacidad de frenar la influencia de estímulos nocivos, sean por acción directa en los nervios aferentes y sus terminaciones, o por acción en el sistema nervioso central, y en consecuencia, posiblemente, cambiando la actitud, estado de ánimo o estado de alerta del sujeto con dolor.

#### Depresión del sistema nervioso central

Experimentos limitados en cantidad sugieren que los salicilatos tienen una ligera acción tranquilizante. En algunos experimentos en humanos se ha demostrado que la aspirina tiene cierta eficacia en el alivio de la depresión, según se mide en escalas psicológicas específicas para el talante. Hay dudas de que este efecto sobrepase el de un placebo; sin embargo, en lo que se pudo averiguar, la mezcla de aspirina y cafeína fue la más efectiva. Se ha demostrado también que las preparaciones de aspirina disminuyen el nivel de energía

interrupción del EEG registrado en la región occipital, y se dice que ésta guarda correlación con la disminución del temor y la depresión.

#### Apurato respiratorio

La dosis media analgésica del ácido acetilsalicílico (0.3g.) no tiene efecto en la respiración; sin embargo, dosis mayores de aspirina u otros salicilatos aumentan la frecuencia y la profundidad de la respiración. Esto se debe, en parte, a un efecto estimulante directo del medicamento, aunque se ha pensado que la estimulación periférica del metabolismo y sobreproducción del calor pueden tener influencia en este efecto. No obstante, estudios experimentales en conejos y perros muestran que, aunque la administración intravenosa de salicilatos sódicos causa hiperventilación, dosis mucho más pequeñas por vía cisternal o aplicadas en el ventrículo lateral causan el mismo efecto sin tener acción en la producción de bióxido de carbono. En el gato, los salicilatos estimulan tanto el centro respiratorio como los quimiorreceptores sinu-aórticos.

En la mayoría de los casos de envenenamiento por salicilatos la respiración es profunda y puede haber frecuencia respiratoria hasta de 38/min.

#### Hígado

Muy raras veces aparecen alteraciones en las características morfológicas hepáticas en el hombre, aun después de grandes dosis de salicilatos. Por otra parte, se han descrito anomalías hepáticas de grado diverso en varios casos de intoxicación por salicilatos.

Se ha producido, experimentalmente, degeneración grasa del hígado en conejos, con salicilato de sodio. Aparece daño hepático definido en ratas que han recibido dosis de 400 mg. de salicilato de sodio por Kilogramo de peso al día; pero en perros, 300 mg. por Kilogramo de peso no son suficientes para producir retención significativa de bromosulfaleína. Recientemente se ha descrito, en niños, inflamación y degeneración grasa del hígado, producidas por envenenamiento con salicilato de metilo.

#### Sangre

Existen informes que muestran de que dosis altas de salicilatos pueden producir hipoprotrombinemia. Se demostró que la ingestión de 85 mg./g., durante seis días, aumentaba el tiempo de protrombinemia en 8 de 10 sujetos humanos, pero no hubo efecto sobre el tiempo de sangrado, cuenta plaquetaria o consumo de protrombina.

#### Riñones

En los riñones de pacientes reumáticos y pacientes neurales que ingieren dosis considerables de salicilatos, a veces se encuentran signos considerables de irritación, con albuminuria ligera ocasional, algunos leucocitos y cilindros en la orina. Esta respuesta alcanza un máximo en 2 o 3 días, después se normaliza. Entre semanas y días se produce un período refractario. Dicho efecto no parece debido al aumento de la excreción de ácido úrico y probablemente no tiene importancia clínica, pero puede dar origen a errores de diagnóstico.



## Fenómenos inmunológicos

Los reacciones inmunológicas pueden verse alteradas por los salicilatos. Debido a los efectos favorables de los salicilatos en la fiebre reumática, muchos investigadores se han interesado en las alteraciones inmunológicas. Una solución saturada de salicilatos de sodio neutraliza a la toxina diftérica sin destruir su capacidad antitoxinógena. Esta acción puede deberse a desnaturalización de proteínas, un efecto conocido de altas concentraciones de salicilatos.

El salicilato de sodio administrado a madres embarazadas, a dosis de 8 a 10 g. por día, durante 20 semanas, fue incapaz de prevenir el desarrollo de eritroblastosis fetal. Los salicilatos suprimen la formación de anticuerpos para los antígenos tetodocos H y O en pacientes con fiebre reumática, infectados con vacuna, tifoidea.

La administración bucal de salicilatos disminuye la frecuencia de muertes debida a choque anafiláctico, producido en los conejos por la inyección de albúmina de huevo. El mecanismo de acción no es antihistamínico ni parece estar relacionado con efectos farmacológicos característicos, como la antipirexia.

## Piel

Se produce fácilmente irritación de la piel con ácido salicílico libre y con salicilato de metilo. La aplicación tónica de ácido salicílico produce una destrucción lenta e indolora del epitelio. Puede usarse para quitar callos y verrugas. Aunque tiene alguna acción directa contra ciertos hongos, es más probable que su eficacia se deba, principalmente a que este medicamento tiene acción desecolítica.

## I. Aparato Gastro Intestinal

El mecanismo por el cual los salicilatos causan irritación gástrica y sangrado es importante porque también está relacionado con el de otros medicamentos y aun, con la patogenia de la úlcera péptica.

Ordinariamente la mucosa gástrica es una barrera impermeable que no es dañada por el ácido, las enzimas y los medicamentos irritantes, para que los hidroxidaciones ácidos entren y dañen a la mucosa, la concentración de ácido clorhídrico debe ser 3 veces mayor que la que tiene en la secreción gástrica no diluida.

Sin embargo, si se encuentran tanto el ácido como la aspirina, ésta existirá en parte en forma de ácido libre lino soluble y será absorbida. Cuando son absorbidos los salicilatos, ellos dañan a las células de las mucosas y rompen las uniones apretadas entre ellos. El ácido, así como el salicilato, puede dañar entonces a los tejidos subyacentes y las células epiteliales, los eritrocitos, las proteínas plasmáticas y los iones entran al contenido gástrico.

Sangrado gastrointestinal.- No solo ocurren efectos colaterales indicativos de irritación gástrica, sino que la magnitud del sangrado oculto en el aparato digestivo aumenta después de la administración de salicilatos. La pérdida de sangre se mide marcando los globulos rojos del individuo y registrando la radioactividad recuperada en las heces después de administrar el medicamento.

### Vías de administración

En circunstancias ordinarias la absorción de los salicilatos en el sistema gastrointestinal es tan rápida que neces-

veces hay necesidad de administración parental; sin embargo - hay prueba convincente de que el alivio proporcionado por los salicilatos, particularmente en la fiebre reumática, es proporcional al nivel plasmático, y debido a irritación gastro-intestinal puede ser difícil dar salicilatos bucalmente a una velocidad suficiente para alcanzar altos niveles plasmáticos en menos de dos días. Por esta razón, algunos autores han preconizado la administración intravenosa del salicilato de sodio. No hay duda de que por esta vía se obtienen rápidamente altos niveles plasmáticos, pero los peligros acompañados con la administración de grandes dosis de salicilato por esta vía, son considerados ordinariamente como superiores a las ventajas.

Pueden darse salicilatos por el recto en dosis hasta de 3 a 6 gramos, 3 o 4 veces al día disolviendo cada dosis en -- 120 ml. de agua, (30-50 mg/Kg/día) las dosis para niños son -- proporcionalmente más pequeñas. Un dato reciente subraya que los supositorios rectales en los perros pueden producir irritación de la mucosa, que va desde la hiperemia hasta la ulceración y perforación también en el hombre.

#### Absorción

Los salicilatos se encuentran entre las drogas más rápidamente absorbidas por la mayor parte de las vías de administración.

Después de la administración cutánea ocurre fácilmente la absorción del ácido libre, sales y éteres de salicilatos. El salicilato de metilo, que se aplica frecuentemente por la piel por frotación, es absorbido tan rápidamente que puede rastreadarse y descubrirse en orina en menos de 15 minutos. La absorción puede aumentarse disolviendo el éster en alcohol, -

en petroleto líquido o en la anilina anhidra. Humanos normales, a quienes se aplica localmente 0.2 gramos de salicilato de metilo, excretan aproximadamente un cuarto de salicilato por la orina. En niños se ha informado envenenamiento consecutivo a la aplicación de ungüentos de salicilato a un área grande de la piel.

La absorción bucal de salicilato de sodio es relativamente lenta. Estudios cuidadosos en el hombre han mostrado que cuando se coloca aspirina en la boca, la absorción es omitida si se previene de no desglutir su saliva. En tales experimentos se ha recuperado totalmente la aspirina en la saliva y en los lavados bucales.

La administración de alguna sal alcalina ejerce un efecto adicional por la modificación de la solubilidad de la preparación de salicilato.

#### Excreción

El salicilato administrado es excretado primariamente en la orina. Del 80 al 95 por ciento de la dosis administrada es excretado en pacientes humanos en forma de compuestos que contienen un grupo salicilo. La velocidad de excreción durante el primer día puede reducirse hasta en un 15 por ciento en la fiebre reumática, así como en otras alteraciones patológicas, incluyendo nefritis, tuberculosis y alcoholismo.

#### Tolerancia

Probablemente no ocurre tolerancia a los salicilatos, -- aunque algunos pacientes pueden verse bajo tratamiento casi constante durante largo tiempo. Ocasionalmente la dosis de salicilato requerida para controlar el dolor lleva a ser algo mayor, pero este aumento puede coincidir con el progreso de la enfermedad.

## Idiosincrasia

Puede desarrollarse idiosincrasia, usualmente manifestada como broncoconstricción, urticaria, edema angioneurótico o choque anafiláctico, a partir de la administración de cantidades relativamente pequeñas de salicilatos.

## Preparaciones y dosis

Acido acetilsalicílico U.S.P., B.P. (aspirina). Se usa como tabletas comprimidas o cápsulas de 0.3 a 0.6 gr., que es la dosis para adultos. Se dispone comúnmente de tabletas que contienen 0.3 gr. de aspirina más una base efervescente. --- Tabletetas de aspirina, que parecen dulces y que contienen -- 80 mg. por tableta, se encuentran disponibles para niños, pero tienen peligros obvios. También hay supositorios hasta de 0.9 gr.

Salicilato de sodio U.S.P. Puede obtenerse como tabletas de 0.3 a 0.6 gr., o en solución estéril para inyección. La dosis promedio de salicilato de sodio es de 1 gr.

Acido salicílico U.S.P., B.P. Es usado muy comúnmente en forma de ungüento en el tratamiento de eidermofitosis.

Salicilato de metilo U.S.P., B.P. (aceite de gualteria). Sólo para uso externo.

Se encuentra disponible un gran número de preparaciones de salicilatos para uso como compuestos analgésicos, antineurálgicos y antirreumáticos en combinación con otros analgésicos débiles tales como salicilamida, acetaminofén y acetofenetidina, con codeína y narcóticos débiles, relacionados con ella; varios anestésicos y ácido p-aminobenzoico, y otros diversos compuestos como esteroides, cafeína, homatrina, ácido ascórbico, tiamina, menadiona, ácido succínico, colchicina y glucuronolactona.

## Toxicidad

A pesar de su toxicidad relativamente baja, las diversas formas de salicilatos son causantes de más envenenamientos -- mortales en forma accidental que cualquier otra substancia, -- excepto los barbitúricos, el alcohol y el monóxido de carbono y ocupan un lugar importante como causa de suicidio por envenenamiento. La dosis única mortal en el hombre no es conocida con precisión. La dosis mortal usual de salicilatos en adultos, con excepción de las personas hipersensibles a la droga, se calcula que está alrededor de 20 a 30 gr. Pero algunos pacientes han sobrevivido a 130 gr. de aspirina. En general, -- dosis por encima de 150 a 200 mg. por kilogramo de peso producirán toxicidad. Han ocurrido defunciones por la aplicación tónica de soluciones antimicóticas de ácido salicílico.

## Salicilismo

Quando la dosis terapéutica de salicilato es alta, como en la fiebre reumática y en la gota, con frecuencia ocurre una serie de reacciones llamadas salicilismo. Estos síntomas, que pueden manifestarse sólo a niveles plasmáticos en exceso de 25 Mg/100 ml., consisten de náusea y vómito, tinnitus, -- ardora, dolor agudo de cabeza, torpeza y confusión mentales, pulso acelerado y respiración aumentada. Este trastorno, que recuerda al cinchonismo, puede causar molestias, pero los efectos usualmente no son peligrosos y desaparecen rápidamente -- cuando se discontinúa la droga.

## Sangrado gastro intestinal

Existe un gran número de informes que aseguran que en el hombre puede ocurrir una hemorragia aguda después de ingestión de aspirina.

En un 70 por ciento de sujetos normales que ingerieron aspirina, en pequeñas dosis, se encontró aumento en los niveles de sangre en las heces fecales. Después de la ingestión diaria de varias tabletas de aspirina, el promedio de pérdida sanguínea por las heces fue de 4 a 5 ml. diarios, en lugar de 0.5 ml. en sujetos testigo. Es posible hallar que en un 10 por ciento de los pacientes, tal pérdida puede ser superior a 10 ml. diarios, y algunas veces ha llegado a ser de 60 ml. por día.

#### Efectos durante el embarazo

Los salicilatos pasan la barrera placentaria y se les encuentra en la sangre del cordón umbilical. No hay informes sobre daño fetal en seres humanos, únicamente de un solo caso de aborto después de un intento de suicidio con aspirina. Sin embargo, se han visto hemorragias en el infante recién nacido. En animales, dosis muy grandes pueden afectar al feto. Ratas en el noveno o undécimo día del embarazo presentaron resorción fetal a dosis de 60 a 150 mg./Kg. de salicilato, y muchos de los fetos presentaron también efectos teratogénicos como craneorrecquisis, hendiduras faciales e irregularidades de las vértebras y costillas.

#### Usos terapéuticos

**Analgésico:** Es el uso principal que se le ha dado a los salicilatos. Este medicamento se utiliza principalmente en dolores de poca intensidad. El dolor intenso, poco se alivia con salicilatos. Por otra parte, el dolor articular de la fiebre reumática desaparece impresionantemente.

**Dolor acompañante de la inflamación:** Este también se trata extensamente con salicilatos. Una importante aplicación es

la artritis reumatoide. La aspirina a dosis baja, quizá de --  
2.6 gr. al día, produce solamente alivio al dolor; a una do-  
sis alta (de más de 5 gr. al día) produce cambios objetivos,  
tales como modificación del tamaño de la articulación, fuerza  
de tales etcetera. El salicilato de sodio es igualmente efec-  
tivo para aliviar la inflamación y es probablemente el fárma-  
co preferido, ya que su toxicidad gastrointestinal es menor -  
que con la aspirina. Fiebre reumática aguda: Las dosis gran-  
des de salicilatos no sólo son de valor en la terapéutica ---  
sintomática de la enfermedad, sino que también pueden afectar  
la deformidad valvular progresiva que con frecuencia se aso-  
cia con la continuación y/o recurrencia del proceso reumático.

Antipiresis: Desde hace tiempo se conoce la antipiresis-  
como una acción no específica de los salicilatos, por ello se  
les ha usado con tal fin. Los pacientes febriles suelen encon-  
trarse inquietos e incómodos y no hay razón para creer que la  
administración prudente de antipiréticos, a tales pacientes,  
no sea deseable. Obviamente si hay quimioterápicos disponi-  
bles específicos, serán los que se usen; pero los salicilatos  
no han dejado de ser una ayuda útil en los tratamientos.

Gota: La administración de grandes dosis de salicilatos  
no sólo puede aliviar los síntomas de la artritis gótica, ---  
sino que estas drogas también afectan al proceso patológico -  
subyacente al aumentar la excreción renal de urato de sodio -  
(uricouria). En un estudio comparativo se observó que la ---  
administración de salicilatos producía niveles séricos de áci-  
do úrico bajos, aún más bajos que con la administración de --  
medicamentos específicos (probenecid). Sin embargo, las dosis  
úricosúricas en adultos consisten en 5 gr. o más de aspirina-  
osalicilato de sodio, lo cual suele producir salicilismo.



Dosis más bajas de hecho pueden aminorar los síntomas gotosos. Por tanto, es muy raro que se prescriben salicilatos para la gota.

**Piel:** Los salicilatos se emplean también a dosis altas - en lugar de, o asociados con, esteroides en el tratamiento de varias dermatosis atónicas o de dermatosis de contacto. Tales alteraciones, aun en el caso que responden inicialmente, con frecuencia se vuelven refractarias en unos meses.

## 2. No salicilatos

Durante la última década del siglo pasado fueron sintetizadas varias drogas e introducidas a la terapéutica por su acción antiirréctica. Muchos cuantos de estos compuestos están todavía en uso, y en algunos casos las modificaciones estructurales de los primeros compuestos han llevado al desarrollo de drogas más útiles. Muchas de ellas tienen gran interés como analgésicos no narcóticos. Además de los salicilatos, la acetofenetidina y el acetaminofén poseen considerable importancia..

### Acetofenetidina y acetaminofén

Estos fármacos son derivados de la anilina y forman el grupo de los alquiltranes antiirrécticos y analgésicos. Los dos fármacos los trataré juntos, pues de no ser nimias que diferencias en el metabolismo y apreciables diferencias en su toxicidad, sus acciones terapéuticas son casi idénticas.

### Propiedades físicas y químicas

La acetofenetidina (fenacetina) forma cristales blancos usualmente en escamas, o en polvo cristalino fino y blanco. En inodoro, tiene un sabor ligeramente amargo y es estable en el aire. Un gramo se disuelve en aproximadamente 1 300 ml. de agua, es mucho más soluble en la mayor parte de los solventes orgánicos. El acetaminofén se presenta como un polvo cristalino blanco que posee un sabor ligeramente amargo, es soluble en agua caliente y en casi todos los solventes orgánicos.

### Mecanismo de acción

La acción antiirréctica de la acetofenetidina y el aceta-

minofén puede ser central. La pérdida de calor es aumentada - por la dilatación de los vasos cutáneos y por el aumento en - la sudación. Mientras que estas drogas tienen poca influencia sobre la temperatura normal, la respuesta antipirética se pre - senta también cuando la temperatura está ligeramente elevada. Se cree que su acción primaria puede ser en el hipotálamo y en tálamo en las terminaciones centrales de los nervios que - conducen estímulos dolorosos. Se sabe que el centro antipiré - tico recibe en el hipotálamo y se ha sugerido que el centro - de acción analgésica puede estar localizado en aproximadamen - te la misma posición. Sin embargo, el efecto periférico de - estos medicamentos puede ser un mecanismo más importante que su acción central.

#### Efectos sobre sistemas orgánicos

Aparte del efecto depresor de la acetofenetidina sobre - el sistema nervioso central, una acción en la que no partici - pa el acetaminofén, estas drogas no tienen efectos importan - tes en otros sistemas orgánicos, a excepción de la sangre y quizá el riñón.

#### Vías de administración

La acetofenetidina y el acetaminofén se administran bu - calmente. En circunstancias ordinarias no hay razón para nin - gún otro método de administración.

#### Absorción, distribución y destino

Ambos se absorben rápidamente por vía bucal a pesar de - su limitada solubilidad en agua. El metabolismo, la distribu - ción y la excreción de este grupo ha recibido un cuidadoso - estudio.

La acetofenetidina alcanza concentraciones máximas en el plasma a la primera y segunda hora, a las cinco horas casi todo el medicamento ha salido del plasma. Un 99% de medicamento se destila rápidamente para convertirse en acetaminofén y las concentraciones plasmáticas de este metabolito persisten, en contraste con las del fármaco original. Sin embargo, la acetofenetidina es un fármaco activo por sí mismo, probablemente superior en potencia al acetaminofén.

Después de la administración bucal de acetaminofén, las concentraciones plasmáticas de este medicamento alcanzarán su máximo, lo más común en los 30 minutos siguientes. Este se recupera en orina, principalmente en forma de glucurónido (50%), de sulfato (4%) y de conjugados mercapturato.

#### Preparaciones y dosis

Acetofenetidina U.S.P., B.P. (Concoctina). Se presenta en polvo. La dosis que se emplea más comúnmente es de 0.3 gr.

Acetaminofén N.F. (N-Acetil-p-Aminofenol). Se presenta en tabletas de 0.3 gr., en varios alíxios.

#### Toxicidad

Sangre: La manifestación más frecuente de la toxicidad aguda de grandes dosis, muy notable con la acetanilida, es la cianosis, que se debe a la formación de metahemoglobina. Después de la administración crónica de las drogas al hombre, es improbable la acumulación de metahemoglobina debido a la fácil desaparición del sistema del elemento alterado. Así que pronto se alcanza un máximo, probablemente cercano al nivel de 1 gr. por 100 ml., correspondiente al 7 por ciento de la hemoglobina total, ya que la toxicidad de la droga rara vez lleva a una concentración letal de metahemoglobina. Se cree

cue la formación de metahemoglobina constituyen sólo una característica menor de la toxicidad de estas drogas.

Riñón: Aunque sólo algunas veces se pensó en la aparición de problemas renales durante los primeros 60 años de uso de la acetofenetidina, algunos investigadores clínicos notificaron, en 1953, que muchas personas con enfermedad renal crónica habían estado consumiendo grandes dosis de mezcla analgésica por muchos años. Pronto surgieron informes respecto al abuso de analgésicos con una frecuencia de aparición aumentada de nefritis intersticial, lesión tubular y necrosis papilar renal.

Esta toxicidad ha sido denominada "nefritis por fenacetina". Pero la prueba que liga específicamente a las respuestas con la acetofenetidina no es concluyente. Existe una pequeña controversia en la cual el síndrome es relacionado con abuso de analgésicos.

Son utilizados sobre todo en niños por su baja toxicidad y buen efecto antipirético.

#### Usos terapéuticos

Estas drogas son agentes antipiréticos en estados febriles. Como los salicilatos, su uso principal actual es para el alivio de dolores y dolorimientos ordinarios. Son de los más eficaces en dolor de intensidad moderada, como en el dolor de cabeza, el de la osteoartritis y el de la dismenorrea, son útiles en pacientes que no toleran los salicilatos. Su poder analgésico es más bajo que el del Ac. acetilsalicílico.

#### Aminopirina y dimirona

La aminopirina fue la primera pirazolona usada como antipirético y analgésico. Un derivado muy semejante, la aminopi-

rina, es mucho más potente y ha desplazado con mucho a la antipirina de su uso en la práctica.

Origen y química.

La aminopirina se presenta en polvo blanco cristalino. Es inodoro y estable en el aire, pero se altera por acción de la luz.

2. La aminopirina y el sulfato de ella son alérgicos más notables que la antipirina.

Son derivados de la pirazolona y su fórmula es  $-\text{CH}_3-\text{CH}_3-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

Mecanismo de acción.

El mecanismo de la acción analgésica de la antipirina y de la aminopirina es obscuro, pero probablemente; al de otras drogas analgésicas que ya traté.

Vías de administración.

Ordinariamente, estas drogas se dan por vía bucal. En Europa se ha usado parenteralmente una mezcla de aminopirina y una droga relacionada, la fenilbutazona. La dipirone también puede ser administrada de por vía parenteral.

Absorción, distribución y destino.

La aminopirina es absorbida rápida y completamente cuando se da por vía bucal, y puede ser localizada en la orina dentro de los 30 minutos siguientes a su administración.

Cuando se da aminopirina, al hombre, casi toda es alterada en el cuerpo. Los niveles plasmáticos disminuyen a la velocidad de 10 a 30 por ciento por hora. La mayor parte de la droga es desmetilada a 4-aminoantipirina, un analgésico activo que es luego acetilado para formar un producto inactivo y excretado.

La aminopirina tiene un principio de acción más lento, pero una duración de acción más larga que la antipirina, que puede ser explicado en parte porque ocurre la desmetilación a un metabolito intermedio analgésico.

#### Preparaciones y dosis.

Aminopirina (piramidón). Se presenta en tabletas de 0.3 gr. la dosis usual es de 0.3 a 0.6 gr.

Dáctilona. Dosis de 0.5 a 1 gr., con un máximo de 3 gr. al día.

#### Toxicidad.

Puede ocurrir agranulocitosis después de la administración de aminopirina en pacientes que han recibido la droga a grandes dosis por un periodo largo, pero rara vez puede ocurrir precipitación en sujetos sensibles, después de una dosis única. Es necesario suspender la droga inmediatamente que aparezcan alteraciones en la cuenta de leucocitos o en la diferencial. Se caracteriza por una disminución significativa en la cuenta de neutrofilos, sin una disminución marcada de eritrocitos y hemoglobina. Con frecuencia principia con lesiones locales en la boca, ulceraciones de las membranas mucosas e irritación de la garganta.

La retohemoglobinemia no es un efecto colateral característico de estas drogas, en contraste con la toxicidad de la acetofenetidina.

Aparecen erupciones cutáneas en personas susceptibles después de la administración de dosis de aminopirina. La erupción consiste en manchas violetadas redondas y eritematosas, usualmente alrededor de la boca, nariz y genitales. La erupción puede desaparecer dejando manchas.

#### Uso terapéuticos.

La aminopirina y la diirona se han usado para muchos de los mismos síntomas y condiciones que los salicilatos, la acetofenetidina y el acetaminofén. La aminopirina da excelente alivio como una droga antiinflamatoria en la fiebre reumática, en donde puede salvar vidas si otras drogas son ineficaces.

#### Fenilbutazona.

Hace unos cuantos años apareció una preparación de aminopirina con fenilbutazona para solubilizarla.

La fenilbutazona se ha empleado hasta un grado considerable en la gota aguda, artritis reumatoide y otras enfermedades en donde produce una acción prolongada.

#### Origen y propiedades químicas.

Esta droga está químicamente relacionada con la antipirina y la aminopirina (figura 9), es un polvo blanco con sabor moderadamente amargo, soluble en alcohol y ligeramente soluble con agua. Es estable en la temperatura ambiente en ausencia de humedad. La sal sódica con siete en cristales blancos, muy soluble en agua y forma una solución ligeramente alcalina.

#### Vías de administración.

Generalmente la fenilbutazona se da por vía bucal. Hecho administrado intramuscularmente, pero hay dolor en el sitio de inyección.

Después de la administración intravenosa frecuentemente ocurre tromboflebitis de las venas.



### Absorción, distribución y destino.

Le comparación de los niveles plasmáticos que siguen a la administración bucal e intramuscular indican que la fenilbutazona se absorbe completamente en el aparato gastrointestinal.

La fenilbutazona se une en gran proporción a los constituyentes no difusibles del plasma.

### Preparaciones y dosis.

La fenilbutazona se presenta en tabletas de 100mg. Usualmente es administrada por vía bucal a una dosis inicial de 300 a 600 mg. diariamente, dividida en tres o cuatro dosis - y administrada con leche o en las comidas para disminuir la intolerancia gástrica.

Esta dosis puede darse durante una semana y si se observa mejoría se reduce la dosis hasta 100 o 200 mg. por día.

### Toxicidad.

Los efectos tóxicos serios más comunes que existen después de la administración de la fenilbutazona son cambios sanguíneos. El efecto más serio es una agranulocitosis, que puede aparecer a cualquier tiempo después de haber iniciado la administración de la droga.

### Usos terapéuticos.

En general se encuentra que la droga es poco eficaz en la gota aguda, la artritis reumatoide y la osteoartritis.

Da buen resultado como analgésico antipirético y antiinflamatorio.

La fenilbutazona debe usarse sólo cuando han fallado otros fármacos, como los salicilatos, y solo después de considerar si -- los riesgos son menores que las ventajas. Cuando se han administrado dosis de 400 a 600 mg. de fenilbutazona diarios durante 7 días y no se advierte mejoría, debe suspenderse el fármaco.

( Bibl. 2,3,4 y 8 )

de la anestesia local.

En el momento de la anestesia local, el paciente debe estar en posición supina, con la cabeza elevada y el cuello extendido. Se debe administrar el medicamento por vía intravenosa, en dosis de 1 a 2 mg/kg de peso corporal. El tiempo de inicio de la anestesia es de 1 a 2 minutos. La duración de la anestesia es de 1 a 2 horas. El efecto secundario más común es la hipotensión.

La anestesia local se administra por vía intravenosa, en dosis de 1 a 2 mg/kg de peso corporal. El tiempo de inicio de la anestesia es de 1 a 2 minutos. La duración de la anestesia es de 1 a 2 horas. El efecto secundario más común es la hipotensión.

La anestesia local se administra por vía intravenosa, en dosis de 1 a 2 mg/kg de peso corporal. El tiempo de inicio de la anestesia es de 1 a 2 minutos. La duración de la anestesia es de 1 a 2 horas. El efecto secundario más común es la hipotensión.

### III ANESTESICOS LOCALES.

Los anestésicos locales se utilizan para la anestesia de una parte específica del cuerpo. Se administran por vía tópica o por vía intravenosa. Los efectos secundarios más comunes son la hipotensión y la bradicardia.

Los anestésicos locales se utilizan para la anestesia de una parte específica del cuerpo. Se administran por vía tópica o por vía intravenosa. Los efectos secundarios más comunes son la hipotensión y la bradicardia.

Los anestésicos locales se utilizan para la anestesia de una parte específica del cuerpo. Se administran por vía tópica o por vía intravenosa. Los efectos secundarios más comunes son la hipotensión y la bradicardia.

Los anestésicos locales se utilizan para la anestesia de una parte específica del cuerpo. Se administran por vía tópica o por vía intravenosa. Los efectos secundarios más comunes son la hipotensión y la bradicardia.

## ANESTÉSICOS LOCALES

### Estructura química

Con excepción de la cocaína, el clásico anestésico local elaborado a partir de las hojas de una planta de América del sur, todos los anestésicos generalmente empleados en Odontología -- son productos sintéticos. Desde el punto de vista químico, -- estos anestésicos locales sintéticos pueden clasificarse en -- dos grandes grupos (ver el cuadro siguiente):

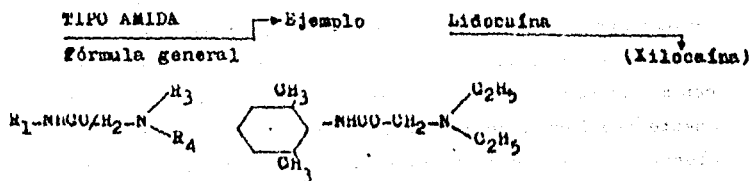
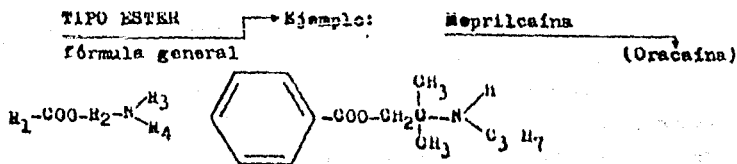
1. Anestésicos que contienen un enlace éster.
2. Anestésicos que contienen un enlace amida.

Esta diferencia en la estructura química produce importantes diferencias farmacológicas entre los dos grupos, especialmente en lo que se refiere a metabolismo, duración de acción y efectos secundarios.

El grupo éster puede sufrir una subdivisión ulterior de orden químico, o sea, del ácido aromático que está formado -- por  $R_1$  (como se puede observar en el cuadro de abajo), y su -- grupo carboxilo unido a él. En los anestésicos locales de -- mayor uso, este ácido puede ser ácido benzoico, el ácido -- p-aminobenzoico o bien el ácido m-aminobenzoico. A estas dife -- rencias químicas corresponden también ciertas diferencias far -- macológicas que se manifestarán sobre todo en algunos efectos secundarios. Asimismo, se puede modificar la porción alcohó -- lica de la molécula introduciendo un grupo amino terciario; -- este cambio origina diferencias en la potencia y duración de -- la acción de los anestésicos locales de tipo éster. Así, por -- ejemplo, en la tetracaína (pontocaína) la simple substitución, -- en el ácido p-aminobenzoico, del grupo p-amino por un radical -- butilo, alarga de manera extraordinaria la duración de acción -- y la potencia de dicho anestésico.

El grupo amida es algo menos eterogéneo, desde el punto de vista químico, que el grupo éster. En este grupo,  $R_1$  - - corresponde generalmente al hidrocarburo aromático xileno, o puede estar unido al grupo amino xilidina; en este último caso el grupo se conoce con el nombre de xilidinas. En la prilocaína (citanest), anestésico de fabricación muy reciente, el tolueno o toluidina substituyen al xilino o a la xilidina, también puede haber diferencias en la porción substituida -- del ácido aminoacético del grupo amida, que conducen a diferencias en el metabolismo y en la duración de la acción de -

Si consideramos la estructura química de estos compuestos, desde otro ángulo, vemos que todos son aminas débilmente básicas siendo, por lo tanto, poco solubles en agua. Este -- defecto puede corregirse mediante la formación del clorhidrato. La solución así obtenida presenta una reacción ligeramente ácida, pero permite la inyección de soluciones mucho -- más concentradas del anestésico. Por otra parte, en las pomadas se utiliza la base libre, puesto que sus propiedades lipófilas permiten hacer preparados concentrados.



**Absorción:** Los anestésicos locales en solución, como el clorhidrato, casi no penetran por la piel intacta. Las pequeñas cantidades de anestésicos que podrían derramarse por las manos del dentista, durante su manejo, no representan ningún peligro en cuanto a toxicidad general, aunque pueden provocar un estado alérgico. La forma básica libre, presente en las pomadas, se absorbe más fácilmente, pero la cantidad absorbida es tan pequeña que no suele ser peligrosa. Por el contrario, el anestésico tópico aplicado localmente sobre la mucosa de la orofaringe se absorbe rápidamente, apareciendo cantidades importantes en la circulación sanguínea y es peligroso porque puede sensibilizar al sujeto. En algunos casos esta concentración se acerca a la que se obtiene en la administración intravenosa de la misma cantidad del compuesto. Por tanto, se recomienda limitar la administración tópica de anestésico a cantidades mínimas y sólo sobre la superficie más indispensable. En estas condiciones las reacciones tóxicas son muy raras, pero la aplicación tóxica imprudente, especialmente de preparados para pulverización cuyas cantidades pulverizantes son difíciles de controlar, pueden originar manifestaciones tóxicas.

La penetración del anestésico local en los tejidos en general, y en la fibra nerviosa en particular, se debe en gran parte a la forma de base libre del compuesto. Cuando se inyecta la forma clorhidrato, esta libera la base libre al ser neutralizada por los amortiguadores tisulares. Como suele ocurrir en muchas otras sustancias, la molécula enlazada de la forma base libre atraviesa las membranas biológicas con mayor facilidad que la forma clorhidrato, ionizada del anestésico local. En los tejidos infectados la conversión de clorhidrato, en base libre, es inmediata por la producción --

ácida de los microorganismos que llega a agotar la capacidad amortiguadora de los tejidos. Este fenómeno explica, - en parte, la disminución de la eficacia de los anestésicos que a veces se observa en algunas áreas infectadas.

Quando la solución anestésica local se deposita cerca de una fibra nerviosa o se infiltra en la proximidad de las terminaciones nerviosas sobre las que se desea que actúe, el fármaco no sólo se difunde hacia dichas áreas sino que se propaga también en otras direcciones. La corriente sanguínea de los capilares, arterias y venas adyacentes -- acelera la eliminación del anestésico que pasa por dichos vasos. Si el anestésico es de tipo éster las esterazas contenidas en la sangre ayudan también a la descomposición de estos anestésicos locales. Por esta razón se añaden a las soluciones anestésicas sustancias vasoconstrictoras, como epinefrina (adrenalina), levartenol (levophed), fenilefrina (neosinefrina y nordefrina (cobefrín) en concentraciones suficientes para producir una vasoconstricción. Al mismo tiempo estos vaso constrictores combaten la ligera acción vasodilatadora de algunos anestésicos locales. El resultado final de la vasoconstricción es, por tante, una -- disminución de la eliminación del anestésico en la proximidad de la fibra nerviosa o de las terminaciones nerviosas, con el consiguiente aumento de la intensidad y duración -- de acción del anestésico.

#### Mecanismo de acción

Como su nombre ya lo sugiere, el anestésico local -- disminuye la conducción, a lo largo del nervio, de los impulsos producidos por estímulos dolorosos. Según sea el -- tipo y tamaño de las fibras nerviosas afectadas, se obser-

... también una disminución en la conducción de otros tipos de impulsos, cuyo estudio detallado ha proporcionado mejores datos sobre su acción.

La propagación de los impulsos a lo largo del axón implica una despolarización temporal de la membrana polarizada. Utilizando técnicas adecuadas, se puede emplear el fenómeno eléctrico de potencial de acción como indicador, tanto de la ocurrencia como de la extensión de dicha despolarización.

Mediante estas técnicas se ha encontrado que los anestésicos locales ejercen distintos efectos progresivos sobre la conducción de los impulsos en las fibras nerviosas. Los cambios más importantes observados, son los siguientes: Aumento del umbral necesario para producir la excitación; disminución progresiva en la amplitud del potencial de acción y moderación de la velocidad de conducción hasta el cese total de la propagación de los impulsos.

Por supuesto, en una fibra nerviosa voluminosa estos efectos no se producen simultáneamente, ni con la misma intensidad - en todos los elementos, puesto que cantidades variables del anestésico se difunden a profundidades distintas y que los axones del nervio presentan algunas diferencias en su sensibilidad.

La interpretación de estos cambios resulta más fácil si suponemos que el anestésico local estabiliza la membrana del axón, de tal manera que la despolarización sea más difícil o completamente imposible.

Los descubrimientos más recientes sobre una posible interacción de los anestésicos locales, con los fosfolípidos - encontrados en las membranas de los nervios, aportan ciertos datos nuevos para explicar el mecanismo de este efecto.

Esta unión podría impedir el paso de los iones a través



de la membrana, elemento esencial en el fenómeno de la des-polarización.

### Metabolismo

Mientras que el anestésico local ejerce su acción farmacológica sobre la fibra nerviosa, otros tejidos del organismo actúan sobre el anestésico local para volverlo inactivo y eliminarlo del cuerpo. Estas reacciones metabólicas se realizan de manera diferente en cada uno de los dos grupos principales, o sea, el grupo éster y el grupo amida, debido a la diferencia básica de sus estructuras químicas.

Las esterazas atacan a los fármacos de tipo éster en la sangre y en el hígado, hidrolizándolos en sus componentes: ácidos benzoicos y alcohol. La velocidad de la hidrólisis depende de los componentes, siendo muy rápida con la mentilcaína (orocaína), y más lenta con la tetracaína (nartocaína). Los demás anestésicos de tipo éster quedan comprendidos entre estas dos velocidades de hidrólisis: La hidrólisis inactiva el anestésico local, y el hecho de que esto suceda en la sangre que circula por los vasos adyacentes a la fibra nerviosa, tiende a aumentar la eliminación del anestésico en la proximidad del nervio. Cuando las dosis son pequeñas o moderadas, la hidrólisis del anestésico local se efectúa en la sangre, antes de llegar al hígado; si las dosis son grandes, las esterazas hepáticas demuestran también un papel importante. Sin embargo, las enfermedades hepáticas no suelen alterar de manera notable el metabolismo de los anestésicos de tipo éster. Un porcentaje muy bajo de personas que presentan una deficiencia de la esteraza sanguínea, genéticamente determinada, metabolizan los compuestos de tipo éster más lentamente que los sujetos normales. Los productos de la

hidrólisis, formados en la sangre y en el hígado, son excretados en la orina, ya sea inalterados o después de haber sido sometidos en el hígado a procesos de oxidación y conjugación.

El metabolismo de los compuestos de tipo amida, es algo más variable y complejo. La hidrólisis del enlace amida, al contrario del enlace tipo éster, no se verifica en la sangre. No obstante, en algunos casos, la hidrólisis puede ser catalizada por una enzima en el hígado y, quizá, también en otros tejidos. Esta reacción se realiza fácilmente con la prilocaína (citanest), pero con la lidocaína (xilocaína) y la mepivacaína (carbocaina) resulta más difícil. En el caso de la lidocaína, la transformación principal inicial consiste en una N-desmetilación oxidante, cuya estructura es fácilmente hidrolizada y oxidada después. La inactivación de la mepivacaína se logra esencialmente por medio del metabolismo oxidante.

Tenemos pocos datos acerca de la pirrocaina (cinacaina), pero es probable que la oxidación desempeñe también un papel importante en su metabolismo. Esta combinación de procesos de oxidación e hidrólisis se lleva a cabo un poco más lentamente que el metabolismo de los compuestos tipo éster y explica, en parte, la acción generalmente más prolongada de los fármacos de tipo amida. La facilidad con la que se realiza la hidrólisis inicial de la prilocaína (citanest) resulta en un metabolismo más rápido de este compuesto si se compara con los demás anestésicos de tipo amida. Un dato incidental interesante, acerca del metabolismo de los compuestos de tipo amida, es el descubrimiento de que las enzimas se hallan en el retículo endoplasmático de las células hepáticas, donde se encuentran también una gran variedad de enzi-

mas metabolizadoras del medicamentos. La conjugación de los productos de oxidación e hidrólisis con el ácido glucurónico ocurre también en el hígado mediante reacciones catalizadas por las enzimas que se hallan en el retículo endoplasmático. Por último, los productos tanto conjugados como no conjugados se eliminan en la orina.

#### Efectos secundarios y toxicidad

Como suele suceder con la mayoría de los medicamentos, determinados enfermos son alérgicos a los anestésicos locales; esta susceptibilidad se considera como riesgo profesional en el dentista con propensión alérgica. El estado alérgico aparece más fácilmente después de las aplicaciones tónicas hechas durante cierto tiempo, aunque puede manifestarse después de una sola inyección. La administración ulterior -- del anestésico puede suscitar reacciones alérgicas de distintas formas, desde las reacciones cutáneas de tipo eczematoso o urticario hasta el ataque de asma o el choque anafiláctico, siendo ésta la más grave de todas las reacciones. La dermatitis de contacto puede llegar a ser un verdadero problema para el propio dentista, puesto que sus manos quedan expuestas a la acción del anestésico durante el tiempo de ejercicio profesional.

Las reacciones alérgicas se observan con más frecuencia después del empleo de los derivados del ácido *m*-aminobenzoico, pero potencialmente pueden ocurrir con cualquiera de los anestésicos. Aunque no se dispone de datos completos, se considera que la alergia cruzada entre los diferentes tipos sulfonamídicos *m*-aminobenzoico: ácido *m*-aminobenzoico, ácido benzoico y derivados amida es un fenómeno raro, si es que llega a producirse alguna vez. Normalmente un enfermo --

con antecedentes de respuestas alérgicas, con anestésicos locales de tipo ácido p-aminobenzoico, no presentará reacciones con preparados de tipo amida. Las reacciones alérgicas leves, como las cutáneas, suelen ceder a un tratamiento con antihistamínicos. Las reacciones más graves plantean problemas serios, aunque generalmente los broncodilatadores, como la aminofilina o la epinefrina, alivian rápidamente el ataque de asma, y el choque anafiláctico suele responder favorablemente a medicamentos vasoconstrictores administrados por vía intravenosa.

Puesto que los axones periféricos de las células nerviosas son muy sensibles a la acción de los anestésicos locales, no es de extrañar que las células nerviosas centrales lo sean también si el anestésico local logra ponerse en contacto con ellas. Esto se observa generalmente cuando dosis excesivas del anestésico elevan la concentración sanguínea a niveles muy altos. Sin embargo, las variaciones individuales, tanto de la sensibilidad de la célula nerviosa central al anestésico como de la capacidad para metabolizar dicho anestésico, pueden ser la causa de que una dosis, que suele ser segura para la mayoría de los enfermos, produzca efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central de determinados pacientes.

El principio de los síntomas tóxicos es variable, pudiendo ser repentino en algunos pacientes y lento en otros.

En la mayoría de los casos se observa un efecto de estimulación sobre el sistema nervioso central, especialmente cuando se emplean compuestos de tipo éster. La acción estimulante se manifiesta por síntomas de inquietud, agitación, temblores y, en los casos más graves, por convulsiones. Generalmente estos síntomas son transitorios y no ameritan trata

miento especial; únicamente se recomienda tener preparado en previsión de una posible depresión respiratoria. En pacientes de reacciones a dosis usuales de un anestésico tipo éster, la premedicación con barbitúricos como, por ejemplo, el pentobarbital (nembutal) suele reprimir los efectos de excitación. El procedimiento de la premedicación por vía intravenosa es eficaz para dominar la estimulación producida por la toxicidad del anestésico local. En caso de estimulación excesiva, e inclusive si aparecen convulsiones graves, en un enfermo que no fuera premedicado, la administración por vía intravenosa de un barbitúrico de acción ultrarrápida, como el metohexital -- (brevital), es un tratamiento calmante excelente. Sin embargo, este procedimiento no está exento de peligros, puesto que el barbitúrico, represor respiratorio, puede aumentar todavía -- más la depresión respiratoria provocada por cualquier anestésico local. Por esta misma razón se recomienda usar únicamente barbitúricos de corta acción, se es que se llega a usarlos, para controlar los síntomas de excitación cuando éstos aparecen.

Los compuestos de tipo amida, especialmente la lidocaína y, a veces, algunos anestésicos de tipo éster, producen generalmente una depresión del sistema nervioso central, que suele manifestarse por síntomas de somnolencia, torpeza e incoherencia, y que puede evolucionar en algunos casos hasta el coma. En unos cuantos casos, estos síntomas pueden estar precedidos, y hasta seguidos, por signos de excitación. La forma -- más grave de depresión del sistema nervioso central, o sea la depresión respiratoria, puede presentarse después de manifestaciones intensas ya sea de estimulación o depresión. Uno de los mecanismos puede estar involucrado en la producción de -- depresión respiratoria, ya sea una acción depresora especi---

fica sobre el centro medular que controla la respiración o -- bien un fenómeno de agotamiento en el centro respiratorio -- consecutivo a una estimulación excesiva. Ambos mecanismos -- han sido verificados en animales de laboratorio, pero en el hombre todavía falta comprobar algunos datos. Cualquiera que sea el mecanismo, la respiración artificial, si es posible -- con oxígeno a presión, es el tratamiento indicado y obvio. -- Como la depresión respiratoria es la causa más frecuente de muerte debida a la toxicidad del anestésico local, el procedimiento descrito puede salvar la vida del paciente y es, -- por tanto, mucho más importante que todas las tentativas realizadas para controlar las convulsiones. Por lo general, no es necesario mantener la respiración artificial durante largo tiempo, puesto que los anestésicos locales se metabolizan con bastante rapidez y su efecto se agota, lo cual permite -- al enfermo reanudar la respiración espontánea.

Los efectos tóxicos de los anestésicos locales afectan también al corazón, puesto que éste contiene un tejido conductor análogo al de los nervios. Estos efectos que suelen ser resultado de dosis excesivas, pueden también manifestarse con dosis normales en pacientes muy sensibles. A veces se presentan, independientemente de los efectos sobre el sistema nervioso central o bien junto con ellos. Se ha observado, además, una acción sobre la conducción de los impulsos que se manifiesta por alteraciones de electrocardiograma y, también, sobre el mecanismo contráctil revelado por una disminución de fuerza en la contracción. Todos estos hechos están perfectamente estudiados en los animales de experimentación y, menos extensamente, en el hombre. El efecto cardiovascular global se traduce por una baja de la presión arterial -- que puede provocar un desmayo y, en los casos más graves, un

estado de choque. Se han observado casos aislados de colapso cardiovascular y muerte, debido probablemente a un paro cardíaco o a una fibrilación ventricular, aunque el mecanismo de estas complicaciones todavía no es dilucidado.

Algunos de los anestésicos locales son vasodilatadores débiles y esto contribuye también a la disminución de la presión arterial. La administración de oxígeno y de medicamentos vasoconstrictores ayuda a vencer las formas más leves de toxicidad cardiovascular. En este caso, la epinefrina o algún otro vasoconstrictor, que suelen contener las soluciones anestésicas, son de cierta utilidad.

No debemos olvidar que existe una correlación entre la potencia del anestésico local y su toxicidad para el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. Aunque en algunos anestésicos se halla logrado disociar, hasta cierto grado, estas propiedades, se considera casi como una regla que los compuestos que son eficaces como anestésicos son también más tóxicos para estos dos sistemas.

Además de esta toxicidad general hay también el problema de la toxicidad local, o sea, la citotoxicidad y la aparición de reacciones tisulares locales; estas últimas se manifiestan ya sea por eritema, edema, induración o necrosis en el sitio de la inyección. Por lo general, estos efectos no son atribuibles a los anestésicos locales siempre y cuando éstos se administren en las cantidades y concentraciones adecuadas. Entre los compuestos más usados en Odontología -- (observar el siguiente cuadro) solamente con la tetracaina -- (pontocaina) se han observado lesiones irreversibles con concentraciones clínicas normales.

**Anestésicos locales más usados**

		<b>Estructura</b>	<b>Concentración (porcentaje)</b>	
		<b>química</b>	<b>generalmente empleada</b>	
<b>oficial</b>	<b>comercial</b>		<b>inyección</b>	<b>tópica</b>
Procaina	Novocaina	Ester PABA	2	
Butetamina	Monocaina	Ester PABA	1.5-2	
+Tetracaina	Pantocaina	Ester PABA	0.15	2
+Propoxicaína	Ravocaina	Ester PABA		
Benzocaina		Ester PABA	0.4	8-22
Metabutetamina	Ubacaina	Ester MABA	3.8	
Metabutoxocaina	Primacaina	Ester MABA	1.5	
Mepirilcaina	Oracaina	Ester BA	2	
Isobucaina	Kincaina	Ester BA	2	
Idocaina	Xilocaina	Amida	2	2-5
Mepivocaina	Carbocaina	Amida	2-3	
Pirrocaina	Dinacaina	Amida	2	
Prilocaina	Citanest	Amida	4	

PABA= Derivado del ácido p-aminobenzoico.

MABA= Derivado del ácido m-aminobenzoico.

BA= Derivado del ácido benzoico.

+ Generalmente asociada con procaina al 2 por 100.

(Bib. 10 y 11)



El anestésico general es un fármaco que produce una pérdida reversible de la conciencia y de la sensibilidad a los estímulos dolorosos. Su acción se produce a nivel del sistema nervioso central, afectando a los centros de la corteza cerebral y del tronco del encéfalo.

Los anestésicos generales se clasifican en inhalables y intravenosos. Los inhalables actúan a través de los pulmones, mientras que los intravenosos actúan directamente en el torrente sanguíneo. Entre los inhalables se encuentran el éter, el cloroformo y el halotano. Entre los intravenosos se encuentran el éter, el cloroformo y el halotano.

Los efectos de los anestésicos generales incluyen la pérdida de conciencia, la pérdida de reflejos, la depresión de la actividad eléctrica del cerebro y la depresión de la actividad eléctrica del corazón.

#### IV ANESTESICOS GENERALES.

Los anestésicos generales se clasifican en inhalables y intravenosos. Los inhalables actúan a través de los pulmones, mientras que los intravenosos actúan directamente en el torrente sanguíneo. Entre los inhalables se encuentran el éter, el cloroformo y el halotano. Entre los intravenosos se encuentran el éter, el cloroformo y el halotano.

Los métodos de inhalación de anestésicos por inhalación son:

1. Oxígeno

A) Cloroformo; B) Éter.

2. Oxígeno

## ANESTESICOS GENERALES

**Anestesia general:** Es la pérdida completa de sensibilidad con pérdida de la conciencia. Lograda por medios físicos o químicos. Como medios físicos que puedan producir narcosis, podemos mencionar el frío y la electricidad y como medios químicos, las sustancias tanto orgánicas como inorgánicas, conocidas como agentes anestésicos.

Aún se desconoce el mecanismo de acción de estas sustancias, pero recientes investigaciones han logrado comprobar que el fenómeno de la narcosis, componente básico de la anestesia general, es una reducción reversible de la actividad celular, lograda por debresión de áreas del sistema nervioso central, como lo son las sustancias activadoras reticulares, y el sistema de conducción de impulsos aferentes hacia el talamo.

Las vías de administración de la anestesia general más útiles actualmente, son la pulmonar y la endovenosa. La primera es útil para anestésicos en forma de gases y vapores de líquidos volátiles a los alveolos y de ahí, atravesando la membrana alveolar, a la circulación pulmonar, al corazón izquierdo, y por difusión en la circulación general a todos los tejidos orgánicos. La vía intravenosa es útil para drogas anestésicas solubles en agua. Por esta vía la concentración sanguínea se obtiene rápidamente, pero tiene la desventaja de no poder retirar rápidamente la anestesia en caso de sobredosificación.

Los métodos más prácticos de anestesia por inhalación son:

### 1. Cerrado:

A) Circular; B) De vaivén.

### 2. Semicerrado:

A) Reinalación parcial; B) Sin reinalación.

Los agentes anestésicos inhalados se clasifican en gases: ciclopropano, óxido nítrico, y en líquidos volátiles: halotano, metoxifluorano, éter, etcétera.

#### Ciclopropano

Potente gas anestésico con buen margen de seguridad. Hidrocarburo cíclico, de olor no desagradable, no irritante a las vías respiratorias, altamente inflamable. De inducción anestésica rápida, perdiéndose pronto la conciencia, es magnífico analgésico y buen relajante muscular. Depresor respiratorio, disminuye progresivamente la ventilación alveolar, reduce el volumen de aire corriente y el volumen respiratorio por minuto, aumenta la frecuencia respiratoria y el tono de la musculatura bronquial.

#### Oxido nítrico

Único gas inorgánico usado como anestésico, de olor agradable, no irritante a las vías respiratorias, ni inflamable. Su acción anestésica no se debe a la anoxia, y es de los anestésicos inhalados el que altera menos la fisiología humana ni es administrado a una concentración de oxígeno igual o mayor que la del aire. La inducción y la recuperación anestésicas son rápidas y tranquilas. Siendo un anestésico débil posee cualidades de buen analgésico, por lo que se recomienda usarlo en grandes volúmenes, en sistema de no-reinalación con medicamentos preanestésicos a mayores dosis que las usuales, o en combinación con otros agentes (halotano, metoxifluorano, barbituratos, etcétera). Es buen bloqueador de los impulsos aferentes que parten del sitio operatorio; regular hipnótico y mal relajante muscular.

### **Halótano**

Líquido volátil, hidrocarbano fluorinado, de olor agradable, no es inflamable ni explosivo. Anestésico potente que requiere de vaporizadores especiales, calibrados específicamente, y que compensen los cambios de temperatura, volumen y presión. Por su empleo clínico a bajas concentraciones, no es buen analgésico; la inducción y recuperación anestésicas son tranquilas, más rápidas que con éter, pero menos que con ciclopropano y óxido nítrico. No es irritante a las vías respiratorias, pero sí es un importante depresor; reduce la ventilación alveolar, aumenta la frecuencia respiratoria, no estimula las secreciones de las vías respiratorias ni produce espasmos laríngeos o bronquiales.

### **Metoxifluorano**

Líquido volátil, de olor a fruta, hidrocarbano halogenado, potente, no inflamable, no irritante al tracto respiratorio. Inducción y recuperación tranquilas, pero lentas con este agente. Deprime la respiración en relación directa con la profundidad anestésica; disminuye los volúmenes de aire corriente y respiratorio por minuto, no estimula la producción de secreciones faríngeas, ni provoca espasmos laríngeos o bronquiales.

### **Éter etílico**

Líquido volátil, potente, con gran margen de seguridad, de olor muy característico, irritante al tracto respiratorio, aumenta las secreciones en faringe, tráquea y bronquiolos. - Inducción lenta acompañada frecuentemente de tos, laringoespasmo y excitación; recuperación lenta también. El éter estimula la respiración por los siguientes mecanismos; irrita---

ción del tracto respiratorio inferior, sensibilización de los receptores pulmonares, estimulación de los receptores extrapulmonares sensoriales, y probablemente a través del desarrollo de acidosis metabólica. El volumen respiratorio por minuto permanece normal o aumenta durante la anestesia con éter, por lo que la acidosis metabólica tiende menos a desarrollarse. Produce broncodilatación, y dilata los vasos sanguíneos por acción directa sobre la musculatura lisa.

Los agentes anestésicos administrados más frecuentemente por vía endovenosa son los barbituratos, y algunos otros como la propanidida, el ácido gamma-hidroxi-bútrico, el fentanest con dehidrobenzoperidol, combinados estos dos en la neuroleptoanestesia. La ketamina se emplea por vía endovenosa e intramuscular y sirve para la anestesia disociativa.

Los barbitúricos intravenosos dan anestesia rápida y agradable, pero a diferencia con los anestésicos inhalados, que son inertes (excepción del tricloroetileno) y son eliminados del organismo sin cambio molecular, los barbitúricos se alteran y los productos de su metabolismo se excretan. Los barbituratos de acción ultracorta tienen de modelo al tiopental, y son denominados así porque desaparecen rápidamente de la circulación para difundirse y ser almacenados en los tejidos corporales, producen inconsciencia en pocos segundos. Cantidades considerables de barbituratos se fijan a las proteínas del plasma. El tiopental se metaboliza casi completamente, muy poco se excreta sin alterar por la orina. El sitio principal de detoxificación es el hígado. Los barbituratos son malos analgésicos no tienen buena acción bloqueadora de los impulsos aferentes, son también buenos relajantes musculares. Estimulan el sistema vagal, facilitando los reflejos faríngeos y laríngeos, no irritan las vías re-

piratorias; son depresores importantes de la respiración; -- disminuyen gradualmente los volúmenes de aire corriente y -- respiratorio por minuto.

#### Propanidida

Derivada del eugeno; también de acción breve ( 3 a 6 - min ).

Su potencia es equivalente a la del tiopentano. La conciencia se pierde rápidamente y se recupera en 5 a 10 minutos. -- Pueden presentarse temblores y movimientos musculares cuando no se usan otras drogas analgésicas conjuntamente.

En la inducción se observa hiperventilación inicial, -- seguida de depresión respiratoria que puede llegar a la apnea. La recuperación es tranquila. La dosis es de 5 a 10 mg. por kilogramo de peso. La propanidida es metabolizada por acción enzimática en el hígado, y en menor grado en el plasma. No -- provoca náuseas ni vómito, se recomienda usarla en soluciones menores de 5% para evitar irritaciones venosas.

#### Acido gamma-hidroxibutírico

Se usa la sal sódica de este ácido, la cual tiene acción depresora más bien cortical que talámica y además se -- acompaña de una acción bloqueadora de impulsos periféricos. -- Con una dosis de 70 mg./kg, intravenosa se pierde la conciencia en unos 10 minutos o menos, también pueden verse fasciculaciones musculares. La duración de sus efectos es de 1 a -- 1/2 hrs. Los reflejos faríngeos y laríngeos se disminuyen, -- pero no se abolen. No causa depresión respiratoria importante. Frecuentemente se acompaña de bradicardia y elevación de la T.A. Náusea y vómitos abultados.

## **Fentanest y dehidrobenzoperidol**

(Combinación de una droga analgésica con un sedante para la anestesia, denominada neuroleptoanalgesia. Drogas narcóticas con efectos típicos: analgesia, sedación, depresión respiratoria, supresión del reflejo tusígeno, miosis, náusea y vómito. Sus acciones tienen menor duración y más potencia — que las de los narcóticos clásicos. El fentanest es 100 veces más potente que la morfina, una dosis de 0,5 a 1 mg. da rápidamente analgesia profunda que dura alrededor de 30 minutos. La acción del dehidrobenzoperidol dura de 2 a 3 horas; — también es potente y se conoce como neuroléptico porque ocasiona pérdida de los movimientos voluntarios. Tienen la desventaja de desencadenar, en algunos enfermos, reacciones tales como alucinaciones, depresión mental, poder de concentración disminuido, y, con menor frecuencia, excitación del S.N.C. y ataques epilépticos.

## ANESTESICOS GENERALES (SU APLICACION ODONTOLOGICA)

La anestesia general es un servicio que responde a una demanda y a una necesidad en el enfermo. Como la mayoría de los procedimientos dentales son dolorosos o molestos, la anestesia general es apreciada tanto por el paciente como por el operador. Además existen varias indicaciones especiales como, por ejemplo, el niño rebelde, el paciente nervioso y el enfermo mental. Muchos cirujanos dentistas utilizan ya en su despacho métodos prácticos y seguros de anestesia general y un número creciente de odontólogos recurren a estos métodos para cualquier tipo de procedimiento restaurativo y quirúrgico.

### Equipo y personal

Además del entrenamiento y experiencia del dentista, es indispensable poder disponer de un equipo adecuado y de un personal capaz. Cuando todos estos elementos se encuentran reunidos y listos en el consultorio del dentista, los métodos de anestesia general podrán utilizarse regularmente con eficacia. En el consultorio debe haber, si es posible, dos o más sillones y un cuarto de recuperación para cada sillón. Tanto el equipo anestésico como el dispositivo de aspiración quirúrgica, el oxígeno y el óxido nítrico son indispensables. El dentista debe contar con tres asistentes que trabajarán en equipo. Una cuarta ayudante es también muy útil para manejar el instrumental dental y desempeñar las demás tareas de una enfermera. Todo el personal subordinado debe estar entrenado para poder ayudar tanto en las técnicas anestésicas como en el dental. En caso de ser necesario se puede intervenir el tratamiento dental en cualquiera de sus etapas para



que el equipo completo pueda dedicar toda su atención a la anestesia. La seguridad del enfermo es mucho mayor cuando cuatro personas, perfectamente entrenadas en las técnicas de la anestesia, trabajan como un solo equipo.

#### Planificación del tratamiento

El tratamiento dental debe planearse lo más completamente posible antes de concretar una cita con el enfermo, dejando a juicio del dentista la repartición del trabajo en varias sesiones.

En una sola sesión se hará solamente aquel trabajo que pueda realizarse con seguridad total y un esfuerzo razonable por parte del dentista y de su equipo. El dentista debe evitar las operaciones de dos o tres horas que cansan tanto al propio dentista como a su personal.

No hay ninguna contraindicación para las citas sucesivas y frecuentes cuando se utiliza este tipo de anestesia.

#### Selección de los enfermos

Paralelamente a la elaboración del plan de tratamiento, se procede a la evaluación física del enfermo citado para la anestesia general. La enfermera determina y anota la presión arterial y la frecuencia del pulso. La presión arterial es un punto de referencia importante para explicar cualquier cambio hemodinámico que pueda surgir durante o después de la anestesia.

Cada día va aumentando el número de gente activa con enfermedad cardíaca; la mayoría de estos enfermos soportan perfectamente la anestesia general. El paciente que desempeña su actividad física cotidiana sin molestias (disona o dolor precordial), presenta una reserva funcional suficiente -

para la anestesia general. El edema de los tobillos suele estar asociado a alguna función cardiaca alterada, pero en algunos casos puede deberse a estados que no son provocados por una alteración de la reserva cardiaca. El enfermo que presenta disnea en reposo u ortopnea no es un sujeto conveniente para la anestesia general. Cualquier signo de descompensación cardiaca constituye una contraindicación para la anestesia. Tampoco se debe administrar anestesia general a un enfermo en estado de choque o con síncope de cualquier origen. El dentista debe investigar la edad y peso del paciente y observar su color, vitalidad general y estado vascular. Son importantes las características físicas que pueden afectar las vías respiratorias. Por ejemplo la micrognasia suele impedir la respiración cuando la boca se mantiene muy abierta para el tratamiento dental; el defecto puede comprobarse haciendo morder al paciente un abrebocas del tamaño para niños. La anquilosis de la articulación temporomandibular o la incapacidad de flexionar la columna cervical por enfermedad o lesión, hacen imposible la administración de anestesia general en el consultorio, puesto que estas complicaciones limitan tanto el acceso como el control de vías respiratorias. Los pacientes muy obesos presentan con frecuencia problemas respiratorios y es preferible administrarles una anestesia ultraligera con relajación muscular mínima.

#### Preparación para la anestesia

Todo lo que se necesitará para la anestesia y el tratamiento operatorio debe estar listo en el momento de la intervención. El paciente sentado en el sillón, se coloca en posición semirreclinada y se cubre con una sábana. Se coloca en su lugar el manguito para tomar la presión arterial y

el dispositivo aspirador. Todos los medicamentos e instrumentos se encuentran a mano, a fin de poder llevar a cabo la operación sin interrupción. Se examina la boca del enfermo para localizar las prótesis, dientes móviles, coronas frágiles o puentes.

#### Medicación preliminar

Para administrar la premedicación es preferible emplear la vía intravenosa. Para que el efecto de la premedicación sea completo, éste debe administrarse cinco minutos de principio la anestesia; su uso no se recomienda en procedimientos de corta duración (cinco minutos o menos, de tiempo de anestesia); para intervenciones más largas se puede emplear atropina (0.5 mg.), la atropina es un depresor del sistema nervioso parasimpático y, por lo tanto, después de su uso, es el sistema simpático el que va a dominar.

#### Selección del anestésico

Tanto el metohexital sódico (brevital) como el tiopental sódico son fármacos excelentes que pueden utilizarse solos o en combinación con uno de los múltiples componentes anestésicos para inhalación. El metohexital sódico es el anestésico de elección para el paciente ambulatorio.

Su acción más breve permite un control exacto de la profundidad de la anestesia, mediante la administración de pequeñas dosis intermitentes; además, elimina los prolongados períodos de recuperación. El empleo del metohexital sódico como anestésico principal, cuando no se usó ninguna premedicación de larga duración, permite realizar tratamientos de dos a tres horas en el paciente ambulatorio.

Tanto el metohexital sódico como el tiopental sódico --

proporcionan una inducción rápida y sin fase excitativa; además, tienen la ventaja de poseer un efecto amnésico que permite efectuar un gran número de trabajos no dolorosos cuando el enfermo se encuentra aparentemente despierto y evitando — por tanto, el recuerdo posoperatorio desagradable. El efecto de cualquier dosis de metohexital sódico es breve, siendo — posible ajustar el nivel de la anestesia según los estímulos que han de paliarse.

#### Inducción

Para hacer la inyección se escoge una vena del antebrazo o del pliegue del codo y se punciona, entonces se fija la aguja al brazo con esparadrapo y el brazo se inmoviliza pasando una banda alrededor de la muñeca y del brazo del sillón.— Al realizar la administración de la dosis de inducción, se coloca un dispositivo para mantener la boca abierta. Se logran resultados óptimos con una solución de metohexital sódico al 1 por cien, inyectada a razón de 15 mg. (1.5 ml.) por segundo. Esta dosis de inducción proporciona un nivel de trabajo y la operación debe iniciarse inmediatamente después de haberse completado la inducción. Para impedir la penetración de sangre o de cualquier otro material extraño, se coloca en la garganta un tapón bucal. En el adulto normal el efecto — completo de la dosis de inducción de metohexital sódico se manifiesta al cabo de 30 segundos, o sea, dos veces el tiempo de circulación para recorrer el circuito brazo-cerebro.

#### Dosificación

La dosis del anestésico varía con la edad, vitalidad y grado de aprensión del paciente. Los enfermos de edad avanzada o debilitados necesitan una cantidad menor de anestesia

que los sujetos jóvenes y saludables. La dosis de inducción para un adulto de mediana edad y en buen estado de salud, -- es de 80 mg. (8 ml.). El niño de 7 años de edad que no coopere podrá necesitar la misma dosis para llegar a la inducción completa, en tanto que 20 mg. (2 ml.) serán probablemente -- suficientes para el paciente frágil de unos 70 años.

(Bibl. 8, 10 y 11)

IV. ANTIBIOTICOS

Los antibióticos son sustancias que destruyen o inhiben el crecimiento de los microorganismos. Se utilizan para tratar infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias. Los antibióticos pueden ser naturales o sintéticos. Los antibióticos naturales se producen por hongos y bacterias. Los antibióticos sintéticos se producen en el laboratorio. Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias. Los antibióticos pueden ser naturales o sintéticos. Los antibióticos naturales se producen por hongos y bacterias. Los antibióticos sintéticos se producen en el laboratorio.

**ANTIBIOTICOS**

1. Penicilina

La penicilina es un antibiótico natural que se produce por el hongo *Penicillium notatum*. Fue descubierta por Alexander Fleming en 1928. La penicilina es efectiva contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas. La penicilina se utiliza para tratar infecciones bacterianas como la neumonía, la meningitis y la septicemia. La penicilina puede ser administrada por vía oral o intravenosa. La penicilina puede causar efectos secundarios como alergia y diarrea. La penicilina debe ser tomada con cuidado y según las indicaciones del médico.

## ANTIBIOTICOS

### 1. Toxicidad selectiva

El advenimiento de muchos medicamentos antimicrobianos efectivos, desde 1935, ha cambiado completamente la práctica de la medicina. La característica sobresaliente de esta revolución es la "toxicidad selectiva", un rasgo común a todos los medicamentos antimicrobianos efectivos y útiles que los distingue de los desinfectantes. La expresión "toxicidad selectiva", aplicada a los medicamentos antimicrobianos orgánicamente efectivos, significa que ellos son mucho más tóxicos para el parásito que para la célula huésped. Esta acción selectiva debe estar basada en ciertos caracteres singulares de la estructura o funciones del parásito, que lo colocan aparte de la célula huésped. Se han hecho esfuerzos intensos para definir estos caracteres únicos de los microorganismos.

### 2. Mecanismo de acción

En alguna época se pensó que la mayor parte de los efectos antibacterianos podían explicarse simplemente por antagonismo competitivo. Habitualmente una enzima cataliza una reacción única, el substrato se une al centro activo de la enzima en donde es activado, metabolizado y liberado. Un competidor es un compuesto químico similar (pero no idéntico) al substrato, el cual puede combinarse con el centro activo de la enzima, pero no puede ser metabolizado y liberado; permanece unido al centro activo e impide la combinación de éste con el substrato verdadero.

Sin embargo, cada vez con mayor frecuencia se ha hecho-

aparente que el antagonismo competitivo es raro entre las ---  
drogas antimicrobianas más efectivas que actúan por interfe-  
rencia con la síntesis, acoplamiento o función de los compo-  
nentes macromoleculares de las células microbianas.

3. Inhibición del crecimiento por medio de análogos de  
metabolitos esenciales (antagonismo competitivo, ejemplo: ---  
las sulfonamidas).

Para muchos microorganismos el ácido p-aminobenzoico (PABA)-  
es un metabolito esencial. Es sintetizado por dichos microor-  
ganismos como un precursor del ácido fólico, el cual funcio-  
na como una coenzima muy importante. El modo de acción espe-  
cífico del PABA, probablemente involucra una condensación ---  
ATP-dependiente de una pteridina con PABA, para dar como re-  
sultado ácido dehidropteroico, el cual subsecuentemente es -  
convertido en ácido fólico. Las sulfonamidas son análogos ---  
estructurales del PABA.

Las sulfonamidas pueden entrar en la reacción en lugar  
del PABA y competir por el centro activo de la enzima. Como-  
resultado de estos se forman análogos no funcionales del áci-  
do fólico, los cuales impiden el crecimiento posterior de la  
célula bacteriana.

Este es un ejemplo de los más característicos de anta-  
gonismo competitivo entre las drogas antimicrobianas. Para -  
una sulfonamida y un microorganismo determinado, la relación  
de la concentración inhibitoria de una sulfonamida, en pre-  
sencia de diferentes concentraciones de PABA, es casi conc-  
stante. Esta relación sulfonamida-PABA es un índice de la ac-  
tividad de las sulfonamidas y varía grandemente en las dife-  
rentes drogas, por ejemplo, puede ser de 2000 para la sulfo-



namida y 27 para el sulfatiazol.

Las células animales no pueden sintetizar ácido fólico y para su obtención dependen de una fuente exógena. Algunas bacterias tampoco lo sintetizan, pero lo requieren para su crecimiento; estas bacterias, al igual que las células animales, no son inhibidas por las sulfonamidas. Muchas otras bacterias no pueden utilizar el tipo de ácido fólico presente en los tejidos del huésped, pero sintetizan ácido fólico a partir de la reacción previamente descrita y por lo tanto son susceptibles a la acción de la sulfonamida. La acción inhibitoria de las sulfonamidas, sobre el crecimiento bacteriano, puede ser contrarrestada por un exceso de PABA en el medio ambiente.

El bacilo tuberculoso no es inhibido en forma notable por las sulfonamidas, pero su crecimiento es inhibido por ácido aminosalicílico (ácido p-aminosalicílico, PAS). En forma contraria, la mayor parte de las bacterias susceptibles a la sulfonamida son resistentes al PAS. Esto sugiere que el sitio de la enzima catalítica para el PABA, difiere en los diferentes tipos de organismos.

4. Inhibición de la síntesis de la pared celular (ejemplo: - penicilinas).

En contraste con las células animales, las bacterias poseen una capa rígida externa (pared celular). Esta pared celular mantiene la forma de los microorganismos y "sujeta" a la célula bacteriana, la cual tiene una presión osmótica interna muy elevada. La extracción de la pared celular (por ejemplo, por medio de lizosima) o la inhibición de su formación, puede conducir a la lisis de la célula. En un medio ambiente hipertónico (por ejemplo, sacarosa al 20%) la inhi-

bición de la pared celular conduce a la formación de bacterias esféricas denominadas "protoplastos", los cuales se encuentran limitados únicamente por una frágil membrana citoplásmica. Si tales protoplastos se colocan en un medio ambiente de tonicidad ordinaria, pueden explotar.

La pared celular contiene un polímero complejo de tipo mucopéptido químicamente definido, que se encuentra formado de polizacáridos y un polipéptido de unión fuertemente entrecruzado. Los polizacáridos en forma regular contienen un aminoazúcar, el ácido acetilmurámico, que se encuentra únicamente en las bacterias.

Las penicilinas son inhibidores selectivos de la síntesis de la pared celular bacteriana. Se han considerado como análogos estructurales del ácido acetilmurámico, que pueden inhibir la incorporación de ácido murámico en el mucopéptido. En forma alternativa, se ha propuesto que la penicilina sea un análogo estructural de la acil-alanil-alanina y puede inhibir las uniones cruzadas terminales de los glucopéptidos lineales, interfiriendo así con la síntesis del complejo de mucopéptido. Bajo la influencia de pequeñas concentraciones de penicilina, se inhibe la formación de paredes celulares en división, lo cual da lugar a formas enormes, raras y caprichosas. Con concentraciones mayores de penicilina, la formación de pared celular se bloquea completamente y las células pueden lisarse o cambiar a protoplastos, si el medio es hipertónico. En las células inhibidas por la penicilina se acumulan los nucleótidos, los cuales se sabe son precursores de la pared celular. Sin embargo, la síntesis de proteína y ácidos nucleicos continúan en forma normal.

Tanto las penicilinas y las cefalosporinas actúan a través de la inhibición selectiva de la síntesis de pared

celular. La diferencia en la susceptibilidad de bacterias grampositivas y gramnegativas a las penicilinas, puede depender de las diferencias químicas en la composición de la pared celular, la cual determina la penetración o unión de las drogas. Además, no se requiere de integridad del mucopéptido para mantener la fuerza de tensión de las paredes celulares en las bacterias gramnegativas.

Algunas otras drogas inhiben la síntesis de pared celular bacteriana en forma similar, pero esta propiedad puede no ser el único mecanismo por el cual actúan, o puede no ser su modo de acción fundamental. Entre estas drogas tenemos a la bacitracina, la vancomicina, la ristocetina, etcétera.

#### 5. Inhibición de la función de la membrana celular - - (ejemplo: polimixinas)

El citoplasma de todas las células vivas está contenido por la membrana citoplasmática, la cual sirve como una barrera de permeabilidad selectiva y por tanto controla la composición interna de la célula. Si la integridad funcional de la membrana citoplasmática es interrumpida, escapan las proteínas y los nucleótidos de purina y pirimidina, lo que da como consecuencia daño o muerte celular. La membrana citoplasmática de algunas bacterias y de algunos hongos pueden lesionarse más fácilmente por algunos agentes, que las membranas de las células animales; en esta forma es posible tener actividad quimioterapéutica selectiva.

Los ejemplos más característicos en este mecanismo son: las polimixinas, cuando actúan sobre bacterias gramnegativas; y los antibióticos de tipo polieno, cuando actúan sobre los

hongos. Sin embargo, las polimixinas son inactivas contra los hongos y los polienos no actúan sobre las bacterias; esto es debido a la presencia de los esteroides en la membrana celular de los hongos y a su ausencia en las membranas celulares bacterianas. Los polienos deben interferir con un esteroide en la membrana celular de los hongos, antes de ejercer su acción; -- las membranas celulares de las bacterias no contienen este -- esteroide y por tanto son resistentes a la acción de los polienos. Todo esto constituye un buen ejemplo de individualidad celular y de toxicidad selectiva.

#### 6. Inhibición de la síntesis de proteínas (ejemplo: -- cloranfenicol)

Es un hecho establecido que el cloranfenicol, las tetraciclinas, las estreptomycinas y las eritromycinas pueden inhibir la síntesis de proteínas de las bacterias. La puromycina es un inhibidor eficaz de la síntesis de proteínas en células diversas; entre otras, las células animales. Los conceptos de síntesis de proteínas cambian tan rápidamente que el mecanismo preciso de la acción de estas drogas no ha podido ser establecido para ninguna de ellas.

El cloranfenicol no interviene con la síntesis de pared celular de ácidos nucleicos. Interfiere marcadamente con la incorporación de aminoácidos en los polipéptidos que se forman en los ribosomas bacterianos. En las células animales -- con RNAm firmemente unido, el cloranfenicol no inhibe la síntesis de proteínas en forma significativa. Sin embargo, ni -- inhibe la síntesis de nuevo anticuerpos, la cual requiere de la unión de nuevo RNAm. El cloranfenicol es bacteriostático -- para muchas bacterias y su acción es fácilmente reversible.

La estreptomicina puede inducir cambio en la permeabilidad de la membrana celular de las bacterias e inhibe en forma efectiva su síntesis de proteína. La relación entre estas dos acciones, si es que existe, no se conoce aún. La estreptomicina interfiere sobre la superficie ribosomal con la función del RNAm, pero no con su unión. El efecto de la estreptomicina puede manifestarse produciendo una mala interpretación del código de RNAm, lo cual conduce a errores en la incorporación de aminoácidos y a la síntesis de proteínas anormales, esto puede dar por resultado una "mutación letal".

La resistencia a la estreptomicina se encuentra asociada con una estructura alterada de la proteína ribosómica, la cual determina que no hay malas interpretaciones del código del RNAm en presencia de estreptomicina.

Las meomicinas quizá actúan en forma similar a las estreptomicinas.

El modo de acción de las tetraciclinas y de las eritromicinas no se han estudiado adecuadamente.

## 7. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Algunas drogas, tales como las actinomicinas, son inhibidores eficaces de la síntesis de DNA. En realidad forman complejos con el DNA uniéndose a residuos de desoxiguanosina. Los complejos de DNA-actinomicinas inhiben el RNA polimerasa DNA dependiente y bloquean la formación de RNAm. La actinomicina inhibe también la replicación de los virus de DNA.

La mitomicina despolimeriza en forma efectiva el DNA. Tanto las actinomicinas como la mitomicina, inhiben a las células bacterianas en forma tan efectiva como inhiben a las células animales y no son suficientemente selectivas como

para ser empleadas en quimioterapia antibacteriana.

Las pirimidinas alogenadas (por ejemplo 5-yodo-2 desoxiuridina, idoxuridina) pueden bloquear la síntesis de DNA funcionalmente intacta y así interferir en la replicación de virus de DNA infeccioso. La idoxuridina puede interferir con la incorporación de timidina en el DNA viral, y también puede ser incorporada al DNA para formar DNA no funcional. La administración sistémica de idoxuridina rara vez es posible debido a su grave toxicidad.

### 8. Resistencia a las drogas

Mutación y adaptación: Los organismos resistentes a las drogas emergen en una población bacteriana por mutación u otro mecanismo genético, raramente por adaptación no genética.

A) Mecanismos genéticos de la resistencia a las drogas: La mayoría de las poblaciones bacterianas grandes contienen mutantes que son menos susceptibles a una droga dada, que el resto de la población. Tales mutaciones del cromosoma bacteriano se presentan independientemente de la exposición a la droga y ésta solamente sirve para seleccionar a las mutantes de los organismos susceptibles.

El patrón de resistencia varía con cada droga y con los diferentes organismos. Los mutantes de primer paso a la penicilina, tetraciclina, cloranfenicol y otros antibióticos suelen ser de resistencia baja y uniforme. Los mutantes de segundo paso (es decir, las bacterias descendientes de una población de mutantes de primer paso) son uniformemente de una resistencia un poco más elevada. Por otra parte, los mutantes de primer paso a la estreptomocina pueden ser de resistencia baja o muy alta, incluyendo algunas que son totalmente resistentes a todos los niveles de estreptomocina que puedan alcanzarse -

en los tejidos. Una vez que ha aparecido una mutante resistente a las drogas, en una población bacteriana, la mutación puede transferirse a las otras células por mecanismos de transformación, transducción o conjugación, dependiendo del tipo de mecanismo aplicable a una bacteria en particular. La transferencia de genes cromosómicos por cualquiera de estos mecanismos, -- probablemente ocurre con muy baja frecuencia en la naturaleza. La recombinación entre dos células, cada una resistente a una droga diferente, puede producir una célula resistente a ambas drogas.

La resistencia a las drogas puede ser también transferida genéticamente a través de episomas o plasmidios. Ejemplos notables de estos hechos son los que brinda el factor de transferencia de la resistencia (FTR), capaz de transmitir resistencia múltiple a las drogas por conjugación en las bacterias gramnegativas; los plasmidios que controlan la producción de penicilinas transmitidos entre los estafilococos a través de transducción por bacteriófagos.

B) Mecanismos no genéticos de la resistencia a las drogas: Se ha sostenido que las drogas pueden actuar como un estímulo directo y necesario para el desarrollo de resistencia en una población bacteriana completa expuesta. Tal "adaptación" probablemente sólo contribuye, en raras ocasiones, si es que alguna, al desarrollo de resistencia a las drogas en forma significativa. Sin embargo, las condiciones ambientales pueden ser importantes para explicar la resistencia a las drogas, independientemente del genotipo. Por ejemplo, los microorganismos metabólicamente inactivos, fácilmente pueden ser importantes para explicar ciertas infecciones crónicas y en algunos casos el fracaso de la quimioterapia por drogas.

## 9. Mecanismo de resistencia a las drogas

Entre las muchas explicaciones posibles de los mecanismos de droga resistencia, parecen atractivas las siguientes, aunque han recibido apoyo objetivo sólo parcialmente: 1) Aumento de la destrucción de la droga, ejemplo, producción de enzimas que destruyen a la penicilina, las penicilinasas, -- por muchos organismos penicilino resistentes. 2) Permeabilidad disminuida del organismo para la droga; 3) Aumento de la formación de un metabolito, con el cual la droga compete por una enzima, por ejemplo, aumento en la síntesis del PABA en algunas cepas sulfonamido resistentes; 4) Aumento en la síntesis de la enzima inhibida; 5) Desarrollo de un paso metabólico alternativo, evitando la reacción inhibida; 6) Presencia de una enzima alterada que todavía es capaz de realizar su función metabólica y que no es ya afectada por la droga; 7) Una estructura alterada de proteína ribosómica, por ejemplo, en la resistencia a la estreptomycin.

Cuando algunas variantes microbianas son resistentes a ciertas drogas y se seleccionan de la población por medio de la droga, pueden ser resistentes también a otras drogas a las cuales no habían sido expuestas. Esto se conoce como "resistencia cruzada". Tales relaciones existen, principalmente, entre agentes que se encuentran relacionados químicamente en forma íntima; por ejemplo, todas las tetraciclinas; eritromicina-carbomicina-espíramicina-oleandomicinas; estreptomycin-dihidroestreptomycin; neomicina-kanamicina-paromomicina; polimixina-colistina.

La aparición de resistencia a la droga, en las infecciones, puede disminuirse en las siguientes formas; 1) Por mantenimiento en los tejidos de los niveles de la droga, --



suficientemente altos para inhibir tanto la población original como a las mutantes de primer paso: 2) Por administración simultánea de dos drogas que no den resistencia cruzada y de las cuales cada una retarda la aparición de mutantes resistentes a la droga (ejemplo, estreptomycin e isoniazida, en la terapia combinada de la tuberculosis) y, 3) Evitar la exposición de los microorganismos a una droga especialmente valiosa, restringiendo el uso de ésta, especialmente en los hospitales.

#### 10. Implicaciones clínicas de la resistencia a las drogas

En 1936, cuando se emplearon por primera vez las sulfonamidas en el tratamiento de la meningitis, prácticamente todas las cepas del microorganismo eran susceptibles y muchos casos fueron curados por estas drogas; seis años más tarde la mayoría de las cepas eran resistentes y cantidad de casos fallaban en la respuesta al tratamiento con sulfonamidas. — Hasta 1962 los meningococos fueron uniformemente susceptibles a las sulfonamidas. A partir de entonces aparecieron meningococos del grupo B, resistentes a las sulfonamidas y se extendieron rápidamente en algunas poblaciones militares, de ahí que las sulfonamidas hayan perdido mucho de su utilidad en la prevención y tratamiento de las enfermedades meningocócicas en las poblaciones militares, e incluso ha habido diseminación de la enfermedad hacia la población civil. Un aumento similar ha habido con los estafilococos; en 1944 se encontró que la mayoría de las cepas de estafilococos aislados de pacientes hospitalizados o de miembros del personal del hospital eran sensibles a la penicilina; mientras que en 1948, del 65 al 85% de los estafilococos en los hospitales —

eran resistentes a la acción de la penicilina.

Este cambio se ha atribuido al uso, en gran escala, de la penicilina en los hospitales, lo cual ha dado como consecuencia la eliminación de los estafilococos penicilinasensibles y su substitución por variantes resistentes (generalmente productoras de penicilinasas). El empleo generalizado de tetraciclina también dio por resultado la eliminación de organismos sensibles a tetraciclina y su reemplazo por organismos tetraciclino resistentes. Así la mayoría de estafilococos de hospital son resistentes tanto a las penicilinas como a las tetraciclina. Estas cepas presentan tanto el problema clínico en el paciente individual, como el epidemiológico en la población entera del hospital.

Una situación similar se ha suscitado en lo que respecta a los organismos entéricos gramnegativos, especialmente en los hospitales. El empleo excesivo de drogas tiende a disminuir los organismos susceptibles a las drogas y favorecer la supervivencia de los droga resistentes. Esta selección "forzada" de las drogas en el ambiente, produce gradualmente la permanencia de las especies microbianas resistentes a las drogas, por ejemplo, el aeróbacter aerógeno, proteus y pseudomonas aeruginosa.

En un grado limitado, las mutantes drogoresistentes se han elevado a la tuberculosis. Las mutantes resistentes a la estreptomizina y a la isoniasida pueden complicar el tratamiento de los pacientes individuales en los cuales se presentan, y al ser transmitidos por contactos producen una elevación en las infecciones primarias resistentes a las drogas.

En ambientes cerrados, por ejemplo, hospitales, y cuarteles militares, el intercambio de organismos resistentes a las drogas entre el personal y su disminución por fármacos,

contribuye grandemente al problema. Existe también la posibilidad de que ciertos organismos resistentes a las drogas puedan mostrar virulencia o capacidad de diseminación aumentadas.

#### Dependencia de las drogas

Ciertos organismos no sólo son resistentes a las drogas sino que incluso las requieren para su crecimiento. Esto ha sido demostrado con la estreptomycin, pero puede aplicarse a otras drogas antimicrobianas. Cuando un meningococo estreptomycin-dependiente se inocula en un ratón, se produce una enfermedad progresiva y fatal si el animal se trata simultáneamente con estreptomycin. En ausencia de estreptomycin los microorganismos no pueden proliferar y los animales permanecen sanos. Este fenómeno probablemente desempeña un papel en la infección humana y en su tratamiento.

#### 11. Empleo clínico de los antibióticos

##### Peligro del uso indiscriminado de los antibióticos.

1. Sensibilización amplia de la población, dando como resultado hipersensibilidad, anafilaxia, fiebre, alteraciones hematológicas, hepatitis colestática (colestasis intrahéptica), y quizá enfermedades del tejido conjuntivo.

2. Cambios en la flora normal del cuerpo humano, con producción de enfermedad como resultado de la "sobrecarga" debido al crecimiento exagerado de organismos resistentes a las drogas.

3. Enmascaramiento de infecciones serias sin la erradicación de ellas. Por ejemplo, pueden suprimirse las manifestaciones clínicas en un absceso, pero el proceso infeccioso continúa.

4. La toxicidad directa de la droga es importante, par

ticularmente por el uso prolongado de ciertos agentes. Algunos ejemplos importantes son: Anemia aplástica, por el uso inapropiado del cloranfenicol; lesión renal, debido a antibióticos peptídicos; lesión del nervio auditivo, debido a la kanamicina.

5. Desarrollo de resistencia a las drogas en la población microbiana, principalmente por medio de la eliminación de microorganismos sensibles a las drogas del medio ambiente, saturado de antibióticos (por ejemplo, hospitales), y su reemplazo por microorganismos resistentes a las drogas.

## 12. Selección de antibióticos

Para abordar en forma racional el problema de la selección de las drogas antimicrobianas, deben seguirse los siguientes pasos:

A) Diagnóstico: Debe formularse un diagnóstico etiológico específico; frecuentemente éste puede hacerse sobre la base de una impresión clínica. Así, en la típica faringitis estreptocócica, en la gonorrea o en la neumonía lobar, las relaciones entre el cuadro clínico y el agente etiológico son lo suficientemente constantes que permiten la elección del antibiótico adecuado, únicamente por el cuadro clínico. Sin embargo, aun en estos casos, como una precaución frente al diagnóstico erróneo, es necesario obtener un espécimen representativo para el estudio bacteriológico, para la administración del antibiótico adecuado.

En la mayoría de las infecciones, la relación entre el agente etiológico y el cuadro clínico es muy incostante; por tanto, es de enorme importancia obtener especímenes adecuados para la investigación bacteriológica.

Tan pronto como se obtienen dichos especímenes, pueden

iniciarse el tratamiento quimioterapéutico sobre la base de la impresión clínica. Una vez que se ha identificado el agente etiológico por los procedimientos de laboratorio, la quimioterapia puede modificarse como sea necesario.

Quando se conoce el agente etiológico de una infección clínica, a menudo puede seleccionarse la droga de elección con base a la experiencia clínica corriente. En otras ocasiones se hace necesaria la determinación de la sensibilidad de los antibióticos en el laboratorio, para señalar cuál es la droga de elección.

B) Pruebas de sensibilidad: Las pruebas de laboratorio para determinar la sensibilidad a los antibióticos se encuentran indicadas en las siguientes circunstancias: 1) Cuando el microorganismo aislado es del tipo de los frecuentemente-resistentes a las drogas y organismos coliformes); 2. Cuando un proceso infeccioso es grave y parece ser mortal, a menos que sea tratado específicamente (por ejemplo: meningitis, septicemia); 3) En ciertas infecciones en las que la erradicación de los organismos infecciosos requiere de drogas que sean rápidamente bactericidas y no solamente bacteriostáticas (por ejemplo endocarditis bacteriana, osteomielitis aguda).

C) Titulación de la actividad bactericida en el suero: Esta prueba determina directamente si se están administrando al paciente, del cual se ha aislado el microorganismo etiológico, cantidades adecuadas de la droga.

Se obtiene suero durante el tratamiento, se diluye, se inocula con el microorganismo previamente aislado y se incuba. Los subcultivos a diferente intervalo deben indicar actividad bactericida en diluciones significativas del suero.

### 13. Acción combinada de los antibióticos

**Indicaciones:** Pueden administrarse, en forma adecuada, combinaciones de agentes antimicrobianos en los siguientes casos: 1) En caso de infecciones mixtas; 2) Para evitar o retardar la aparición de mutantes resistentes; 3) Para lograr efectos aditivos o sinérgicos contra una población homogénea de organismos resistentes; 4) Para el tratamiento de urgencia, antes que se completen los estudios de laboratorio, (por ejemplo: la sospecha de una septicemia producida por bacterias gramnegativas).

**Mecanismos:** Cuando dos agentes antimicrobianos actúan simultáneamente sobre una población microbiana homogénea, el efecto puede ser uno de los siguientes: 1) Indiferencia, es decir, la adición combinada no es más potente que la del agente más efectivo cuando se administra sólo. 2) Adición, cuando la acción combinada es equivalente a la suma de las acciones de cada droga, cuando se usa sola; 3) Sinergismo, por ejemplo, la acción combinada es significativamente mayor que la suma de ambos efectos; 4) Antagonismo, se dice que la acción combinada es menor que la del agente más efectivo, cuando éste se emplea solo.

Todos estos efectos pueden observarse tanto in vitro — El antagonismo está delimitado rigurosamente por la relación tiempo-dosis y por lo consiguiente es un abceso raro y poco probable en la clínica de la terapia antimicrobiana. La indiferencia y la simple adición es lo más común con la combinación de las drogas. La sinergia es la forma más deseable de la acción combinada de drogas en el tratamiento de las infecciones, pero es relativamente raro.

La naturaleza de los efectos antimicrobianos combinados varía con la mezcla de drogas, y es específica para cada cepa de microorganismos; así, ninguna combinación es uniforme.

mente sinérgica. Los efectos combinados no pueden predecirse por el comportamiento de un microorganismo ante las dosis — usadas aisladamente.

La terapéutica combinada no debe ser usada indiscriminadamente; deben hacerse todos los esfuerzos necesarios para emplear el antibiótico sencillo de elección. En las infecciones resistentes a los estudios detallados de laboratorio pueden a veces definirse las combinaciones de drogas sinérgicas, — que pueden ser efectivas para eliminar los microorganismos.

#### 14. Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis antiinfecciosa implica la administración de drogas para prevenir el establecimiento de microorganismos patógenos en el cuerpo humano. El término puede — incluir también la administración de drogas poco tiempo después de la exposición a microorganismos patógenos, pero antes del desarrollo de la sintomatología y la enfermedad.

No es posible eliminar o impedir el establecimiento de todos los microorganismos posibles con uno o aun con varios agentes antimicrobianos. El efecto útil de la quimioprofilaxis está limitado a la acción de una droga específica contra un microorganismo determinado. Cualquiera esfuerzo para impedir el establecimiento de uno de todos los microorganismos — patógenos, solamente dará por resultado la selección de — aquéllos más resistentes a las drogas como causa de la infección subsecuente. En todas las formas de quimioprofilaxis, — el riesgo de una posible infección en un individuo dado — — debe ser balanceado contra la toxicidad, el costo, la eficacia y las inconveniencias de la quimioprofilaxis propuesta.

La quimioprofilaxis antibacteriana es un proceso clínico aceptado para la prevención de las infecciones por estreptococos.

tococos del grupo A, gonococos, pasteurella pestis y el trepo-  
nema de la sífilis. Las drogas profilácticas han sido emplea-  
das también contra las infecciones rickettsianas y por poxvi-  
rus. La prevención de la endocarditis bacteriana, la cistitis  
postcoito y las exacerbaciones de una bronquitis crónica en  
personas con un riesgo elevado en un momento determinado, ha-  
sido también recomendada.

La disminución de la flora del intestino grueso antes  
de cirugía selectiva del colon ha encontrado amplia acepta-  
ción; sin embargo, su eficacia "quimioprofiláctica" no ha si-  
do demostrada. Las drogas bactericidas específicas, dirigidas  
contra los gérmenes patógenos más peligrosos, susceptibles de  
complicar la cirugía del corazón, pueden ser útiles en ocasio-  
nes. Sin embargo, en la gran mayoría de los procedimientos —  
quirúrgicos electivos no hay evidencia de que las drogas qui-  
mioprofilácticas afecten la frecuencia o severidad, en senti-  
do alguno, de las infecciones postoperatorias.



## 15. Penicilinas

El nombre genérico, penicilina, comprende todas las sustancias antibacterianas naturales y semisintéticas derivadas de varias especies de *penicillium*, siendo la más notable una cepa mutante de *P. chrysogenum*. Algunas, como las penicilinas naturales, son extraídas de cultivos. Otras, las penicilinas semisintéticas, se preparan mediante la modificación química de una penicilina natural y mediante síntesis del núcleo básico de la penicilina, ácido 6-aminopenicilánico. Esta última es la técnica más ampliamente usada y ha sido la más fructífera para el desarrollo de nuevos agentes útiles.

El mecanismo de la acción bactericida de las penicilinas tiene implicaciones clínicas importantes. Estos antibióticos parecen actuar mediante interferencia con la transferencia de ácido murámico y con la síntesis subsecuente de mucopéptidos que son esenciales para la formación e integridad de la pared celular bacteriana. Así que las penicilinas pueden actuar solamente sobre células en crecimiento y no atacan a las bacterias en reposo o a los microorganismos intercelulares que no están en una fase de crecimiento activo. Por esta razón, la administración concomitante de tetraciclina y una sulfonamida, es irracional, ya que la depresión del crecimiento celular bacteriano, por el segundo agente, puede inhibir la acción de la penicilina.

La penicilina G (benzpenicilina), el compuesto original, permanece como una de las piedras angulares de la terapéutica antibiótica moderna. En su forma extendida en la forma potásica o sódica, benzatínica o de sal procainica. De las variantes originales de la penicilina (introducidas - -

antes de 1960), la penicilina fenoximetilica (penicilina V), y la feneticilina (penicilina 152) aún están en el uso común tanto en la forma de bases libres como en la de sales potásicas. Aunque ambos agentes producen niveles sanguíneos algo más altos después de la medicación oral, ninguno de ellos — tiene ventajas terapéuticas prácticas comprobadas, sobre — dosis orales más altas de penicilina G amortiguada.

Los derivados semisintéticos introducidos más recientemente son similares en su acción al compuesto original, pero también son eficaces contra estafilococos productores de penicilina, con excepción de la ampicilina. Estos agentes incluyen a la meticilina sódica, a la oxaxilina sódica, a la nafcilina sódica y al monohidrato de cloxacilina sódica. La ampicilina no es eficaz contra estafilococos resistentes, — pero es más activa contra algunas bacterias gramnegativas de lo que son otras penicilinas.

Se dispone de preparaciones de penicilina para administración por todas las vías convencionales. Sin embargo, la administración tópica de estos agentes está contraindicada, — ya que las indicaciones para tal uso son virtualmente inexistentes y la sensibilización con fenómenos alérgicos subsiguientes es una complicación frecuente.

Las preparaciones para uso oral incluyen a la penicilina G potásica, a la penicilina G benzatínica, a la penicilina fenoximetilica y a sus sales, a la feneticilina potásica, a la oxacilina, a la cloxacilina, a la ampicilina y a la nafcilina.

La administración oral está indicada en las infecciones menos graves y en las que han sido controladas mediante terapéutica parenteral, y en aquellas que requieren un tratamiento prolongado. Las penicilinas no deben usarse por vía

oral para el tratamiento inicial de meningitis, sífilis o ag-  
tinomicosis. Se administran oralmente para la profilaxis de  
la fiebre reumática, pero no se usan por esta vía para el  
tratamiento de esta alteración.

Todas las preparaciones de penicilina oral tienden a  
ser absorbidas erráticamente, y la mayor parte de ellas son  
susceptibles de destrucción por el ácido gástrico. Para com-  
pensar estas características, las grandes dosis usadas ac-  
tualmente son administradas, frecuentemente, una hora antes  
o dos horas después de los alimentos. Una causa común del  
fracaso de la terapéutica con penicilina oral es el nivel  
inadecuado de la droga en la sangre y en los tejidos resul-  
tantes de la ingestión de la misma, junto con las comidas.

Las penicilinas para uso parental incluyen las sales:  
potásicas, benzatínica y procaínica de penicilina G, y de oxa-  
cilina, cloxacilina, meticilina, ampicilina y nafcilina. Las  
preparaciones parenterales son usadas para tratar infeccio-  
nes serias, perturbaciones gastrointestinales que complican  
el cuadro, y para pacientes que sea improbable que sigan las  
instrucciones para uso oral.

Pueden producirse concentraciones sanguíneas altas y  
transitorias mediante la inyección intramuscular o intraveno-  
sa de una solución acuosa de penicilina G cada 3 a 6 hrs. --  
Cuando se requieren dosis muy elevadas de penicilina G (por-  
ejemplo, 50 millones de unidades o más al día), la droga de-  
be darse por vía intravenosa. El uso de la penicilina G potá-  
sica mediante inyección intratecal ha sido generalmente des-  
cartado ya que, aunque es dada en dosis pequeñas y bien di-  
luidas, la droga produce irritación que puede causar convul-  
siones.

Si se necesitan efectos más sostenidos se administran,  
intramuscularmente, preparaciones menos solubles. Puede dar-

penicilina G procaínica en aceite o en agua cada 8 o 12 horas o una vez al día, dependiendo de la preparación escogida y de las dosis usadas. La penicilina G benzatínica en agua puede permanecer en el cuerpo hasta después de cuatro semanas de una inyección intramuscular. Sin embargo, debido a que los niveles sanguíneos producidos son bajos, estos agentes menos solubles son eficaces solamente contra bacterias muy susceptibles.

La fijación a las proteínas del plasma, que ocurre con todas las penicilinas, va desde el 20% para ampicilina hasta 35 a 50% para la penicilina G; 50 a 70% para la penicilina fenoximetilica y la feneticilina, y 90% o más para la oxacilina y la cloxacilina. Sin embargo, el complejo proteína-penicilina es muy hábil. Aunque no existe una relación obvia comprobada entre el grado de fijación de proteínas y la actividad in vivo, los datos existentes indican que solamente la droga libre tiene actividad antibacteriana y que la cantidad de droga libre en los tejidos, en general, no es mayor que en el suero.

Las concentraciones eficaces mínimas in vitro varían enormemente entre las diferentes especies bacterianas y entre las diversas penicilinas. El espectro antibacteriano in vitro de estas drogas es básicamente similar, pero varía en grado. La penicilina G frecuentemente es eficaz a concentraciones más bajas, tanto in vitro como in vivo, como son la mayor parte de las otras penicilinas.

Tal como con otros agentes antibacterianos, no se conoce claramente si un nivel sanguíneo constante de las penicilinas es más o es menos eficaz que una concentración variable. Algunas pruebas recientes indican que altas concentraciones séricas periódicas pueden ser más eficaces que niveles sangui-

neos mantenidos constantemente, pero esto no ha sido confirmado.

La mayor parte de las penicilinas son excretadas rápidamente por la orina, sea como la droga activa o como sus productos catabólicos; sin embargo, algunas de ellas, especialmente la ampicilina, la nafcilina, aparecen en alta concentración en la bilis y son reabsorbidas en el intestino. Las penicilinas entran al líquido amniótico y cruzan la barrera placentaria. La difusión de estas drogas en el líquido cefalorraquídeo, sinovial y otros líquidos corporales, es generalmente pobre a menos que se den dosis muy grandes; sin embargo, pueden obtenerse concentraciones antibacterianas adecuadas en estos líquidos, en presencia de una inflamación localizada.

#### Elección de penicilinas

La penicilina G es aún el más usado de estos agentes. Excepto en pacientes que son alérgicos a las penicilinas y que por lo tanto deben de recibir un agente antibacteriano de una clase diferente, la penicilina permanece como la droga de elección para el tratamiento de infecciones causadas por cocos grampositivos susceptibles, particularmente, estreptococos hemolíticos del grupo A. La penicilina G también es generalmente preferida para infecciones causadas por gonococos, *trachomonas pallidum*, *clostridias*, *bacillus anthracis*, *cornebacterium diphtheriae* y especies de actinomicos.

En general, la susceptibilidad de la bacteria debe determinarse mediante pruebas in vitro. Sin embargo, ya que es posible verse desorientado por los resultados de una prueba de sensibilidad inapropiamente escogida, debe tenerse cuidado de usar un procedimiento que haya demostrado que da resul---

tados fidedignos con las penicilinas. Actualmente parecen indispensables los estudios de susceptibilidad cuando el organismo causal es un neumococo, meningococo, gonococo, treponema o estreptococo del grupo A, pero deben hacerse cuando el organismo es un estreptococo o un enterococo. Los estafilococos sensibles a la penicilina en lesiones cerradas, situadas profundamente (por ejemplo; osteomielitis, endocarditis bacteriana subaguda, abscesos profundos), rara vez desarrollan resistencia a la penicilina. Sin embargo, en infecciones estafilocócicas abiertas (por ejemplo, en los pulmones, en el aparato genitourinario o en heridas), la terapéutica de cepas sensibles con penicilina comúnmente predispone a una superinfección con cepas resistentes.

Una penicilina resistente a la penicilinasa como la oxacilina, la cloxacilina, la meticilina o la nafcilina está indicada primariamente para el tratamiento de infecciones estafilocócicas que se sabe son causadas por estafilococos resistentes, productores de penicilinasa o por aquellos en los que se sospeche resistencia por penicilinasa (por ejemplo, en infecciones adquiridas en hospitales); sin embargo, ya no es sostenible el concepto original de que las penicilinas resistentes a la penicilinasa deben restringirse solamente a infecciones comprobadas por estafilococos resistentes; un retraso en la administración de estos agentes contribuye a la alta mortalidad en las infecciones serias causadas por estafilococos que resulten ser resistentes. Aunque aún es demasiado pronto para determinar hasta qué grado el uso intenso e indiscriminado de las penicilinas resistentes a la penicilinasa puede llevar al desarrollo de organismos resistentes; el uso mundial de estos compuestos más nuevos ha tenido como resultado la aparición rápida de cepas resistentes de Staphylococcus

aureus, como era de suponerse. No obstante, estas penicilinas probablemente no deben usarse en infecciones que se sepa que involucran solamente a bacterias susceptibles a la penicilina G. La sensibilidad actual, algo baja, de los gonococos a las penicilinas puede ser sobrepasada mediante el uso de dosis -- mayores de penicilina G, al menos que esté presente una infección mixta con estafilococos resistentes a la penicilina, en cuyo caso debe usarse una penicilina resistente a la penicilinas.

En concentraciones bajas, la ampicilina es la más eficaz de las penicilinas contra bacterias gramnegativas tales como Escherichia coli, Haemophilus influenzae y especies de proteus, salmonella y Shigella. Es usada tanto oral como parenteralmente para tratar infecciones (especialmente infecciones del aparato urinario y bronquitis) causadas por cepas sensibles de estos organismos.

La penicilina G es eficaz profilácticamente en pacientes con fiebre reumática. También es usada antes de procedimientos quirúrgicos menores, tales como amigdalectomía y extracciones dentarias en pacientes con una historia de fiebre reumática y de enfermedad cardíaca reumática o congénita.

Las pretensiones de la superioridad de una penicilina sobre otra, basadas en criterios tales como niveles sanguíneos y eficacia in vitro, son de una validez dudosa, ya que no consideran factores tales como estabilidad en ácido, velocidad de absorción y excreción, concentraciones sanguíneas -- bajas y niveles tisulares.

Las penicilinas analizadas individualmente son: ampicilina y su sal sódica, feneticilina potásica, penicilina fenoximetilica y su sal potásica, metecilina sódica, oxacilina -- sódica, cloxacilina sódica y nafcilina sódica.

## Reacciones adversas y precauciones

Los efectos indeseables más comunes, producidos por las penicilinas, son reacciones adversas. Las muertes debidas a anafilaxia, después de la inyección de penicilina, han sido numerosas y raramente han ocurrido después de la administración oral. Otras reacciones alérgicas incluyen prurito, urticaria, erupción cutánea (que puede volverse exfoliativa), fiebre, diarrea y reacciones de enfermedad del suero.

Los mecanismos de la alergia a la penicilina permanecen desconocidos. Sin embargo, se cree, basándose en estudios recientes, que las reacciones de hipersensibilidad no son debidas a penicilinas alteradas sino que son causadas por productos de degradación, que a su vez reaccionan con proteínas, polipéptidos o aminoácidos para formar complejos antigénicos. Los complejos ácido-peniciloico-proteína y los compuestos peniciloilos, principalmente la N-(benzil-peniciloil) licina, han sido implicados como determinantes antigénicos importantes.

La frecuencia de presentación de reacciones alérgicas a la penicilina G cristalina se ha calculado en cerca, de 1% después de la administración oral, y de 5% después de administración parenteral.

La frecuencia de presentación de reacciones de hipersensibilidad a la penicilina G procaínica o a la penicilina G benzatínica administradas parenteralmente es de cerca de 1%. La más alta frecuencia de presentación de sensibilidad ocurre después de la aplicación tópica o de exposición al polvo que contenga la droga. Las reacciones adversas causadas por penicilinas semisintéticas más nuevas ocurren en aproximadamente el mismo porcentaje de pacientes que cuando se administra penicilina G. Aunque la hipersensibilidad a las penicilinas puede perderse eventualmente, la condición puede desarrollarse -



de nuevo al haber reexposición a estas drogas. Por esta razón, las preparaciones de las penicilinas están generalmente contraindicadas en cualquier paciente con una historia de hipersensibilidad. Se han hecho intentos de investigar la hipersensibilidad mediante la inyección de una pequeña cantidad de penicilina G intracutáneamente; sin embargo, éste puede ser un procedimiento peligroso porque la penicilina G puede causar serias reacciones, agudas o retardadas, en sujetos susceptibles, aun en las pequeñas cantidades usadas en la prueba. Aunque no se encuentra disponible comercialmente para uso general o para investigación, se usa actualmente en forma frecuente un conjugado peniciloil polilisina como un agente de prueba. Al igual que la penicilina G, el conjugado es inyectable intradermicamente y parece ser un indicador mucho más seguro y más fidedigno de pacientes potencialmente hipersensibles de lo que es la penicilina G misma. No obstante, se han observado reacciones a este agente y aún no se conoce si revela o no todos los tipos de sensibilidad a la penicilina. En realidad, aun en esta nueva técnica no hay una forma conocida de asegurarse si un paciente reaccionará o no a la penicilina. Algunos pacientes sensibles, con pruebas cutáneas positivas, tendrán una prueba cutánea negativa después de recibir penicilina aun cuando no sean alérgicos. Recíprocamente, una prueba cutánea positiva no necesariamente constituye una contraindicación para el uso de penicilina, a menos que el paciente tenga también una historia clínica de hipersensibilidad a la penicilina. La medicación previa con penicilina no es un prerrequisito para el desarrollo de sensibilidad. Más aún, la frecuencia de presentación de reacciones de hipersensibilidad a la penicilina parece ser mayor en pacientes con otras alergias y en los que tienen infec---

ciones micóticas activas o latentes.

Las penicilinas son relativamente no irritantes, pero algunas de ellas pueden causar dolor cuando se inyectan intramuscularmente, y se han presentado algunos casos de flebitis después de inyecciones intravenosas repetidas. Cuando se inyecta intratecalmente, la penicilina es irritante para el sistema nervioso central y puede causar convulsiones aun en dosis pequeñas y bien diluidas.

Las grandes dosis intravenosas de penicilina G potásica (50 millones al día o más) pueden causar hipertotasemias y, raramente, convulsiones en paciente con daño renal.

Ha habido una notable ausencia de otros tipos de reacciones tóxicas a las penicilinas. Aun cuando la meticilina ha sido asociada con una depresión de la actividad de la médula ósea roja en algunos pacientes, no han ocurrido decesos y la asociación puede ser espuria.

En general la susceptibilidad de las bacterias a la penicilina debe ser determinada mediante pruebas in vitro, esto es especialmente importante en las infecciones estafilocócicas. Pueden presentarse infecciones serias con microorganismos resistentes, en forma especial en bacterias gramnegativas tales como especies de pseudomonas y proteus y con candida, consecutivamente a la terapéutica con cualquiera de las penicilinas. También debe recordarse que pueden aparecer estafilococos resistentes a la penicilina durante el tratamiento con penicilina G, y en infecciones abiertas causadas por estafilococos, neumococos o estreptococos del grupo A.

Debido a que las penicilinas son eficaces solamente contra bacterias que están creciendo activamente, pocas veces, si acaso alguna, deberán usarse agentes bacteriostáticos tales como las sulfonamidas y tetraciclinas junto con la

penicilina.

Nada se sabe acerca del efecto de muchas de las penicilinas sobre el feto, pero en general este grupo de drogas no parece ser teratogénico en el hombre.

#### Ampicilina y ampicilina sódica

(OMNIFEN, PENBRITIN, POLYCILLIN, PRINCIPEN; PENBRITIN-S, POLYCILLIN-N)

La ampicilina, una ampicilina semisintética para uso oral y parenteral, tiene el mismo espectro general de actividad que la penicilina G, pero es más eficaz que la penicilina G contra bacterias gramnegativas. In vitro, es activa contra proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, salmonella typhosa, mucos sepas de Escherichia coli y varias cepas de Shigella. La experiencia clínica presente indica que la ampicilina también pueden ser eficaz contra Klebsiella y contra algunas cepas de aerobacter, pero la mayor parte de las infecciones por pseudomonas son resistentes. También puede ser útil para tratar algunas infecciones causadas por estreptococos faecalis, pero se necesitan estudios ulteriores de la endocarditis causada por este organismo antes de que pueda recomendarse la ampicilina con preferencia sobre la terapéutica con penicilina y entropomicina combinadas.

La ampicilina es inactivada por la penicilinaasa y por lo tanto es ineficaz contra estafilococos resistentes a la penicilina G. Algunos bacilos entéricos, especialmente E. coli y Proteus, han desarrollado resistencia a la ampicilina, pero los estreptococos, neumococos y H. influenzae no se han

vuelto resistentes.

Aunque es más eficaz que la penicilina G, para algunos organismos gram - la ampicilina no debe ser usada rutinariamente como un sustituto de la penicilina G. Tal como con - - cualquiera de las penicilinas, el uso indiscriminado puede - aumentar la velocidad del desarrollo de cepas bacterianas -- resistentes a la droga.

Debido a que la ampicilina causa comparativamente pocos efectos adversos, con frecuencia es preferible a las tetraciclinas o al cloranfenicol cuando se desea un antibacteriano de amplio espectro. Por ejemplo, puede ser útil en mujeres embarazadas y en infantes, cuando la penicilina G no - está indicada porque el organismo sea Gramnegativo y cuando es deseable evitar el uso de las tetraciclinas o del cloranfenicol a causa de posibles reacciones adversas.

Las principales indicaciones clínicas de la ampicilina son infecciones urinarias, respiratorias y del aparato gastrointestinal, y meningitis bacteriana en los niños.

Las infecciones del aparato urinario, causadas por bacterias susceptibles, especialmente E. Coli, P. Mirabilis, Es-treptococos no hemolíticos y enterococos resistentes a la - penicilina G, parecen responder rápidamente a la ampicilina, pero la penicilina G permanece como la droga de elección - para las infecciones urinarias susceptibles (por ejemplo, en la urinaria gonorréica).

Las infecciones del aparato respiratorio, en las que - se presentan juntas H. influenzae y diplococcus pneumoniae, - responden grandemente al tratamiento con ampicilina. La eficacia de la ampicilina puede aproximarse a la de las tetraciclinas y exceder a la de la penicilina G o a la de la penicilina fenoximetilica, aunque la penicilina G permanece como -

la droga preferida para las infecciones causadas por *D pneumoniae*.

Las infecciones del aparato biliar y las infecciones intestinales causadas por cepas sensibles de *E. Coli*, *Enterococos* resistentes a la penicilina G., *Salmonellas* y *Shigelas*, parecen ser un área promisoro para el uso de la ampicilina debido a la concentración relativamente alta de este agente antibacteriano en la bilis; Sin embargo, los resultados del tratamiento de enteritis causado por salmonellas han sido desalentadoras. Aun el cloranfenicol no ha producido resultados consistentemente satisfactorios aunque agente permanece como la droga de elección, excepto en pacientes portadores con infecciones resistentes que requieren tratamiento prolongado. Los resultados con ampicilina en el tratamiento de enteritis, causado por *Shigela*, parecen ser más favorables; en los niños, la meningitis bacteriana, causada por *N. meningitidis*, neumococos o *H. influenzae*, parecen responder bien a la administración parenteral de ampicilina.

Grandes dosis de ampicilina pueden ser eficaces, dignas de confianza y relativamente atóxicas cuando se comparan con resultados obtenidos con otra terapéutica. La meningitis bacteriana también ha sido tratada con buen éxito en algunos casos, en adultos.

La ampicilina ha sido sugerida para usarse en el tratamiento de endocarditis bacteriana subaguda y de infecciones enterocócicas cuando los organismos son clínicamente resistentes a la penicilina G. También puede ser preferible en infecciones mixtas (por ejemplo, cocos susceptibles con bacilos gramnegativos), que de otra manera requerirían el uso de penicilina G y estreptomocina.

## Reacciones adversas

La ampicilina es básicamente bien tolerada, pero puede producir reacciones alérgicas tales como prurito, erupción, urticaria, eosinofilia, fiebre y edema angioneurótico. También han ocurrido reacciones anafilácticas, particularmente después del uso parenteral de esta droga. Además, ha ocurrido flebitis local después de administración intravenosa y es común un dolor local después de inyectar en forma intramuscular. Cuando se administra oralmente, la ampicilina puede causar perturbaciones gastrointestinales (espasmos, diarrea, náuseas, vómito).

Se han hecho notar superinfecciones, especialmente del aparato gastrointestinal, estando usualmente involucradas algunas especies de aerobacter, pseudomonas y candida. No se han observado reacciones tóxicas que involucren al riñón o la médula ósea roja.

## Precauciones

La ampicilina está contraindicada usualmente en pacientes con historia de reacciones alérgicas a otras penicilinas, debe darse con cautela a cualquier persona con otras alergias conocidas o sospechadas. Si ocurre una superinfección, debe ser necesario modificar el tratamiento o discontinuar por completo la ampicilina substituirlo con algún otro agente antibacteriano.

No se dispone de información definitiva sobre la posible toxicidad de la ampicilina durante el embarazo; sin embargo, en general las penicilinas no parecen ser teratogénicas en el hombre.

Tal como con muchos otros agentes antibacterianos, deben probarse periódicamente las funciones renal, hepática y hema

topogética.

El uso parenteral de la ampicilina debe reservarse para las infecciones más graves y para aquellos pacientes que sean incapaces de tomar la droga oralmente. Debe cambiarse a la administración oral tan pronto como sea posible.

#### Farmacología

La ampicilina es soluble en agua y estable en ácido, es absorbida fácilmente en el intestino cuando se administra oralmente. Los niveles séricos máximos aproximados después de una dosis única de 500 mg. por diversas vías son: intravenosa 45 mg/ml. en el término de 5 minutos; intramuscular, 8 mg/ml. en el término de 1 hora; oral, 2.5 a 5 mg/ml. en el término de dos horas. La ampicilina es excretada rápidamente en la orina.

#### Dosificación y preparaciones

Para adultos, la dosificación usual de ampicilina por todas las vías es de 250 a 500 mg. cada 6 horas; pueden requerirse dosis tan grandes como 1 gr. para bacterias gramnegativas más refractarias.

Cuando la droga se administra oralmente, los niños menores de 13 años deben recibir de 50 a 200 mg/kg. de peso corporal en dosis divididas cada 6 a 8 horas. Cuando se usa la vía intramuscular o intravenosa, los niños que pesen menos de 20 kg. deben recibir 25 a 50 mg. por kilo de peso corporal al día, en dosis divididas cada 6 horas. Sin embargo, en la meningitis bacteriana deben darse dosis diarias de 100 a 200 mg/kg. en cantidades divididas.

Algunos adultos han sido tratados con éxito de meningitis bacteriana con dosis diarias de 8 a 14 gr.

El tratamiento con ampicilina puede ser continuado durante 4 semanas o más cuando sea necesario (por ejemplo, en pacientes con fiebre tifoidea o bronquitis crónica). No es necesario que el estómago esté vacío cuando esta droga se administra oralmente.

Preparaciones: inyección (sal sódica): Polvo 150, 250- y 500 y 1 gr. POLYCYLLIN-N

Oral: cápsulas 250 mg. (OMNIPEN, PRINCIPEN) 250 y 500 mg. -- (PENBRITIN)

gotas 100 mg/ml.

suspensión 125 mg./100 ml.

Vías de administración: Intravenosa, intramuscular y oral.

#### FENETICILINA POTÁSICA

(Syncillin, Bendralan).

Acciones y usos: Es un homólogo de la penicilina fenoximetilica, de la cual difiere por la adición de un grupo metilo en la cadena lateral. Es preparada sintéticamente a partir del producto de fermentación, ácido-6-aminopenicililánico.

La feneticilina potásica, al igual que la penicilina fenoximetilica, es muy estable en el ácido gástrico. Su absorción en el aparato gastrointestinal, al igual que la de las otras preparaciones de penicilina oral, es rápida pero sólo parcial; la absorción aumenta si la droga se administra cuando el estómago está vacío.

Las indicaciones para el uso de la feneticilina potásica son las mismas que para las otras preparaciones de penicilina administradas oralmente, es decir, el tratamiento de infecciones causadas por estreptococos hemolíticos, neumococos, gonococos y estafilococcos susceptibles. No es eficaz contra -



estafilococos productores de penicilinas.

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas son similares a las de las otras penicilinas, de las cuales las más comunes son de naturaleza alérgica.

#### Precauciones

La feneticilina potásica está contraindicada en pacientes en los que se sabe son hipersensibles a la penicilina.

#### Dosificación y preparaciones:

##### Vía de administración oral

Dosificación: La dosis usual es de 124 a 250 mg. cada 8 horas (200 000 a 400 000 U), pero si está indicado puede darse 500 mg. Para obtener una absorción máxima debe administrarse cuando el estómago esté relativamente vacío.

Preparaciones: Oral, gotas, 125 mg/0.6 ml. (Darcil, -- Maxipen, Syncillin) Tabletas, 125 y 250 mg. (Darcil, Maxipen, Syncillin).

#### Nafcilina Sódica

(Unipen)

Acciones y usos: La nafcilina sódica, una penicilina semisintética que es resistente a la penicilinasas y al ácido, se usa oral o parenteralmente. Es eficaz contra estafilococos, estreptococos hemolíticos, neumococos y gonococos. -- También ha sido usada en el tratamiento de infecciones mixtas con estafilococos resistentes a la penicilina G, estreptococos o neumococos, y como una terapéutica inicial para infecciones estafilocócicas serias, en las que se sospecha--

resistencia a los organismos, pero que no haya sido verificada todavía por pruebas in vitro.

Esta droga ha probado ser clínicamente eficaz en infecciones del aparato respiratorio, los tejidos blandos y la piel, causadas por organismos susceptibles, y en la osteomielitis y endocarditis bacteriana subaguda. También ha sido de algún beneficio en el tratamiento de infecciones del aparato urinario; sin embargo, debido a la concentración algo más baja y variable de nafcilina en la orina, después de la administración oral, la droga puede ser menos eficaz que algunas otras penicilinas cuando se administra oralmente. Debe usarse por vía oral solamente en infecciones poco intensas o en infecciones más serias, después de que éstas hayan sido controladas mediante administración parenteral.

#### Reacciones adversas

La nafcilina sódica generalmente es bien tolerada. Tal como con otras penicilinas, los efectos indeseables producidos son en general de naturaleza alérgica. Lo que más frecuentemente se presenta es erupción cutánea. Ocasionalmente se presenta náusea y diarrea cuando la droga es administrada oralmente.

La nafcilina puede causar dolor o irritación tisular cuando se administra intramuscularmente.

#### Precauciones

Ya que existe sensibilidad cruzada con otras penicilinas, la nafcilina sódica en general está contraindicada cuando hay una historia de sensibilidad a cualquier penicilina, debe ser administrada con cautela a pacientes con otras alergias conocidas o sospechadas.

Debido a los efectos irritantes de la nafcilina, es necesario que las dosis intravenosas estén bien diluidas y se administren lentamente.

#### Farmacología

En pruebas comparativas en animales, la nafcilina sódica algunas veces es eficaz contra bacterias susceptibles, en dosis más pequeñas y en concentraciones in vitro más bajas - que algunas de las penicilinas más antiguas. Recientemente se han encontrado en animales concentraciones tisulares relativamente altas comparadas con los niveles plasmáticos de la nafcilina, tanto después de la administración oral como parenteral.

#### Dosificación y preparaciones

Dosificación: Intramuscular, en adultos, 500 mg. de nafcilina sódica cada 4 o 6, horas; a los infantes y niños, 25 mg/kg. una o dos veces al día. Intravenosa, en los adultos, 500 mg. a 1 g. cada 4 horas. La dosis debe disolverse en 15 ml. de cloruro de sodio inyectable y administrarse lentamente durante 10 minutos.

Oral, para facilitar su absorción, las dosis de nafcilina sódica deben tomarse una o dos horas antes de las comidas. A los adultos deben dárseles de 250 a 1 g. cada 4 a 6 horas, dependiendo de la gravedad de la infección. A los niños deben administrarseles 250 mg. tres veces al día.

Preparaciones: Inyección, porlvo de 500 mg. Oral, cápsulas de 250 mg.

Vías de administración: Intramuscular, intravenosa y oral.

**PENICILINA FENOXIMETILICA, N.F. Y PENICILINAFENOXIMETILICA - POTASICA, U.S.P. (Abocilina, Pen-vee K).**

**Acciones y usos.** La penicilina fenoximetilica (penicilina V), un antibiótico producido por fermentación, difiere químicamente de la penicilina G en que tiene un grupo fenoximetilo en lugar de un grupo bencilo. Es administrada oralmente y tiene el mismo espectro antibacteriano que las sales solubles de la penicilina G. La penicilina fenoximetilica no es eficaz contra los estafilococos productores de penicilinasa.

La sal potásica de la penicilina fenoximetilica es absorbida más rápidamente y produce niveles sanguíneos algo más altos como lo hacen cantidades iguales del ácido libre.

En general la eficacia clínica de la penicilina fenoximetilica parece ser similar a la de la penicilina G.

**Reacciones adversas**

La penicilina fenoximetilica es generalmente bien tolerada, pero produce reacciones de hipersensibilidad similares a las producidas por otras preparaciones de penicilina.

**Precauciones**

La penicilina fenoximetilica está contraindicada en pacientes en los que se sabe son hipersensibles a la penicilina. En pacientes como una historia de otras condiciones alérgicas, son aconsejables otros tratamientos con otro tipo de agentes antibacterianos.

**Dosificación y preparaciones.**

La dosificación usual de penicilina fenoximetilica ---

para el tratamiento de infecciones moderadas, causadas por estreptococos hemolíticos y estafilococos susceptibles, es de 125 a 250 mg. 4 a 6 veces al día. Para uso profiláctico, en pacientes con enfermedad cardíaca reumática que vayan a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos menores, la dosis usual es de 500 mg. para adultos y 250 mg. para niños, cada 6 horas. En infecciones gonorreicas agudas, una dosis inicial de 500 mg. es seguida de 4 dosis de 250 mg., a intervalos de 6 horas cada una.

Preparaciones: solución 125 y 250 mg./5 ml. (pen-vee K).

Cápsulas 125 y 250 mg. (V-Gillin).

Vías de administración: oral.

#### METICILINA, OXACILINA, CLOXACILINA, DICLOXACILINA

El radical que acompaña al A6AP protege al anillo beta lactam de la acción de la penicilinas, la cual es una beta-lactamasa. Por este motivo son antibióticos de gran utilidad contra el estafilococo resistente. Con excepción de la meticilina, se pueden administrar por vía oral al resistir su molécula la acción de los ácidos gástricos. Debe procurarse que se ingieran con el estómago vacío, ya que se retarda y se hace irregular su absorción en presencia de alimentos.

Dosis: Cloxacilina y oxacilina

Adultos: 500 mg. cada 6 u 8 horas; vía oral y parenteral.

Niños: 50 mg./kg. al día.

Dicloxacilina

Adultos: 250 mg. cada 6 u 8 horas; vía oral o parenteral.

Niños: 25 mg./kg. al día.

## 16. CEFALOSPORINAS

- a) Cefaloridina
- b) Cefalotín
- c) Cefaloglicina
- d) Cefalexina

Estos anteriores medicamentos son producidos por un hongo -- del género *Cephalosporium*, tienen mucha afinidad con las penicilinas. Son derivados del ácido 7 aminocefalosporánico. -- No tienen acción por vía oral los dos primeros, alcanzando -- rápidos niveles sanguíneos elevados los dos últimos cuando -- se administran por vías digestivas, sobre todo la cefalexina que se absorbe en vías digestivas altas.

Son distribuidas con regularidad en la mayor parte de los tejidos y se eliminan por los riñones. Actúan como bactericidas y tal vez su mecanismo de acción, parecido al de -- las penicilinas. Si hay sensibilidad y resistencia cruzadas -- con ellos. No son destruidos por la penicilinas, frente a -- la que actúan en forma competitiva. Deben considerarse como el antibiótico de espectro amplio de mayor utilidad. Su toxi -- cidad es menor aun que la de la penicilina. Cubren en térmi -- nos generales los mismos gérmenes que ella, teniendo acción -- importante sobre algunos coliformes. Su administración debe -- llevarse a cabo en problemas infecciosos en los que intervien -- nen estafilococos, coliformes o cuando hay la sospecha de -- flora mixta.

Dosis: Cefaloridina

Adultos: 1/2 gramo cada 6 horas, intramuscular -- o intravenosa.

Niños: 50 mg./kg.

**Cafalotin**

Adultos: 1 gr. cada 6 horas, intramuscular o intravenosa.

Niños: 100 mg./kg.

**Cefalexina**

Adultos: 500 mg. cada 6 u 8 horas, vía oral.

Niños 50 mg./kg.

**17. Antibióticos de espectro intermedio:**

**1. Macrolidos**

- a) Eritromicinas
- b) Spiramycin
- c) Leucomicina
- d) Oleandomicina
- e) Ostreogricina

Consideraciones generales: Este grupo de medicamentos comprende compuestos obtenidos de varias especies de Streptomicas. Su fórmula química posee un anillo latona macrocíclico al cual se agrega un azúcar, principalmente esoxamina y cladinosa. Todos ellos se absorben por vía oral y algunos pueden ser administrados por vía parenteral. Se distribuyen en la mayor parte del organismo, con excepción del espacio subaracnoideo.

Logran mayores concentraciones en el hígado. Actúan como bacteriostáticos, pudiendo ser bactericidas en dosis elevadas. Son bien tolerados por los pacientes. Como efectos colaterales se menciona: irritación de vías digestivas, que carece de importancia la mayor parte de los casos. Más que -

cuidado, debe observarse al administrarlos por más de 10 -- días, en vista que todos pueden producir colestasis intrahepática, debido a mecanismos de hipersensibilidad.

Se habla contradictoriamente, en ocasiones, de la resistencia cruzada que aparece entre los diferentes macrólidos. Se concluye que por lo menos, respecto al estafilococo, es probable que una cepa resistente a uno de ellos pueda serlo a los demás.

Actúan mediante la inhibición de la síntesis de proteínas de la pared celular bacteriana.

Las propiedades farmacológicas, indicaciones, toxicidad y dosificación, son las mismas para todos. Con excepción del Spiremycin que se dosifica más alto, se administran a razón de 50 mg. por kilo de peso, en 24 horas, en niños.

En adultos 500 mg. cada 6 horas.

Se utilizan en los procesos infecciosos en que intervienen gérmenes grampositivos, además son efectivos contra estafilococos resistentes a la penicilina. Desgraciadamente estos microbios pueden dar lugar a mutantes que resisten a los macrólidos y no se ha encontrado un mecanismo enzimático que lo origina.

Cuando se administran de rutina y por largo tiempo a una población hospitalaria limitada, se corre el riesgo de seleccionar las variedades que han aparecido.

Su principal indicación se dirige a sustituir la penicilina cristalina cuando hay alergia a ella. Controlan la mayor parte de los microorganismos sobre los que actúa la penicilina. Si bien es cierto que existen diferencias de comportamiento entre los macrólidos, entre los gérmenes que atacan, en términos generales puede concluirse que tiene acción parecida.



## II. Varios

- a) **Lincomicina**
- b) **Novobiocina**
- c) **Rifamicina**
- d) **Ristocetina**
- e) **Vancomicina**

a) **Lincomicina**: Puede administrarse por diferentes -- vías, inclusive rectal. Actúa como bacteriostático, intervi-- niendo en la síntesis de proteína protoplasmática. Se han -- descrito como efectos colaterales, la presencia de manifes-- taciones de vías digestivas, neutropenia. Está indicada en -- infecciones producidas por gérmenes grampositivos. Es muy -- útil contra el estafilococo.

Dosis: Adulto 500 mg. cada 6 horas, vía oral; 600 mg. -- cada 12 horas, vía parenteral.

Niños: 50 mg./kg. al día.

b) **Novobiocina** : Se administra por vía oral con más -- frecuencia. Su modo de acción se conoce poco. Es posible que se relacione a la utilización de iones de magnesio, impidiendo que sean aprovechados por la célula bacteriana, cuyo metabolismo es frenado.

Se absorbe más en el estomago vacío. Se une a la albúmina sanguínea que hace irregular su distribución a los tejidos. Produce reacciones de hipersensibilidad, intolerancia - gastrointestinal y colestasia intrahepática. Es eliminada -- con la bilis. Se reabsorbe en tubo digestivo, formándose así un ciclo entero biliar.

Tiene actividad, sobre todo contra cocos grampositivos. Puede ser un buen substituto de la penicilina cristalina ---

cuando hay alergia a ella. Es una droga activa contra estafilococo y puede usarse en alternancias con otros antimicrobianos de este grupo para evitar resistencia. No se recomienda su utilización en padecimientos de vías urinarias, ya que en este sentido su acción es superada por otros quimioterápicos.

Dosis: Adultos: 500 mg. cada 6 u 8 horas, vía oral.

Niños: 60 mg./kg. el día.

c) Rifamicina: Se administra por vía parenteral y tiene efectos bacteriostáticos; se elimina en mayor cantidad por vías biliares. Es activa contra cocos grampositivos y bacilo tuberculoso. No se le han encontrado efectos colaterales de importancia; se utiliza para substituir a la penicilina cristalina, sobre todo en presencia de estafilococo.

Debe aprovecharse la elevada concentración que produce en vesícula para prescribirse en infecciones de vías biliares. Puede utilizarse como agente secundario en procesos fímicos.

d) y e) Rintocetina y vancomicina: Estas drogas se han utilizado con frecuencia en casos severos de estafilococemias. La dificultad para administrarlos (sólo por vía intravenosa); la producción de complicaciones, tales como tromboflebitis, convulsiones, discracias sanguíneas y lesiones auditivas y renales, hacen que frente a la bondad de otros agentes antiestafilocócicos, su uso se haya descontinuado.

## 18. Antibióticos derivados de azúcares

### a) Estreptomocinas

- b) Kanamicina
- c) Neomicina
- d) Framicetina
- e) Paromomicina
- f) Aminocidina
- g) Gentamicina

#### Consideraciones generales

Estos medicamentos anteriores son derivados de hongos - del género *Streptomyces*.

En su composición química se encuentran exoamias, lo que permitió clasificarlos bajo este título. Su absorción por vía oral es deficiente, algunos se administran en forma parenteral cuando se necesita un efecto sistémico.

Son bacteriostáticos y bactericidas. Su acción se dirige hacia algunos bacilos gramnegativos, bacilos tuberculosos, pero menos sobre cocos grampositivos. Existe cierto grado de resistencia cruzada entre ellos. Este hecho ha sido reportado como producido en forma unilateral. Variedades que son resistentes a la neomicina lo son también a la estreptomycinina, pero lo inverso no es habitual. La resistencia a la kanamicina, que es compartida por la estreptomycinina, no se efectúa en sentido contrario. En fin, la resistencia cruzada entre la kanamicina, la neomicina, la framisetina y la paromomicina, es casi completa. La toxicidad se puede mencionar en forma común; con diferente intensidad pueden producir lesiones en octavo par y en riñón.

a) Estreptomycinina. Se emplea sobre todo la estreptomycinina, ya que la dihidroestreptomycinina, debido a su mayor toxicidad, no debe utilizarse. Ninguna ventaja ofrece el hecho de prescribir compuestos que contengan la mitad de

cada una. Hay cierta acción selectiva entre la estreptomocina y la dihidroestreptomocina frente al octavo par.

Mientras la dihidroestreptomocina lesiona, sobre todo, la rama auditiva, la estreptomocina produce con más frecuencia alteraciones de tipo vestibular, fenómenos de hipersensibilidad, parestesias, dolor en el sitio de la inyección, etcétera.

No se absorben por vía oral. Se distribuyen adecuadamente en la mayor parte de los tejidos, con excepción de las meninges. No se recomienda por vía intratecal, ya que su concentración en líquido cefalorraquídeo es aceptable en casos de meningitis.

Actúa inhibiendo la condensación de oxalatos acetatos y purivatos. Está indicada en todas las formas de infección por bacilo tuberculoso.

La peste, tularemia, brucelosis y endocarditis bacteriana, son sus principales indicaciones clínicas. Menos en su uso, asociado a la penicilina en infecciones de vías respiratorias altas. En ocasiones se puede administrar por vía oral para combatir infecciones de vías digestivas, pero se tiene el peligro de seleccionar cepas resistentes a otros antibióticos del grupo.

Dosis: Adultos: 1 g. cada 24 horas, vía intramuscular.

Niños : 20 mg./kg. al día, vía intramuscular.

b) Kanamicina. Se absorbe muy poco por vía oral. Actúa como bacteriostático; está indicado en pacientes con infecciones graves por estafilococo, algunos gramnegativos como klebsiella o proteus y en infecciones en vías urinarias. Es efectiva contra el bacilo tuberculoso y puede también substituir a la estreptomocina en brucelosis. Por vía oral sólo se recomienda en el coma hepático, para disminuir la flora productora de amonio. Exceptuando casos de tuberculosis, su adminis

tración no se debe de prolongar por más de 10 días. Su toxicidad se relaciona con oído y riñón. Se ha encontrado también - que puede disminuir la coagulación en la sangre.

Dosis: Adultos: 1 a 2 g. cada 24 horas vía parenteral

Niños: 15 mg./kg./ al día.

c) Neomicina. Tiene efecto bactericida al inhibir la síntesis de proteínas. Debido a su importante toxicidad para el oído par y para el riñón, se recomienda su administración - oral solamente en el caso hepático y local, en infecciones de ojos, oídos y piel, con el consabido peligro de selección de flora resistente.

d y e) Framicetina y paromomicina. Se usan sólo por vía oral y local. A la paromomicina se le ha encontrado una acción antiamibiana importante.

f) Aminocidina. Su marcada toxicidad para el oído y el riñón y su pobre difusión a los tejidos reducen sus indicaciones a infecciones de vías urinarias, siendo aquí de gran utilidad. Se puede utilizar también en salmonelosis y en infecciones por protozoarios de vías digestivas.

g) Gentamicina. Debe ser el antibiótico de elección para procesos infecciosos de vías urinarias, sobre todo por proteus. Se difunde poco en diferentes tejidos y se concentra -- en orina casi en su totalidad.

## 19 Antibióticos derivados de polipéptidos

a) Bacitracina

b) Gramicidina

c) Polimixina

d) Colistín

### Consideraciones generales

Estos medicamentos anteriores son, en su mayor parte, --

productos del metabolismo de bacterias del género bacillus. En su composición química entran diferentes aminoácidos que- ciclopolipeptidos. No se absorben por vía oral. Administrados sistémicamente producen lesión importante en riñón y en hígado. Su uso se restringe, excepto el colistín, a resolver problemas locales.

a, b, c) Bacitracinas, gramicidinas y polimixinas: Son -- los antibióticos ideales para uso local, cubren la mayor parte de los gérmenes productores de patología en heridas infectadas y en mucosas. No producen sensibilidad en el paciente.

e) Colistín. Es una polimixina, sobre todo en forma de colistimetato sódico. No se absorbe por vías digestivas. Es un medicamento excelente para resolver infecciones producidas por coli y pseudomonas. Por ello debe ser utilizado preferentemente para el control de los bacilos mencionados, cuando -- producen septicemias, meningitis, o infecciones en vías urinarias. Se citan dolor local y parestesias peribucales como síntomas indeseables. Se puede indicar en infecciones de vías -- digestivas.

Dosis: Colistín; Adultos: 50 mg. cada 8 horas, vía parenteral. Niños, 3 mg./kg./al día

Colistimetato sódico; Adultos: 2 millones cada -- 12 horas, vía parenteral.

Niños: 5 mg./ kg./ al día, vía parenteral.

20. Antibióticos de amplio espectro

a) Cloranfenicol

b) Tetraciclinas

Son denominados así por ampliar su campo de acción sobre rickvetsias, espiroquetas y algunos virus de molécula -- compleja. En la práctica privada su empleo es importante y --

sus resultados buenos. En el medio hospitalario es recomendable su utilización sólo con diagnósticos precisos y por períodos no prolongados; ya que su empleo inadecuado puede dar lugar a la producción de cepas indeseables.

a) Cloranfenicol. Es un antibiótico de amplio espectro, derivado originalmente de *Streptomyces venezuelae*, pero que actualmente se produce en forma sintética. La droga se encuentra, también disponible en los ésteres palmitato de cloranfenicol y succinato de cloranfenicol. Tiene actividad antimicrobiana eficaz contra cepas de bacterias grampositivas y gramnegativas, rickettsias y "virus" del grupo de la psitacosis linfogranuloma. Sin embargo, debido a que se han presentado discrasias sanguíneas graves después de la terapéutica con cloranfenicol, esta droga debe usarse solamente para el tratamiento de fiebre tifoidea u otras salmonelosis e infecciones que no respondan a agentes potencialmente menos peligrosos. El cloranfenicol es altamente eficaz en tratamiento de fiebre tifoidea, pero no tan uniformemente eficaz en otras infecciones por salmonella. Puede usarse también en el tratamiento de infecciones en meninges y de los aparatos urinario y respiratorio cuando el organismo causal es susceptible a su acción y otros agentes son ineficaces o están contraindicados. Sin embargo, el médico debe mantener en mente las precauciones que deben tomarse y las reacciones adversas que pueden ocurrir con el cloranfenicol. Tal como con otros antibióticos que a pesar de que son eficaces sistémicamente hay pocas indicaciones para su uso tópico.

#### Reacciones adversas

El efecto tóxico más grave con el uso del cloranfenicol (*Chloromycetin*) es anemia aplásica. Los datos en el

registro de reacciones adversas de la (A.M.A.) indican un número desproporcionadamente más alto de informes de anemia aplástica, desarrollada en pacientes que recibían cloranfenicol que en aquellos que recibieron cualquier otra droga. - Cerca del 75% de las discrasias sanguíneas, asociadas con el cloranfenicol, fueron observadas como casos de anemia aplástica con pancitopenia; otras formas señaladas incluyen hipoplasia eritroide sin pancitopenia, trombocitopenia sin cambio en los eritrocitos o leucocitos, leucopenia y agranulocitosis. Se ha presentado anemia aplástica después de la administración de pequeñas dosis durante periodos cortos, así como después de una terapéutica prolongada; las otras formas de discrasias sanguíneas parecen más probablemente asociadas con grandes dosis o con una terapéutica prolongada, y también son más probablemente reversibles si se discontinúa la administración de cloranfenicol.

También se han observado erupciones cutáneas y reacciones gastrointestinales y neurológicas, incluyendo neuritis ópticas y periféricas. Puede presentarse sensibilización cuando la droga se aplica tópicamente. Tal como con otros antibióticos, cuando se usa cloranfenicol puede presentarse crecimiento excesivo de organismos no susceptibles.

En niños prematuros y recién nacidos a término, el cloranfenicol ha producido reacciones tóxicas a las cuales se hace referencia como síndrome gris, el cual se caracteriza por distensión abdominal, cianosis pálida progresiva y colapso vascular periférico; en varios casos ha ocurrido la muerte.

#### Precauciones

En esencial que se hagan estudios sanguíneos adecuados



durante el tratamiento con esta droga; sin embargo, aunque dichos estudios pueden revelar cambios periféricos tempranos tales como la leucopenia y la granulocitopenia antes de que éstas se hagan irreversibles, no se puede depender de tales estudios para descubrir una depresión de la médula, o sea previa al desarrollo de anemia aplásica.

Debido a la posibilidad de que puedan ocurrir discrasias sanguíneas graves y hasta fatales (anemia aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia, granulocitopenia), tanto después de la terapéutica a corto plazo como de la terapéutica con cloranfenicol (CHLOROMYCETIN), esta droga debe usarse sólo en infecciones serias causadas por organismos que sean susceptibles a sus efectos antibacterianos. No debe usarse cloranfenicol cuando sean efectivos otros agentes potencialmente menos peligrosos, ni en el tratamiento de infecciones triviales tales como resfríos, influenza e infecciones de la garganta, no como un agente profiláctico para prevenir infecciones del aparato respiratorio.

No deben excederse las recomendaciones de dosificación para los niños prematuros y recién nacidos; más aún, deben seguirse cuidadosamente los niveles de la droga en sangre, ya que la concentración en los niños prematuros y en los menores de dos semanas difiere de la que se encuentra en niños mayores. Esta diferencia es debido a la inmadurez de los mecanismos metabólicos de destrucción del cloranfenicol, así como de los de destrucción de muchas otras drogas; en consecuencia, resultan concentraciones sanguíneas altas y que tienden a aumentar con dosis sucesivas.

Como los pacientes con función hepática o renal perturbada pueden retener una cantidad excesiva de cloranfenicol debido al metabolismo y excreción disminuidos, la dosis debe

ajustarse de acuerdo a esto, o preferiblemente, debe determinarse la concentración sanguínea a intervalos apropiados.

#### Farmacología

El cloranfenicol (CHLOROMYCEIN) se absorbe rápidamente en el aparato gastrointestinal, y después de una dosis oral única alcanza la concentración sanguínea máxima en el término de dos horas. Parece distribuirse bien, aunque no uniformemente, en los tejidos corporales. La droga pasa fácilmente a los líquidos cefalorraquídeo y preural, y se encuentran cantidades apreciables en la bilis. Pasa al humor acuoso y al humor vítreo del ojo y cruza la barrera placentaria. El cloranfenicol es conjugado rápidamente en el hígado a un monoglucurónido que no tiene actividad antibacteriana. Es excretado principalmente en la orina. La velocidad de excreción es proporcional al nivel sanguíneo y del 5 al 10% de la cantidad total excretada está en forma activa.

#### Dosificación y preparaciones

Vía de administración: Intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Dosificación. El succinato sódico de cloranfenicol se prepara, para su uso, disolviendo el polvo en agua para inyección o en otros diluyentes acuosos apropiados. Para la administración intravenosa se prepara una solución al 10% y la dosis total se inyecta durante 1 minuto o se añade a un volumen mayor de líquido y se infunde lentamente.

Para la inyección intramuscular profunda se usa una solución del 25 al 40%, y una solución al 10% es inyectada subcutáneamente o se añade a líquidos apropiados para elisis subcutánea.

La dosis de succinato sódico de cloranfenicol debe ajustarse basándose en la gravedad de la infección, la respuesta y la tolerancia. Si para infecciones graves se usan dosis más altas que las que se dan a continuación, será necesario reducirlas después de que se aprecien signos de haberse logrado una mejoría clínica.

La dosis usual para adultos y niños es de 50 mg./kg., - dividida cada ocho horas. A los niños prematuros se les administran 25 mg./kg/ al día, divididos en dos dosis, cada 12 horas, intramuscular o intravenosa.

En niños recién nacidos a término, hasta de dos semanas de edad, 25 mg./kg. al día, dividida en 4 o 6 dosis o sea - - cada 4 o seis horas por vía intramuscular o intravenosa. Generalmente en infantes mayores de dos semanas se requiere una dosis diaria de 50 mg./kg. para producir niveles sanguíneos eficaces, sin embargo, aun cuando se usen estas guías generales para dosificación en infantes, deben determinarse frecuentemente los niveles sanguíneos de cloranfenicol en cada prematuro y recién nacido, y debe hacerse un intento de mantenerse un nivel sanguíneo tan cercano a 10 o 20 mg./100 ml. de suero como sea posible.

También es aconsejable el hacer determinación en el nivel sanguíneo en cualquier infante si la droga se administra por más de 4 días.

Preparaciones. Inyección: polvo 250 mg. 1 g. (CHLOROMYCETIN)

b) Tetraciclinas. Las tetraciclinas, producidas por varias especies de Streptomyces y modificadas químicamente en algunos casos, son los prototipos de los llamados antibióticos de amplio espectro.

Las tetraciclina son las drogas de elección en el - -  
tratamiento de infecciones causadas por streptococcus anaerobius, bacteroides, haemophilus ducreyi, donovania granulomatosa, vibrio comma y v. fetus, borrelia recurrentes, mycoplasma pneumoniae; y las rickettsias, en el tratamiento de linfogranuloma inguinal, traocoma y conjuntivitis de inclusión.

Las tetraciclina son drogas de segunda elección contra infecciones causadas por bacillus anthracis, listeria monocytogenes, clostridium tetani y C. welchii, shigellae, escherichia coli, cepas productoras de indol de proteus, pasteurilla tularensis y P. pestis, actinomyces y nocardia, y en el tratamiento de amibiasis intestinal y de meningitis causadas por haemophilus influenzae.

Estas drogas pueden ser usadas en el tratamiento de - - infecciones causadas por estreptococos beta hemolíticos, estafilococos y pneumococos cuando las pruebas de susceptibilidad indiquen la presencia de una cepa susceptible a la tetraciclina. Similarmente pueden ser utilizadas cuando no esté - - indicada la penicilina en infecciones gonocócicas, meningocócicas y por espiroquetas. Muchas infecciones causadas por E. coli y por el grupo klebsiella-aerobacter responden favorablemente a las tetraciclina, aunque para estas últimas - - algunos autores recomiendan el uso concomitante de estreptomycin y de una tetraciclina. Las tetraciclina también han sido recomendadas en ciertos síndromes de absorción defectuosa, tales como enfermedad de Whipple, escleroderma intestinal y diarrea diabética.

Se sabe que las tetraciclina producen muchos efectos sobre el metabolismo de las células microbianas, así como en el de las células de mamíferos. No se sabe con certeza cuál de estos efectos está relacionado más estrechamente con su - -

acción antibacteriana; indudablemente que su interferencia con la síntesis de proteínas tiene alguna significación, tal como la tienen la quelación de cationes y la inhibición de ciertos sistemas enzimáticos.

Las tetraciclinas fluorescen en color amarillo en una luz ultravioleta de 3 600 Å. La fluorescencia inducida con tetraciclinas puede ser localizada en los tejidos, excepto en el cerebro, dentro de las 24 horas siguientes, a una dosis de carga de 3 o 4 g. De ahí en adelante la fluorescencia desaparece rápidamente del cuerpo, excepto de los huesos y del tejido neoplásico en donde permanece visible por varias semanas. Este fenómeno ha sido aplicado para la localización de malignidad gástrica y de otras neoplasias (del torax, cavidad abdominal y vejiga). Existe diferencia de opinión en cuanto a la especificidad y fiabilidad de esta prueba, pero aparentemente en manos experimentadas es una útil ayuda para el diagnóstico.

Todas las tetraciclinas son eficaces y de toxicidad relativamente baja cuando se usan en las dosis recomendadas. Aunque el espectro de actividad antibacteriana de todos los análogos es esencialmente el mismo, esta generalización puede ser inválida en algunos casos raros; en consecuencia, el médico debe guiarse por los resultados de prueba de susceptibilidad repetida antes de prescribir un compuesto con preferencia a los otros.

Ordinariamente las tetraciclinas se administran oralmente, pero se dispone de preparaciones intramusculares e intravenosas para infecciones serias o para pacientes que son incapaces de tomar medicinas por la boca.

Las velocidades de absorción y de desarrollo de concentraciones sanguíneas máximas, así como de duración de éstas,

varía algo entre las tetraciclinas, pero no se ha demostrado que estos factores influyan en la eficacia relativa de estos compuestos. Las tetraciclinas son concentradas en los huesos y en el hígado, y son excretadas en la bilis sin embargo, la mayor vía de excreción es a través del riñón.

#### Reacciones adversas y precauciones

En aproximadamente un 10% de pacientes que reciben 2 g. al día o más de alguna de las tetraciclinas, se presentan reacciones adversas tales como anorexia, náusea, vómito y flatulencia. Rara vez han ocurrido efectos hematotóxicos, incluyendo leucopenia y anemia hemolítica.

Otros efectos indeseables son pericarditis, enterocolitis, estomatitis, incluyendo lesiones orales vesiculopapulares; además, lengua bellosa negra, sequedad de la boca, faringitis, disfagia, ronquera y lesiones inflamatorias de la vulva, vagina y región perianal. La mayor parte de estos efectos están relacionados con la supresión de la flora entérica normal y con el crecimiento excesivo de otros organismos. Tanto la administración oral como la intravenosa de las tetraciclinas ha causado superinfecciones, incluyendo episodios raros de enterocolitis estafilocócica. Pueden presentarse reacciones de fotosensibilidad, especialmente con la desmetilclortetraciclina (DECIOMICIN).

Las reacciones de hipersensibilidad atribuidas a la terapéutica con tetraciclina, aunque poco comunes, incluyen anafilaxis, edema angioneurótico, púrpura vascular anafilactóide, urticaria, dermatitis exfoliativa y exacerbación de lupus eritematoso generalizado. Es un hecho sumamente sensible la sensibilización cruzada entre las diversas tetraciclinas.

Se ha demostrado que las tetraciclinas retardan la coagulación sanguínea y en esta forma pueden aumentarse los efectos de ciertos anticoagulantes. Este efecto anticoagulante ha sido atribuido a una alteración en las propiedades fisicoquímicas de ciertas lipoproteínas. Una interferencia con la síntesis de vitamina K, particularmente en pacientes de edad avanzada con una función hepática marginal, puede también contribuir a este efecto.

La acción antianabólica de las tetraciclinas puede dar por resultado niveles sanguíneos elevados de nitrógeno no proteico y un aumento de excreción de nitrógeno urinario. Ordinariamente esto no presenta problemas en pacientes con una función normal; sin embargo, en pacientes con perturbación renal significativa pueden presentarse niveles séricos de tetraciclina más altos con desarrollo de azoemia, hiperfosfatemia y acidosis en grados variables. En consecuencia, los niveles crecientes de nitrógeno ureico sanguíneo pueden no reflejar con precisión los cambios en la función renal; la creatinina sérica proveerá un índice más fidedigno.

Se ha demostrado que los productos de degradación de la tetraciclina afectan a la función tubular renal e inducen daño renal que corresponde clínicamente al síndrome de Fanconi agudo (náuseas, vómito, albuminuria, glucosuria, hipofosfatemia, hipopotasemia y acidosis). Tal daño en general revierte lentamente después de la supresión de la tetraciclina degradada, aunque se han observado reacciones fatales. Este efecto ha ocurrido en pacientes a los que se administraron cápsulas de clorhidrato de tetraciclina que contenían ácido cítrico, que fueron almacenadas más allá de su fecha de expiración bajo condiciones de calor y humedad aumentados. Ya que se ha abandonado el uso del ingrediente ácido, esta reac

ción no debe presentar problema. Sin embargo, tal como con otros medicamentos, las fechas de expiración deben ser hechas notar y adherirse cuidadosamente a ellas.

La toxicidad hepática, asociada con pancreatitis en algunos casos, ha sido atribuida al uso a largo plazo de dosis mayores que las recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o a la administración concomitante de otras drogas potencialmente hepatotóxicas. Esta grave reacción ha ocurrido más frecuentemente en pacientes embarazadas o en el puerperio, con pielonefritis. Cuando sea esencial administrar intravenosamente cualesquiera de las tetraciclinas no debe permitirse que el nivel sanguíneo exceda 15 mg./ml., y si es posible deben evitarse otras drogas potencialmente hepatotóxicas. En presencia de insuficiencia renal o hepática, probablemente pueda esperarse que las grandes dosis tengan una toxicidad comparable por vía oral o intramuscular.

El depósito de las tetraciclinas en los dientes y huesos de fetos e infantes, durante los primeros años de vida, ha sido asociado con un color amarillento de los dientes con defectos del esmalte y con retardo del crecimiento óseo. Después de una administración prolongada puede hallarse fluorogencencia de las uñas; son más raras la decoloración y onicólisis.

En infantes que estaban recibiendo la tetraciclina se ha presentado un aumento de presión intracraneana.

Clorhidrato de desmetilortetetraciclina, N. F. (DECIOMYCIN)

Acciones y usos. La desmetilortetetraciclina, producida por *Streptomyces aureofaciens*, difiere de la clortetetraciclina por la ausencia de un grupo metilo, una modificación que



la hace más estable a la temperatura y al P<sup>h</sup> que otros análogos.

In vitro, la dimetilclortetraciclina tiene un espectro similar al de las otras tetraciclinas y generalmente tiene los mismos usos que las otras. Sin embargo, debido a diferencias ocasionales en la sensibilidad de algunos microorganismos a las diversas tetraciclinas, deben realizarse pruebas repetidas para determinar la susceptibilidad de los organismos causales.

La vida media promedio de la dimetilclortetraciclina en la sangre es mayor que las de las otras tetraciclinas porque se une a las proteínas del suero con un retraso resultante en su excreción urinaria. Aunque se encuentran presentes niveles sanguíneos terapéuticos, por lo menos 24 horas después de detener el tratamiento, es debatible si esto representa o no una ventaja significativa sobre otras tetraciclinas.

#### Reacciones adversas

Se han encontrado varias reacciones anafilácticas serias a la dimetilclortetraciclina, la fotosensibilización (eritema con o sin edema después de exposición a la luz solar) ocurre más frecuentemente que con compuestos relacionados. También se ha informado que la dimetilclortetraciclina causa diabetes insípida nefrogénica. En otros aspectos, la naturaleza y la frecuencia de presentación de reacciones adversas son comparables a las observadas con las otras tetraciclinas.

#### Farmacología

Después de la administración oral de la dismetilolorte  
traciclina se alcanzan niveles sanguíneos máximos en el tér-  
mino de 3 a 6 horas; el uso concomitante de hidróxido de alu-  
minio o de leche reduce su absorción. La concentración obte-  
nida en el líquido cefalorraquídeo es pequeña, sin embargo, -  
tiende a difundirse dentro de otras cavidades corporales y -  
dentro de tejidos relativamente isquémicos.

#### Dosificación y preparaciones

Vía de administración: oral.

Dosificación: La dosificación depende de la susceptibi-  
lidad del organismo causal y de la gravedad de la enfermedad  
o debilidad del paciente. La terapéutica debe continuarse --  
durante 24 a 48 horas después de que la fiebre y otros sínto-  
mas hayan desaparecido. Se sugieren como guía las siguientes  
dosificaciones.

Adultos 600 mg. al día en dos o cuatro dosis. En infe-  
cciones serias debe administrarse una dosis inicial de 300 mg.  
Si son necesarias concentraciones sanguíneas muy altas debe-  
usarse la forma intravenosa de alguna de las otras tetraci-  
clinas. Para el tratamiento de amibiosis intestinal, la do-  
sis es de 900 mg. al día en dosis divididas, durante siete-  
días. Para la neumonía atípica primaria la dosis diaria pro-  
medio es de 900 mg. en tres dosis divididas, durante seis -  
días.

Niños: 6 a 12 mg./kg. al día, en dos o cuatro dosis.-  
En infecciones graves puede doblarse la dosis durante los -  
primeros días de la terapia.

Preparaciones: Oral, cápsulas de 150 mg., gotas de --  
60 mg./ml.

### Complejo fosfato de tetraciclina ( PANMYCIN PHOSPHATE, SUMY- CIN, BRISTACICLINA-A)

El complejo fosfato de tetraciclina es un complejo re-  
lativamente insoluble de metafosfato sódico de tetraciclina-  
o su clorhidrato, o de tetraciclina base amortiguada con me-  
tafosfato potásico (Sumycin).

Tiene las mismas acciones y usos que el compuesto ori-  
ginal, tetraciclina, o sus derivados, y la frecuencia de pro-  
sentación y naturaleza de las reacciones adversas son las --  
mismas. Las reacciones adversas que han sido observadas in-  
cluyen reacciones alérgicas; superinfección, especialmente -  
del aparato digestivo, y coloración amarillenta de los dien-  
tes en desarrollo. Se ha observado interferencia con el cre-  
cimiento de los huesos y dientes en el feto y el niño.

#### Dosificación y preparaciones

Vía de administración; Oral.

Dosificación: Adultos: 1 g. al día, en dos a cuatro --  
dosis. Niños: 25 mg./kg. al día.

Preparaciones: Cápsulas de 125 y 250 mg. (SUMYGIN) y -  
de 100, 250 y 500 mg. (TETRAX).

#### Rolitetraciclina (SYNTECTIN, BRISTACIN)

Acciones y usos: La rolitetraciclina es un derivado --  
sintético de la tetraciclina, que es más soluble dentro de -  
un amplio margen de valores de  $P^h$  que el compuesto original;  
esto facilita su administración intravenosa y aumenta la po-  
tencia de absorción después de la inyección intramuscular. -  
Debido a que las infusiones de rolitetraciclina son aproxima-  
damente neutras, pueden ser menos irritantes a los tejidos.

La rolitetraciclina puede ser usada en infecciones causadas por bacterias que sean susceptibles a las tetraciclinas cuando es impracticable la administración oral de una tetraciclina por vía oral. La limitación de los datos clínicos disponibles sugieren que su eficacia terapéutica es idéntica a la de las otras tetraciclinas cuando se toma en consideración que su peso molecular es más elevado.

En los animales, la rolitetraciclina produce los mismos efectos tóxicos que las otras tetraciclinas.

#### Reacciones adversas y precauciones

Los efectos indeseables producidos por la rolitetraciclina son similares a los que se han notado cuando las otras tetraciclinas se administran intramuscularmente o intravenosamente.

Al igual que las otras tetraciclinas, la rolitetraciclina debe administrarse mediante inyección intramuscular profunda; debe evitarse que salga de los vasos durante la inducción intravenosa para prevenir dolor, trombosis o inflamación.

Debido a que se alcanzan fácilmente niveles sanguíneos más altos mediante la administración parenteral de tetraciclinas, es motivo de preocupación la posible producción de daño hepático por este agente, particularmente en pacientes con una función renal o hepática perturbada y en mujeres embarazadas. En estos pacientes, deben determinarse periódicamente los niveles sanguíneos de rolitetraciclina y ajustarse la dosis de tal manera que la concentración no exceda de 15 mg./ml. Antes y durante la terapéutica deben hacerse también pruebas de función renal y hepática.

Debido a que en algunos casos la decoloración de los dientes de niños ha sido causada por tetraciclinas administradas a mujeres embarazadas o a niños, existe la posibilidad de que pueda producirse un efecto similar por esta droga, aunque no se ha observado ningún caso.

#### Farmacología

Los niveles sanguíneos obtenidos varían entre 1 y 6 mg. ml. después de una inyección intramuscular única de 350 mg. de rolitetraciclina, y entre 3 y 9 mg./ml. cuando esa dosis se administra dos veces al día. Esta droga desaparece lentamente de la sangre; 24 horas después de la administración intravenosa de una dosis única de 350 mg., aún está presente en el plasma una concentración baja. Más de la mitad de la droga se excreta en la orina en el término de 24 horas; con dosis promedio, la concentración de la droga en la orina alcanza un máximo de más de 250 mg./ml. En el aparato intestinal se observan pocos residuos de la droga, por lo que es poco probable que se llegue a presentar una superinfección entérica.

Dosificación y preparaciones (Bibl. 4,5,6,7,8,9 y 10)

Vías de administración: intramuscular e intravenosa.

Dosificación: La dosis intramuscular de rolitetraciclina en adultos es de 350 a 700 mg. diariamente, en una dosis o en dos. La dosificación para infusión intravenosa es de 350 a 700 mg., dos veces al día. La forma de dosificación intravenosa puede disolverse en 10 ml. de agua para inyección y luego en solución salina inyectable, o en dextrosa o en solución de Ringer para infusión lenta o rápida.

Preparaciones: Polvo, 150 y 350 mg. con clorhidrato de lidocaína, intramuscular. Intravenoso: polvo, 700 mg.



## 21. Antimicóticos

- a) Nystatina.
- b) Anfotericina B.
- c) Griseofulvina.

Generalidades: No es fácil el control de los padecimientos producidos por hongos, sobre todo los que ocasionan padecimientos sistémicos, Su natural resistencia a la terapéutica actual y el difícil acceso de los medicamentos al sitio de la infección, hacen que aun con antibióticos que en teoría son útiles en determinadas micosis, se obtengan resultados contradictorios. Se ha mencionado la acción de las penicilinas frente a los actinomicetos y aquí se discutirán con brevedad aquellos, en su mayoría derivados del polieno, que pueden ser administrados contra otros hongos.

Las infecciones micóticas superficiales (dermatofitosis, tiñas) han sido tratadas desde hace mucho tiempo con diversas medicaciones tópicas. Las erupciones inflamatorias agudas de la piel desprovista de pelo pueden requerir la aplicación inicial de vendajes húmedos calmantes, tales como solución de acetato de aluminio y solución de permanganato de potasio 1:4 000. Si la erupción es eczematosa puede añadirse una preparación tópica de algún corticoesteroide. Pueden darse antibióticos cuando esté indicado por los cultivos de los microorganismos o por la impresión clínica si existe celulitis o linfangitis; sin embargo, ya que los antibióticos pueden causar crecimiento excesivo o superinfección con organismos micóticos, estos agentes deben usarse con cautela. Después de que ha desaparecido la reacción inflamatoria aguda, pueden aplicarse tópicamente queratolíticos y micostáti-

con poca potencia.

El clorquinadol y la Todoclorhidroxiquinoleína son agentes antibacterianos y antimicóticos que tienen algún valor en el tratamiento de casos moderados de candidiasis y de infecciones mixtas por hongos y bacterias grampositivas. El diamtasol ha producido resultados satisfactorios en el tratamiento de infecciones superficiales causadas por Cándida albicans y por algunas especies de microsporum y trichophyton. Sin embargo, esta droga no es usada ampliamente debido a su toxicidad potencial.

La nistatina es usada tópicamente para infecciones de la piel y las membranas mucosas, causada por Cándida albicans; también puede administrarse oralmente para controlar infecciones de la membrana mucosa del aparato gastrointestinal producidas por este organismo. Sin embargo, como éste antibiótico no se absorbe no es eficaz en el tratamiento de infecciones micóticas profundas.

La forma tópica de anfotericina B (fungisone) es útil para el tratamiento de las candidiasis superficiales de la piel y las uñas.

La candicidina (candeptin) tiene un espectro antimicótico similar al de la anfotericina B. Sin embargo, tiene poco efecto sobre los hongos filamentosos y es esencialmente inactiva contra el grupo de hongos de tifa y contra Coccidiosides immitis. La candicidina es usada principalmente en el tratamiento de la vaginitis candidiásica.

El uso de la depilación con rayos X en el tratamiento de la tifa de la piel cabelluda ha sido reemplazado por la administración de griseofulvina (fulvicin, griseactin). Este antibiótico es el único disponible actualmente para el tratamiento generalizado de infecciones micóticas superficiales de



la piel, causadas por los dermatófitos comunes, y su uso ha mejorado el brístico y acortado la duración del tratamiento en muchos tipos de dermatofitosis que anteriormente eran resistentes al tratamiento con métodos más antiguos.

Algunas infecciones micóticas superficiales serias o crónicas pueden no ser eliminadas permanentemente por ningún tratamiento específico, en estos casos la mejor terapéutica es, la más simple, que mantenga un estado libre de síntomas, cosméticamente aceptable.

Entre los agentes más antiguos que son eficaces en el tratamiento de infecciones micóticas profundas, los yoduros (por ejemplo yoduro de potasio), son usados en la esporotricosis; la penicilina es el agente más eficaz en la actinomicosis, las sulfonamidas y tetraciclina son las drogas de elección en la nocardiosis. Las sulfonamidas tienen también un efecto depresor en la blastomicosis sudamericana.

La anfotericina B tiene el espectro más amplio de actividad antimicótica que cualesquiera de los agentes usados para el tratamiento de infecciones micóticas profundas. Cuando se administra intravenosamente, es eficaz en la blastomicosis norteamericana, la coccidioidomicosis, la blastomicosis sudamericana, la histoplasmosis, la criptococosis (torulosis) y la candidiasis orgánica.

#### Reacciones adversas.

Como las infecciones micóticas pueden ser mimetizadas por otras condiciones, es esencial establecer un diagnóstico definitivo mediante cultivos u otros medios, antes de instituir el tratamiento.

Los agentes antimicóticos tópicos deben usarse selectivamente.

tivamente y si se desarrollan signos evidentes de sensibilización o irritación química debe cambiarse la medicación. Debe tenerse cuidado con el uso tópico de agentes que son orgánicamente tóxicos. Por ejemplo, el diazotol puede ser absorbido percutáneamente.

La nistatina es relativamente atóxica. Las reacciones ocasionales que se han observado han sido moderadas y transitorias, consistiendo principalmente en náuseas, vómito y diarrea, después de la administración oral. La droga no es irritante para la piel y las membranas mucosas, pero se han presentado algunos casos de reacciones locales, la resistencia adquirida por *Candida albicans* a la nistatina no puede ser un problema, aun después de su uso prolongado. Las reacciones adversas consecutivas a la terapéutica con candidina son poco intensas y no ocurren frecuentemente. Una ligera irritación de la vulva y del área circundante, después de la aplicación vaginal, es el efecto indeseable más común.

Las reacciones adversas, incluyen urticaria transitoria y otras erupciones transitorias, síntomas gastrointestinales, cefaleas, somnolencia y fatiga.

En las infecciones micóticas profundas (orgánicas) es esencial que la terapéutica se continúe durante un período suficiente para disminuir la posibilidad de una recaída. Por ejemplo, se han observado recaídas de blastomycosis norteamericana varios meses y aun años después de detener la enfermedad con una terapéutica con hidroxistilbamidina o con anfotericin B. Por tanto, las remisiones no debe ser interpretadas como curas sino la mayoría de los pacientes han ya sido observados durante períodos prolongados.

Los efectos adversos que han sido observados durante o inmediatamente después de la inyección intravenosa de hidroxizilbamidina incluyen presión arterial reducida, taquicardia, rubor facial, vahídos salivación, sudación, cefalea, náusea, vómito, disnea, sensación de hormigueo. Estas reacciones pueden reducirse usando soluciones diluidas de las drogas e infundiéndola lentamente.

Quando se administra parenteralmente la anfotericina B, a niveles terapéuticos, las reacciones desagradables y potencialmente peligrosas son casi inevitables.

Nistatina. Se obtiene de una cepa de *Streptomyces*. Fue descubierto por el Departamento de Salud Pública del Estado de Nueva York, de donde deriva su nombre. Su uso se restringe a los padecimientos producidos por *Candida albicans*, contra la cual es una arma excelente en los sitios accesibles: vías digestivas, piel y mucosas.

Dosis: Adultos: 1 a 2 millones de unidades al día.

Niños: 800 000 unidades por vía oral.

Anfotericina B. Producida por una variedad de *Streptomyces nodosus*. Inhibe el crecimiento de gran número de hongos productores de micosis sistémica.

Dosis: Como es variable, la capacidad de los pacientes para tolerar el medicamento, la dosificación debe ajustarse de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y la respuesta de cada paciente. Usualmente no deben darse más de 1.5 mg/kg., cada tercer día o 1 mg./kg., de peso diario.

Vías: Intratecal, intravenosa y tópica.

Griseofulvina. Derivada del polieno, se administra por vía oral es un antibiótico muy útil en el manejo de micosis super

ficial, en especial dermatomicosis. Tiene la ventaja de incorporarse a la queratina que se está formando, y extiende así su acción a pelo y uñas, presenta en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad.

Dosis: Adultos: 500 mg. cada 12 horas, vía oral.

Niños: 20 mg./kg. al día vía oral.

(Btbl. 6,7 y 8)

- 22. Catecolaminas
- (A) Norepinephrine
- (B) Epinephrine
- (C) Dopamine
- (D) Isoproterenol

- (A) Norepinephrine
- (B) Epinephrine
- (C) Dopamine
- (D) Isoproterenol
- (E) Phenylephrine
- (F) Norepinephrine bitartrate
- (G) Norepinephrine HCl
- (H) Norepinephrine bitartrate

**VII QUIMIOTERAPÉUTICOS.**

Los fármacos quimioterápicos son aquellos que actúan sobre las células de los tejidos, destruyéndolas o inhibiendo su crecimiento. Se clasifican en: antineoplásicos, antimicrobianos, antiparasitarios, etc.

Los antineoplásicos son fármacos que actúan sobre las células cancerosas, inhibiendo su crecimiento o destruyéndolas. Se clasifican en: citotóxicos, hormonas, etc.

Los antimicrobianos son fármacos que actúan sobre los microorganismos, destruyéndolos o inhibiendo su crecimiento. Se clasifican en: antibióticos, antifúngicos, antivirales, etc.

Los antiparasitarios son fármacos que actúan sobre los parásitos, destruyéndolos o inhibiendo su crecimiento. Se clasifican en: antelmínticos, etc.

## 22. Quimioterápicos

- A) Sulfonamidas
- B) Acido Malfdrixico
- C) Nitrofuranos
- D) Nitrohidroxiquinoleinas

### A) Sulfonamidas:

- a) Sulfadiazina
- b) Sulfisoxazol
- c) Ftalisulfatiazol
- d) Succinilsulfatiazol
- e) Sulfaguanidina
- f) Sulfametoxipiridasina
- g) Sulfametoxidiazina
- h) Sulfadimetoxina
- i) Sulfametoxazol

Generalidades: Fueron de las primeras drogas utilizadas contra los agentes infecciosos. Son productos sintéticos, derivados de un anillo benzénico, con radicales parecidos al ácido para-amino-benzoico.

Se ha emitido la hipótesis de que actúan substituyendo - en sus funciones, al ácido mencionado, dentro del metabolismo bacteriano, comportándose como bacteriostáticos. Se absorben - salvo excepciones, por vía oral. Introducidos a la sangre, se unen a proteínas y se difunden en forma aceptable por todo el organismo. Son acetiladas en el hígado y se excretan por riñón, donde su solubilidad dependen del  $P^H$  de la orina. Cristalizan en medios ácidos y por tanto, se aconseja acompañarlos de alcalinizadores de la orina, como bicarbonato de sodio y de abundantes líquidos. Se debe evitar la ingestión conjunta-

de compuestos acidificantes como la netenamina.

Los fenómenos colaterales que se pueden presentar son: lesión renal por medio del mecanismo de cristalización mencionado, presencia de manifestaciones urticarianas, eritema fijo a drogas fáciles de resolver y accidentes de hipersensibilidad más serios como el síndrome de Atevens-Johnson. Puede producir irritación gastrointestinal, granulocitopenias y cianosis en recién nacidos, por la formación de sulfemeta hemoglobina. Se acostumbra asociar, con resultados satisfactorios, tres sulfonamidas diferentes, que suman su efecto antimicrobiano, sin aumentar su cristalización.

No se aconseja que sean administradas por vía local, en virtud de sensibilizar a los pacientes. Los gérmenes sensibles a ellas adquieren rápidas resistencias que son compartidas por todos los miembros de este grupo, cuando son sometidos a dosis insuficientes o prolongadas. Actúan contra gran número de microorganismos, y sus indicaciones principales son: meningitis por meningococos y profilaxis de los contactos; brucelosis, toxoplasmosis, padecimientos producidos por haemophyllus, shigellosis, algunas pielonefritis por gérmenes sensibles y diarreas infantiles.

#### Sulfadiazina

Se administra por vía parenteral cuando se quiere producir niveles importantes en líquido cefalorraquídeo. Puede emplearse en otros procedimientos producidos por gérmenes contra los cuales actúan las sulfonamidas.

Dosis: Adultos: 2 gramos cada 6 horas, por vía oral.

Niños: 100 mg./kg., cada 24 horas.

#### Sulfisoxazol

FORMOLABOR

Su mayor solubilidad, menor toxicidad y las concentraciones que alcanza en vías urinarias, lo convierten en la -- sulfonamida de elección si se piensa emplear una de ellas en padecimientos infecciosos de estos tejidos; pudiendo indicarse también en casos no graves de vías respiratorias superiores.

Dosis: 2 gr. cada 6 horas en adultos; 100 mg./kg. cada 24 horas, en niños, por vía oral.

**Ptalilsulfatiazol, succinil sulfatiazol y sulfaguanidina:** No se absorben por vía oral, con excepción de la última que lo hace en un 30%. Todas ellas poseen las características generales del grupo, puede utilizarse en caso de infecciones localizadas a tubo digestivo, especialmente shigellosis.

Dosis: 10 gr. cada 24 horas, por vía oral, en adultos.  
2 a 4 gr. cada 24 horas. en niños.

**Sulfonamidas de acción prolongada:** Sulfametoxipiridazina, -- Sulfametoxidiazina y Sulfadimetoxina.

Su principal cualidad es que son absorbidos rápidamente y excretados por riñón en forma lenta, esto permite reducir la administración cada 24 horas. Se difunden mal en el organismo y son acetiladas en el hígado, con excepción de la sulfadimetoxina, que se transforma en compuestos glucurónicos. Participan de las complicaciones inherentes a todas las sulfonamidas y están indicadas en infecciones sistémicas de poca importancia o para vías urinarias.

Dosis: Adultos: 1 mg. cada 24 horas, vía oral.

Niños: 40 mg./kg. cada 24 horas vía oral.

**Sulfametoxazol**



Asociada al trimetopín se utiliza en infecciones de vías respiratorias y urinarias con muy buena acción sobre todo en estas últimas.

#### B) Acido nalidíxico

Es otro quimioterápico no sulfamídico que se absorbe bien por vía oral, difundándose poco en los diferentes tejidos del organismo, su concentración en vejiga lo hace el quimioterápico de elección en infección de vías urinarias producidas por enterobacteráceas, especialmente proteus y coli. - Cubre también Shigella y su toxicidad se reduce a hipersensibilidad y molestias gastrointestinales.

Dosis: Adultos 1 gr./ cada 6 horas, vía oral.

Niños: 50 mg./kg. vía oral

#### C) Nitrofuranos

Se administran con más frecuencia por vía oral. No se difunden bien en el organismo, excretándose por riñón. Actúa como bacteriostático al inhibir deshidrogenasas bacterianas. - Produce intolerancia gástrica y más raramente problemas de hipersensibilidad. Es muy útil contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos que produzcan infecciones en vías urinarias.

Dosis: Adultos: 150 mg. cada 8 horas, vía oral.

Niños: 5 mg/kg., cada 24, horas.

#### Nitrofurazona

En principio su uso se limita a infecciones locales en

debe evitarse su empleo en el tratamiento de la dermatitis  
del escroto porque puede causar irritación y ulceraciones de  
piel y mucosa. Puede causar importantes reacciones de hipersensibilidad.

#### **Furazolidona**

Buen agente tricomicida que se administra también en suspensiones antidiarreicas.

#### **D y E) Nitrohidroquinoleínas**

Nuevo quimioterápico, no relacionado con los anteriores, que se administra por vía oral, se concentra en riñón, y se utiliza en infecciones urinarias. Se le conoce poca toxicidad.

**Dosis: Adultos: 200 mg. cada 6 horas.**

**Niños: 10 mg./kg.**

En el presente capítulo se describen los métodos de diagnóstico de las enfermedades virales, con especial énfasis en los métodos de cultivo y de inmunología. Se describen también los métodos de diagnóstico de las enfermedades virales en el hombre y en los animales, así como los métodos de diagnóstico de las enfermedades virales en las plantas y en los insectos. Se describen también los métodos de diagnóstico de las enfermedades virales en los hongos y en los protozoos.

### VII ANTIVIRALES .

- 1) Antivirales que actúan sobre la replicación del virus.  
a) Inhibidores de la síntesis de ácido nucleico.  
b) Inhibidores de la síntesis de proteínas.  
c) Inhibidores de la síntesis de lípidos.
- 2) Antivirales que actúan sobre la fase de penetración del virus.  
a) Inhibidores de la adsorción.  
b) Inhibidores de la penetración.  
c) Inhibidores de la desadsorción.
- 3) Antivirales que actúan sobre la fase de liberación del virus.  
a) Inhibidores de la liberación.  
b) Inhibidores de la desadsorción.
- 4) Antivirales que actúan sobre la fase de salida del virus.  
a) Inhibidores de la salida.  
b) Inhibidores de la desadsorción.

## VIII. ANTIVIRALES

### a) Definición

Se consideran agentes antivirales todas aquellas drogas que son capaces de intervenir, con la función fundamental de los virus, en su multiplicación o réplica.

En la actualidad, el uso clínico de estos agentes es muy limitado. Hay sin embargo tan gran cantidad de trabajo experimental en este campo, que permite al clínico prever, para un futuro cercano, drogas idóneas para diversos padecimientos virales.

El único grupo de virosis que se ataca con éxito en la actualidad son las infecciones localizadas por ejemplo, las queratitis.

### b) Clasificación

- 1) Agentes que actúan sobre las partículas (o virus) libres.
- 2) Agentes que afectan la unión del virus a la célula parasitada.
- 3) Agentes que impiden la entrada del virus.
- 4) Agentes que actúan sobre la fase de eclipse intracelular.
- 5) Agentes que actúan sobre la fase de replicación del ácido ribonucleico.
- 6) Agentes que afectan la fase de revestimiento proteico intracelular del virus recién replicado.
- 7) Agentes que afectan la liberación de la nueva partícula del virus.

### c) Mecanismo de acción

Siguiendo la idea de la clasificación anterior, los agentes antivirales tienen su mecanismo de acción de acuerdo con la fase en la que son capaces de interferir con el virus.

1) Agentes que actúan sobre los virus libres. Los virus en esta fase están en tránsito entre una y otra célula y son pocos afectables, sin embargo, es aquí donde se presume que actúan los anticuerpos elaborados por el huésped. Aunque se sabe poco de este mecanismo de inmunidad antiviral.

Los virus son, sin embargo, sensibles a algunos agentes físicos de los que afectan a la estructura proteica elaborada, a saber:

a) calor.

b) irradiación ultravioleta o de rayos X.

c) sustancias radio miméticas (mostazas nitrogenadas beta-propiolactonas).

2) Agentes que afectan la unión del virus a la célula

Existen varias sustancias de las que se ha sugerido que actúan en esta fase, sin embargo, no se ha podido demostrar ampliamente que así sea y la actividad de estos fármacos está aún bajo estudios experimentales, en el caso de ciertos ácidos polisulfónicos y varios polisacáridos.

El mecanismo de interferencia que se ha sugerido tiene que ver con la parte de la célula que actúa como receptor del virus por intermedio del ácido neuramínico, en la actualidad hay varias drogas en estudio en este plano, que prometen interés clínico.

3) Agentes que impiden la entrada del virus en la célula.

El trabajo experimental en esta fase es aún incipiente y no se ha probado plenamente que haya algún fármaco realmente capaz de impedir la entrada del virus a la célula; sin embargo, éste es el mecanismo de acción que se ha propuesto — para la amantadina, por lo que la describimos a continuación:

**Amantadina (descubierta por Hoffman en 1964)**

**Mecanismo de acción**

Inhibe los virus de influenza y rubeola in vitro. El pretratamiento reduce la evidencia serológica de influenza asiática (en hombre). Neumayor, en 1965, postuló como mecanismo de acción de esta droga la inhibición que provoca sobre el virus, impidiéndole entrar a la célula.

**Indicaciones**

Se usa actualmente en la influenza asiática como profiláctico y secundariamente como terapéutico

Dosis y manejo: 200 mg. al día, por vía oral.

**Toxicidad**

Su toxicidad en general es baja, pero puede haber aca—sionalmente síntomas severos en el S.N.C., tales como nervio—sismo, insomnio, visión borrosa, ataxia, depresión, alucinaciones y aun convulsiones.

4) A

4) Agentes que actúan durante la fase de eclipse intracelular

No se ha descrito aún ningún agente que actúe en esta fase.

### 5) Agentes que actúan sobre la fase de replicación del ácido nucleico

Por ser esta fase mejor conocida por su relación con la investigación sobre drogas anticancerígenas, se ha probado, con éxito creciente, gran cantidad de agentes, en especial aquellos que actúan como antagonistas de las bases puricas y pirimidicas, que son esenciales en la construcción celular y en los procesos de participación de los ácidos nucleicos.

De estos fármacos destacan los derivados pirimidínicos, a saber. Yodo desoxiuridina (Idoxiuridina)

#### Mecanismo de acción

Interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico a un nivel ya bien establecido (Inhibición de timidil-cofosforilasa y la polimerasa específica del virus).

#### Indicaciones

Se utiliza localmente en el ojo para las queratitis del herpes simple.

Dosis: Solución al 0.1% aplicar tópicamente unas gotas cada una o dos horas, durante 4 o 5 días.

#### Toxicidad y contraindicaciones

No debe usarse sistemáticamente, no tiene efecto tóxi-

cos a las dosis previstas y por vía local.

#### Otros derivados

De la misma familia existen otros fármacos cuyas dosis aún están bajo investigación.

- a) Citaragina (citosín arabinósido)
- b) Fluxoridina (fluor desoxiuridina)
- c) Triflurotimidina.

Actualmente se tiene como buen prospecto clínico otro fármaco que queda incluido en esta clasificación, es decir, que tiene igual mecanismo de acción que los anteriores fármacos, aunque su estructura química es la de una proteína; se llama interferón, fue descubierta por Lindenmann e Isaac, en 1957

**INTERFERON:** Proteína de aproximadamente 160.000 de peso molecular.

**Mecanismo de acción:** Es un factor natural que ha demostrado efectividad en células experimentalmente infectadas con virus.

El interferón aparece dentro de las células como respuesta celular a la invasión de virus. No tiene especificidad, pero se cree que es la forma normal de respuesta celular anti virus, y tal vez éste sea el paso previo a la formación de una segunda proteína más identificada como anticuerpo.

Esta segunda proteína, formada a partir del interferón, inhibe la replicación intracelular de virus actuando fundamentalmente en el ribosoma, impidiendo, probablemente, la incorporación de ácido ribonucleico en el mismo aparato ribosómico.

**Indicaciones:** Su uso clínico se encuentra en fase de estudio experimental.

**Toxicidad:** Igual que sus indicaciones.



6) Agentes que afectan el revestimiento proteico intracelular de los virus. En general, se piensa que cualquier causa que sea capaz de interferir con la formación de proteina por la célula, es capaz también de limitar la acción de los virus, sin embargo, este concepto es muy general y no tiene aplicación clínica, como tampoco lo tiene el hecho de saber que la cloromicetina impide el crecimiento de los fagos in vitro. Se ha reportado también utilidad de las tetraciclinas en el herpes zona humano, pero no hay trabajo experimental concluyente al respecto.

Por tanto, queda sólo una familia química de agentes con este mecanismo de acción:

Istatin-tiosemicarbazonas, nombre químico: Metizazona.

Mecanismo de acción

a) Tiene este fármaco actividad contra los virus "pox"-de erupción pustulosa.

b) Con un metilo ( $\text{CH}_3$ ) en el nitrógeno de la base, adquiere actividad contra los virus variolosos (también contra el vaccinia).

c) Si en el mismo lugar (N) de la sustitución del metilo se incrusta un radical dimetil, el fármaco adquiere actividad contra la viruela del ratón; pero si el radical es de dibutilo, se vuelve activo contra el virus de la polio.

En todos los casos parece afectar la incorporación del revestimiento proteico del nuevo virus con lo que impide finalmente su completa multiplicación.

Indicaciones

Profiláctico contra la viruela.

Dosis de 1.5 a 3 g, 2 veces al día, por vía oral.

**Toxicidad**

Puede producir náuseas y vómitos.

**7) Agentes que afectan la liberación de los nuevos virus de la célula o fase final**

No existen agentes clínicos conocidos que intervengan en esta fase del ciclo de réplica.

**8) Nuevos agentes con mecanismo de acción desconocido o en fase de estudio**

**1.º Flumidin (Virugón, A.B.O.B.)**

Ha sido reportado como profiláctico y terapéutico en la influenza a dosis de 50 mg., 3 veces al día. Su valor terapéutico real está aún bajo estudio.

**2.º Kenalamina**

De la familia de las fenil-glicólicas, se ha reportado como un fármaco útil en la influenza y el herpes zona. Su valor terapéutico real continúa aún bajo estudio experimental. Se usa a las dosis de 1.25 g. al día, por vía oral.

**3.º Emetina**

La emetina alcaloide de la ipecacuana, utilizada durante mucho tiempo como antiamibiano, ha sido utilizado recientemente para el tratamiento del herpes zona oftálmico, y aunque la casuística existente hasta el momento no es alta, al parecer los resultados reportados son altamente satisfactorios, su mecanismo de acción en las virosis es aún desconocido, aunque se sabe que en la amibiasis es citotóxico para el parásito.

(Bibl. 7 y 9)

En el estudio de la acción de los hipoglucemiantes, se ha observado que los hipoglucemiantes actúan sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, reduciendo los niveles de glucosa en sangre y aumentando los niveles de insulina en sangre. Este efecto se debe a la acción directa sobre el páncreas, estimulando la secreción de insulina.

Los hipoglucemiantes actúan sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, reduciendo los niveles de glucosa en sangre y aumentando los niveles de insulina en sangre. Este efecto se debe a la acción directa sobre el páncreas, estimulando la secreción de insulina.

**IX HIPOGLUCEMIANTES.**

Los hipoglucemiantes actúan sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, reduciendo los niveles de glucosa en sangre y aumentando los niveles de insulina en sangre. Este efecto se debe a la acción directa sobre el páncreas, estimulando la secreción de insulina.

Los hipoglucemiantes actúan sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, reduciendo los niveles de glucosa en sangre y aumentando los niveles de insulina en sangre. Este efecto se debe a la acción directa sobre el páncreas, estimulando la secreción de insulina.

a) Insulina

La insulina es un hormona producida por el páncreas que actúa sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, reduciendo los niveles de glucosa en sangre y aumentando los niveles de insulina en sangre. Este efecto se debe a la acción directa sobre el páncreas, estimulando la secreción de insulina.

## IX. HIPOGLUCEMIANTES

La diabetes mellitus, es un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, condicionado por una insuficiencia - de insulina endógena, ya sea por incapacidad del páncreas para su elaboración o por incremento de los requerimientos tisulares de insulina para la correcta utilización de los hidrocarbonados a este nivel.

La diabetes se manifiesta básicamente por hiperglicemia, polifagia, polidipsia y poliuria; en el paciente diabético, - una vez que la glicemia rebasa una concentración de 160 mg. - por 100 ml., aparece glucosuria cuando el metabolismo hidrocarbonado se altera en forma grave; se trastorna también el metabolismo proteico y de los lípidos, este último en forma total, que además de anomalías vasculares condicionan en -- forma aguda acidosis que puede llevar al coma y a la muerte.- Las infecciones son frecuentes y graves en el paciente diabético.

Von Mering y Minkowski establecieron la relación directa entre funcionamiento pancreático y diabetes, al producirla -- experimentalmente en 1890, mediante la extirpación de dicho -- órgano.

Banting y Best elaboraron, en 1921, extractos de islotes pancreáticos que contenían insulina, nombre dado previamente a dicha substancia por De Meyer. En 1926, Abel cristalizó la insulina y su fórmula fue determinada por Sanger en 1955.

### a) Definición

Una vez conocido el mecanismo íntimo de la producción de diabetes, múltiples han sido los esfuerzos tanto para obtener el principio pancreático "ideal", como para encontrar los ---

medicamentos que, administrados por vía oral, peractan equilibrar el metabolismo alterado de los hidratos de carbono; a estos medicamentos con capacidad para disminuir las cifras elevadas de glicemia, se denominan genéricamente hipoglicemiantes.

#### b) Clasificación

Los medicamentos hipoglicemiantes pueden clasificarse por sus propiedades químicas, en los siguientes grupos:

- 1.º Insulina
- 2.º Aril-sulfonil-ureas
- 3.º Biguanida
- 4.º Derivados vegetales
- 5.º Derivados minerales

**Insulina:** La insulina es una proteína cuya molécula consta de dos cadenas de polipéptidos A y B, unidas por puentes de radicales disulfuro, en total contiene 48 aminoácidos. La insulina se valora por su capacidad de disminuir la glucemia en animales de experimentación (generalmente el conejo).- Una unidad internacional disminuye la glucosa a 45 mg. /100 ml., administrada por vía parenteral a un conejo de 2 kg., en ayunas. Un miligramo de insulina cristalina contiene 22 unidades internacionales. Administrada por vía oral es digerida, - por vía parental tiende a ser destruida por la insulinasas. Existen tres tipos de preparados de insulina:

a) De acción rápida, que actúa inmediatamente y perdura aproximadamente 6 horas, se denomina también regular o amorfa. Insulina amorfa o cristalizada con zinc. Dosis de 5 a 100 uni

dades o más, por vía subcutánea o intravenosa.

Suspensión dispuesta de insulina zinc. Dosis de 5 a 50 unidades, por vía subcutánea.

Indicaciones: Para el control de la diabetes severa, - diabéticos lábiles y en emergencias.

b) De acción intermedia, cuya acción comienza en 4 a 6 horas, con duración de 12 a 24 horas.

Isofano insulina (NPH-50). Dosis de 5 a 50 unidades o más, subcutáneamente.

Insulina globina zinc. Dosis de 5 a 50 unidades o más, por vía subcutánea.

Insulina lenta. Dosis de 5 a 50 unidades o más, por vía subcutánea.

Indicaciones: Para el control de la mayoría de los pacientes diabéticos que no responden al tratamiento con hipoglucemiantes orales, en situaciones en que la administración oral se dificulta o existe hipersensibilidad a la medicación oral; en el preoperatorio, pacientes hospitalizados, etcétera.

c) Insulina de acción prolongada, su acción comienza - de 6 a 8 horas, su duración es de 24 a 48 horas.

Insulina protámina zinc. Dosis de 5 a 30 unidades o más, por vía subcutánea.

Suspensión prolongada de insulina zinc (ultralenta). - Dosis de 5 a 30 unidades o más, subcutáneamente.

Indicaciones: Generalmente para ser utilizadas en diabetes leves, puede utilizarse conjuntamente con insulina rápida en diabetes severas, sólo que a dosis pequeñas, con objeto de disminuir la hipoglucemia matutina.

Mecanismo de acción

La insulina exógena, al igual que la endógena, baja el azúcar sanguíneo al permitir su utilización en los tejidos, limitando también la liberación hepática de glucosas; probablemente active una enzima que facilite la penetración de glucosa a través de las membranas celulares; se supone que actúe en el primer paso enzimático ejemplo: glucosa ATP-HEXO cinasa-Glucosa ó fosfato ADP, tal vez oponiéndose a influencias inhibitorias de hormonas hipofisarias y suprarrenales. Otra teoría es que aumenta la permeabilidad de la membrana celular, porque la observación que la disminución de la intensidad de la fosforilación puede no ser corregida inmediatamente por la insulina. En la diabetes experimental por alloxan, la actinomicina D puede bloquear algunos de los efectos de la insulina, lo que ha sugerido a algunos autores que ésta puede tener también acción de inducción de "síntesis enzimática".

#### Reacciones secundarias

Son muchos los factores que tienen influencia sobre la acción de la insulina: El funcionamiento de la hipófisis anterior con sus hormonas, la corteza y médula suprarrenal y la tiroides. Se ha demostrado mejoría de la diabetes mediante la hipofisectomía y suprarrenalectomía. La administración de esteroides agrava la hiperglicemia. La dieta del paciente, el ejercicio muscular, enfermedades intercurrentes, especialmente infecciones; otros estados de stress; en algunos casos los anticuerpos contra insulina y otros factores del plasma pueden explicar la resistencia a su acción. Esta complicada interrelación de factores explica muchos de los efectos secundarios.

Los efectos desfavorables de la insulina son consecuencias de hipoglucemia hipokalemia, o alergia al preparado de insulina. Los síntomas de hipoglucemia, causada por la insulina, son: nerviosismo, sudoración, temblor y somnolencia. - Los casos más graves muestran incoherencia, contracciones musculares y actividad aumentada del simpático; finalmente, - espasmos tónicos extensores, con actividad aumentada del parasimpático; se puede presentar flacidez muscular terminal.

La hipoglucemia tiene muchas consecuencias indeseables. Puede provocar un comportamiento alterado, desencadenar ataques epilépticos, ser peligrosa en enfermedades coronarias, - y, también agravar el estado diabético si se presenta repetidamente. La hipoglucemia experimental en el animal puede - producir daño de estructuras cerebrales. La hipoglucemia insulínica responde rápidamente a la administración de glucosa por vía bucal o intravenosa.

Tiene gran importancia saber distinguir la hipoglucemia insulínica del coma diabético, puesto que el cuidado de estos estados es diametralmente opuesto.

La hipokalemia grave suele presentarse más comúnmente durante el cuidado de acidosis diabética. Aunque la concentración de potasio en el suero de estos pacientes puede ser normal al iniciarse el tratamiento, generalmente presenta - déficit de potasio tisular y potasio total del organismo. La administración de grandes dosis intravenosas de insulina puede producir hipokalemia grave, incluso mortal. Los cambios - electrocardiográficos de la hipokalemia son característicos - y pueden prevenir al médico contra este peligro. Cuando las concentraciones de potasio se reducen a menos de 3 meq/l., - el electrocardiograma suele mostrar disminución o inversión de la onda T y prolongación del intervalo Q.T. La administra-



ción de cloruro de potasio en solución intravenosa de 3 g/l, puede ser útil para corregir la hipokalemia. Por supuesto la función renal debe ser adecuada para prevenir el desarrollo de hiperpotasemia al administrar soluciones, conteniendo potasio.

Las reacciones alérgicas a la insulina inyectable no son raras, particularmente en las primeras fases del tratamiento. La mayor parte de reacciones son locales, en el sitio de la inyección, pero puede haber urticaria generalizada en algunos casos al desarrollo de resistencia neta a la insulina. Las reacciones alérgicas a la insulina se controlan substituyendo la insulina regular amorfa por preparados altamente purificados. A veces puede ser necesario cambiar la insulina de otro origen que no sea bovino. En algunos casos son necesarias la desensibilización gradual y el uso de medicamentos sintomáticos como los antihistamínicos.

**Aril-sulfonil-ureas:** A partir de 1942 en que se observó que ciertas sulfemidas producían síntomas y signos de hipoglucemia, innumerables han sido los esfuerzos para obtener medicamentos que administrados por vía natural permitan el control del estado diabético. La obtención de las sulfonilureas significó un adelanto inmenso en dicho fin. Loubertier introdujo la primera sulfonilurea de uso clínico. La carbutamida y acetohexamida. Aunque todas son derivados del isopropiltiodiacilsulfanilamida, los cambios básicos entre ellas es en la porción aril y en el alquilo, lo que les proporciona ciertas diferencias en dosis, efecto, toxicidad, etcétera; algunas veces es conveniente el empleo combinado con biguanida por tener diferente mecanismo de acción.

Las ventajas clínicas que ofrecen las sulfonilureas son: en primer lugar, la facilidad de su administración, ya

ictericia, suele aparecer durante las primeras seis semanas de tratamiento; se cree que depende de estasis biliar intracelular.

La cloropropamida se administra por la boca, generalmente en una sola dosis al día. En pacientes con diabetes moderadamente grave suele bastar una dosis inicial de 250 mg. En algunos pacientes pueden presentarse reacciones hipoglucémicas. Algunos casos moderados pueden requerir únicamente 100 mg.

La acetobexamida es eficaz en la diabetes estable del adulto. Sus acciones, usos y efectos secundarios son muy similares a los de las otras sulfonilureas. Cerca de 60 por 100 de la droga se metaboliza hasta una forma reducida y se excreta con la orina. Mientras la forma reducida de la tolbutamida es inactiva, la de la acetobexamida conserva su actividad hipoglucemiante. La droga tiene efecto acumulativo, pero menor que la cloropropamida. La dosis recomendada es 250 mg. a 1.5 g. por día. La dosis inicial no debe exceder de 500 mg. en pacientes que no han recibido previamente otros hipoglucemiantes.

#### Mecanismo de acción

Aunque inicialmente fue muy discutido el mecanismo de acción de las sulfonilureas no hay duda, en la actualidad, que el páncreas es esencial para la acción hipoglucemiante de estos medicamentos, lo que hace suponer que actúan promoviendo la liberación de insulina de las células beta del páncreas; de ahí la inefectividad observada en pacientes diabéticos juveniles, cuyo páncreas es notablemente pobre en insulina; en cambio la respuesta es diferente en los pacientes ---

que es por vía oral; la liberación de insulina endógena es pa-  
recida al proceso fisiológico, ya que la hormona llega prime-  
ro al hígado, donde gran parte de la misma es retenida y quizá  
ejercer algún efecto de liberación hepática de glucosa; al pa-  
recer es también menor el porcentaje de sensibilización a es-  
tos medicamentos.

La tolbutamida se presenta en tabletas de 0.5 de gramo.  
Se absorbe rápidamente y se metaboliza bastante pronto hasta  
un producto inactivo, en cuya forma se excreta por la orina.-  
Su presencia en la orina puede interferir en la prueba ordina-  
ria de la albúmina. La droga difiere de las sulfamidas en que  
no tiene un grupo amino en posición, rara; en consecuencia, -  
no ejerce efecto bacteriostático.

La dosis diaria varía de 0.5 a 1.5 g. en la mayor parte  
de casos. Hay una correlación precisa entre la edad en la que  
comienza la diabetes y la eficacia de la droga, puesto que --  
los diabéticos juveniles no responden a ella.

Se han señalado efectos adversos de la tolbutamida. La  
mayor parte ha sido de menor importancia y parecen relaciona-  
dos con sensibilización. Pueden presentarse erupciones cutá-  
neas, trastornos gastrointestinales, leucopenia y bochornos -  
después de ingerir bebidas alcohólicas, la droga también pue-  
de tener cierta acción antitiroidea.

La cloropropamida está muy relacionada químicamente con  
la tolbutamida. La principal diferencia es la duración de ac-  
ción. Como la cloropropamida se excreta principalmente en -  
forma no transformada, se conservan concentraciones sangui-  
neas adicionales por un tiempo mayor que con tolbutamidas.

Generalmente se cree que ciertos efectos adversos, par-  
ticularmente lamictérica, ocurren más frecuentemente después  
de tomar cloropropamida que tolbutamida. Cuando se presenta -

cuya diabetes inicia en la madurez, en donde el páncreas --- contiene aún cantidades sustanciales de insulina.

Además de estimular las células beta del páncreas a --- producir o liberar más insulina, se ha sugerido que se libe- ra insulina de su unión con proteínas plasmáticas, e inhibi- ción de la insulinasa hepática.

**Biguanida:** A partir de 1957, Unger encontró acción hi- poglucémica de un derivado de la biguanida, el fenformín.- La droga parece disminuir la glucemia potenciando la acción de la insulina endógena y exógena, particularmente en el --- tejido adiposo; experimentalmente se ha encontrado acción --- aun en ausencia de páncreas o de hígado. Los efectos encon- trados in vitro incluyen interferencia con el tráfego de la- cadena respiratoria de enlaces de alta energía al ADP; aumen- to en la oxidación de la glucosa vía derivación hexosameno- fosfato; aumento en la glucólisis anaeróbica y disminución - de la gluconeogénesis.

**Clorhidrato de fenformín.** Dosis: 25 mg. 2 veces al día, por vía oral; se puede aumentar de 25 a 50 mg., es frecuente la combinación con sulfonilureas.

#### Indicaciones

Puede utilizarse como reemplazo o suplemento de insuli- na, y además utilizarse como medicación única en los casos - en que haya respuesta o bien asociarla a las sulfonilureas - con lo que se han reportado excelentes resultados.

#### Efectos secundarios y toxicidad

Aunque algunos autores mencionan que la hipoglucemia - es rara, puede haber acumulación de ácido láctico, especial-

mente después de ejercicio, provocando acumulación de ácido láctico, especialmente después de ejercicio, provocando acidosis y cetosis sin glucosuria, se han mencionado también -- náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea.

**Derivados vegetales:** Las glucoquininas son sustancias de efectos parecidos a la insulina y se extraen de algunos -- vegetales, se administran por vía oral.

Tecoma mallis trondora, es una planta de la familia de las bignonaceas, que sin base científica ha sido utilizada -- en la diabetes del adulto en forma de infusión y de extracto.

Floridzina; glucósido de la corteza de raíces de árbo-- les frutales. Actúa al parecer, por interferencia, con la -- reabsorción de la glucosa por los túbulos proximales del ri-- ñón (sólo de interés experimental).

Hipoglicinas A y B; son aminas de origen vegetal que -- producen hipoglicemia (de interés experimental).

**Derivados minerales:** Acido indolacético (IAA); se ha -- descrito que produce hipoglicemia comparable al de la tolbu-- tamida (de interés experimental).

La aspirina puede reemplazar hasta 48 unidades de insu-- lina, pero es errática y el salicilismo puede ser una compli-- cación (de interés experimental).

Otros: Santender y colaboradores (México) han encontra-- do antibióticos con propiedades hipoglucemiantes; hasta el -- momento sólo de valor experimental.

## CONCLUSIÓN.

En el transcurso de la elaboración de el presente trabajo y al final del mismo pude observar que para realizar una prescripción de cualquier fármaco, por muy común que sea su uso, se deben considerar infinidad de factores que son importantísimos, tanto para el profesional como para el paciente.

Desgraciadamente podemos constatar que, la mayor parte de los profesionistas que de alguna manera tienen vínculos estrechos o aislados con el manejo de los medicamentos; lo llevan a cabo en forma desorganizada y muchas veces sin el conocimiento que se debe tener para determinada prescripción.

Por lo antes mencionado, considero que los aspectos más importantes para realizar la prescripción de un medicamento determinado son:

- a). El mecanismo de acción
- b). La toxicidad al medicamento
- c). Su absorción
- d). Su dosis y
- e). Su excreción

Considero que, éstos factores son los más importantes en la prescripción de un medicamento.

Otro aspecto importante que quiero hacer notar, es la gran cantidad de medicamentos que el cirujano dentista debe conocer y manejar a la perfección; sobre todo los antibióticos y analgésicos, que entre otros, son los que más utiliza en su práctica cotidiana.

Debemos tomar en cuenta también, que diariamente salen al mercado infinidad de medicamentos; algunos son mejores que los ya existentes y otros son peores. Por lo que, conociendo su mecanismo de acción, toxicidad, dosis, etc. podremos optar en utilizarlo o rechazarlo.

Finalmente concluyo y pienso, que la ética profesional de cada quien nos encaminará a prepararnos y actualizarnos, para beneficio propio y de la sociedad, que son seres vivos.

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

1. CECIL-ICOB. **TRATADO DE MEDICINA INTERNA**. EDITORIAL INTERAMERICANA. DECIMATERCERA EDICION.
2. ERIC B. COHN. P.K. ATKINFF. **BIOQUIMICA FUNDAMENTAL**. SEGUNDA EDICION.
3. ERNEST JAWETS. JOSEPH L. MELNIF. **MICROBIOLOGIA MEDICA**. EDITORIAL MANUAL MODERNO. CUARTA EDICION.
4. FREDERIK H. MEYER. ERNEST JAWETS. **FARMACOLOGIA CLINICA**. EDITORIAL MANUAL MODERNO SEGUNDA EDICION.
5. **PAREIA NOVA (VARIOS NUMEROS)**.
6. **GUIAS DIAGNOSTICO TERAPEUTICA**. I.F.S.S.
7. HORELIO TRUJILLO DE ARTE. VICTOR MANUEL SANTANDER I. **INDICE FARMACOLOGICO DE PRESCRIPCION**. EDITORIAL MEDICA SAHLER'S.
8. JOSEPH R. **FARMACOLOGIA MEDICA DRILL**. LA PRENSA MEDICA MEXICANA. SEGUNDA EDICION.
9. **MEDICAMENTOS NUEVOS**. LA PRENSA MEDICA MEXICANA.
10. M. LITTEP. **COMPENDIO DE FARMACOLOGIA**. EDITORIAL BUENOS AIRES ALENEC.
11. NIELS E JARA JERGENSSEN. JESS HAYLEN JR. **ANESTESIA CLINICOLOGICA**. EDITORIAL INTERAMERICANA.
12. **ODONTOLOGICO MODERNO (VARIOS NUMEROS)**.

F E D E R R A T A S.

PAGINA	REGION No.	DICE	DEBE LECIR.
7	23	conducta	conducta
14	8	invección	invección
28	2	antioneurótico	angioneurótico
39	23	reprime	derrime
41	21	ciero	cierto
43	2	deorientación	desorientación
57	23	nitrógeno	nitrogeno
57	25	usaso	usado
65	9	posibilidad	posibilidad
66	4	entagonista	antagonista
67	15	mezcla	mezcla
72	16	seas	sea
75	29	que ratolitica	queratolítica
76	5	pépria	péptica
89	19	hemoglobia	hemoglobina
90	19	sódice	sódica
90	19	con siste	consiste
90	20	forme	forma
104	13	mentener	mantener
108	12	debresión	depresión
114	24	agudente	ayudante
124	23	caprochosae	caprichosae
124	30	tosas	todas
136	16	sinergpismo	sinergismo
143	19	calse	clase
146	6	urticatia	urticaria
152	30	hematopogética	hematopoyética
154	26	potá	potásica
169	10	efecaz	eficaz
180	6	drofas	drogan
199	20	cado	caso