



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
IZTACALA - UNAM

FUNDAMENTOS FARMACOLOGICOS PARA ODONTOLOGIA

T E S I S

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

JUAN ANTONIO TIJERINA FALCON
DAVID MONZALVO MIJANGOS
SAN JUAN IZTACALA, MEXICO

1980



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	8
- Anestésicos generales.....	10
- Anestésicos locales.....	28
- Hipnóticos y Sedantes.....	50
- Barbitúricos.....	52
- No Barbitúricos.....	61
- Tranquilizantes Menores.....	63
- Analgésicos.....	68
- Narcóticos.....	69
- No Narcóticos.....	79
FARMACOLOGIA ANTIMICROBIANA.....	115
- Generalidades de antibioterapia.....	116
- Penicilinas.....	125
- Cefalosporinas.....	141
- Aminoglucósidos.....	147
- Tetraciclinas.....	153
- Cloramfenicol.....	159
- Sulfonamidas.....	162
- Macrólidos y Lincomicinas.....	168
- Otros antimicrobianos de aplicación Odontológica.....	174
- Rifampinas.....	174
- Bases experimentales de la acción antimicrobiana combinada.....	178
- Antisépticos y Desinfectantes.....	182
CORTICOSTEROIDES.....	191
COAGULANTES DE ACCION LOCAL Y GENERAL.....	204
BIBLIUGRAFIA.....	210

INTRODUCCION

La farmacología es uno de los pilares de las ciencias médicas y por lo tanto debe considerarse conocimiento básico que debe tener el Cirujano Dentista. Esta tesis tiene como objetivo el contribuir con los conocimientos necesarios de farmacología que habrá de manejar el Odontólogo para un mejor ejercicio de su profesión.

La farmacología es la ciencia que estudia a los drogas o fármacos, en lo referente a su origen y obtención, estructura química, actividad biológica en todos los niveles del organismo, sus usos terapéuticos y su toxicidad.

Este concepto debe hacer reflexionar al Odontólogo de que al estar ante su paciente debe considerarlo como un todo; esto quiere decir que al administrarse un fármaco, se debe tomar en cuenta que éste se absorberá y se distribuirá en todo el organismo y que inclusive puede provocar efectos colaterales e indeseables en sitios muy distantes de la boca. Por lo tanto consideramos que un estomatólogo tiene la necesidad y el compromiso de documentarse adecuadamente para un mejor conocimiento y manejo de los fármacos.

Aspectos Históricos:

La farmacología como ciencia fué acreditada por Rudolf Buchein (1820-1879), siendo el primer profesor de farmacología y a su vez organiza el primer laboratorio de farmacología experimental en 1846. Le sigue sus pasos el también alemán y discípulo suyo Oswald Schmiedberg (1836-1921)

La farmacología clínica moderna surge con Paul Ehrlich -- (1854-1945), médico judío alemán, a quién se le atribuye la aplicación de sustancias químicas para tratar las infecciones y aparte el

método científico a esta ciencia y también introduce la utilización de compuestos químicos para combatir los agentes de las enfermedades infecciosas (quimioterapia) como los preparados arsenicales: Arsénico - Salvarsan como antisifilíticos.

No hay que olvidar que para el nacimiento de esta ciencia, - esta se valió de la aplicación terapéutica, mediante el uso empírico de sustancias para tratar de remediar algunas enfermedades; nace la farmacoterapéutica (ver más adelante).

Así en el papiro de Ebers (1550 A.C.) se hace mención de sustancias utilizadas en el resfrío, la calentura y otras alteraciones y se mencionaba entre otros a la escila, el aceite de ricino, raíces de granado, etc.

Galeno (en el 130 A.C.) usaba ungüentos que hasta la fecha son usados. En el siglo XIII - XIV (Edad Media), destacó Paracelso con la aplicación de la química en la ciencia médica (se le adjudica también ser el descubridor de la sífilis, cretinismo y del bocio endémico).

De 1870 - 1890 destaca Claudio Bernard utilizando la fisiología como ciencia auxiliar, lo que le valió hacer estudios de diabetes relacionándolo con el páncreas.

Otro aspecto importante que le valió a la farmacología consolidarse como ciencia fueron las farmacopeas (1) entre las que encontramos:

Farmacopea alemana 1526

Lodex francés 1818

(1). Libros oficiales que describen características de las drogas y reglas para su preparación.

Farmacopea Americana(USP) 1820

Farmacopea Inglesa(BF) 1864.

Así de éste manera y mediante la construcción ordenada de conocimientos terapéuticos se ubicó la farmacología como ciencia.

Ahora bien, es importante mencionar que la farmacología es una ciencia que abarca una elevada gama aspectos a cual más importantes y algunos los mencionaremos a continuación.

La Farmacognosia. Se encarga del estudio del origen y obtención de las drogas a partir de los tres reinos de la naturaleza(vegetal, animal y mineral) y además incluye la obtención de medicamentos semi-sintéticos(el producto natural con alguna modificación estructural) y sintéticos(cuando se modifica en ocasiones radicalmente la estructura química y además se superan las propiedades del compuesto original).

La Farmacotecnia. Que se relaciona con la preparación, composición y presentación de los medicamentos para ser administrados. También se conoce como farmacia.

La Farmacodinamia. Estudia las acciones de los fármacos en todos -- los niveles de organización de los seres vivos(macromolécula, organismo, célula, tejido, órgano, sistema, etc), así como el destino de los fármacos en el organismo. Incluye además el estudio de los efectos y -- los mecanismos por los que se producen; incluye también a la farmacocinética, o sea el estudio de los cambios de ubicación de las drogas dentro del organismo, como son la absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

La Farmacometría. Estudio de la cuantificación de las drogas, e in --

cluye aspectos importantísimos como la Posología(1), que es el estudio de las dosis, las cuáles se deben calcular en base a características específicas del paciente como serían: edad, sexo, peso(2), raza, superficie corporal, estado fisiológico, estado patológico, constitución genética, estado psicológico; además se deben tomar en cuenta también lo referente al horario de administración, la vía de administración, clima, etc. La farmacometría también incluye el estudio de la relación entre dosis-efecto-tiempo y el cálculo de índices terapéuticos de los fármacos, entre otras cosas.

La farmacoterapéutica. Que se refiere al uso de fármacos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, así como la modificación de algunas funciones normales, como sería la prevención del embarazo o bien el uso de anestésicos locales para la intervención médico odontológica.

La Investigación Farmacológica. Que incluye el estudio preliminar de los fármacos en animales (farmacología experimental) y posteriormente en humanos (farmacología clínica), evaluados estos medicamentos por las personas más capacitadas al respecto. También es importante considerar que para que se lleve a cabo la investigación en humanos es necesario conocer ciertos requisitos de gran importancia, entre ellos contamos con la reglas ó código de Nuremberg, proclamado después de la segunda guerra mundial y que a continuación presentamos:

- 1.- Consentimiento voluntario del sujeto dotado de la capacidad legal de consentir, sin constricción de ninguna clase y con conocimiento detallado de la naturaleza y de los riesgos del experimento. El-
- (1). Del griego Poson que significa cantidad y logos ó tratado.
- (2). Es el factor que más se utiliza para calcular la dosificación.

experimentador no puede delegar su responsabilidad a éste respecto.

2.- El experimento debe ser necesario e imposible de realizar en otra forma.

3.- Debe ser preparado por experimentos en animales y una investigación profunda de la cuestión en estudio.

4.- Debe evitarse todo sufrimiento y todo daño innecesario.

5.- No debe presuponer la muerte o la invalidéz del sujeto, salvo en el caso de autoexperimentos.

6.- Los riesgos no deben exceder el valor eficaz real.

7.- Debe esforzarse de evitar todo daño eventual.

8.- El experimentador debe ser claificado.

9.- El sujeto debe poder interrumpir el experimento.

10.- El experimentador debe estar presto a interrumpirlo en caso de peligro posible.

Es importante aclarar que la farmacología además de ser tan amplia, es una ciencia integrativa, con ésto queremos decir que para poder estudiarla y aplicarla adecuadamente se requiere tener conocimientos básicos de otras materias como serían la fisiología, la patología, la microbiología, la parasitología, la bioquímica y las matemáticas.

Pues bien, los autores de éste trabajo queremos aclarar que al realizarlo no buscamos unicamente llenar un requisito más para adquirir nuestro título, sino que tenemos el deseo de que ^{si}trabaja de tal manera que pueda servir a nuestros compañeros estudiantes de la ENEPI que están cursando el módulo de generalidades y que han adquirido los conocimientos básicos; o sea, que ésto pueda servirles -

en sus cursos de sistemas. También esperamos que pueda ser útil a los profesores como una obra de consulta y en la cuál pueda encontrar los elementos necesarios para su cátedra.

Todo esto nace a raíz de la oportunidad que nos ha brindado la universidad de poder participar durante algún tiempo como profesores de la asignatura de Farmacología-Fisiología y hoy en día en el plan de materias básicas integradas. Además de lo anterior también es importante mencionar a los profesores y autoridades que nos han insistido en la importancia que tiene la elaboración de trabajos que puedan servir para el mejor desarrollo de nuestra escuela, y que además nos han ayudado de una gran manera.

En resumen, cuáles son las finalidades que se persiguen en esta tesis:

- Proveer a nuestros compañeros estudiantes de un trabajo en el que estén desarrollados los conceptos fundamentales para el odontólogo en lo que respecta a farmacología.
- Ofrecer algunos conceptos recientes, tanto experimentales como -- clínicos que pueden servir para enriquecer los conocimientos de los profesores de la carrera.
- Mostrar la importancia que tiene el conocer los aspectos fundamentales de la farmacología y de esta manera disminuir la iatrogenia que en ocasiones es propiciada por la excesiva publicidad de los -- laboratorios farmacéuticos sobre el odontólogo y los escasos conocimientos de éste sobre los medicamentos que usa.
- Hacer notar que éste es el segundo trabajo que se presenta como tesis de alumnos que han laborado en la asignatura de Farmacología-fisiología, de la que es jefe el Dr. Fernando Fernández Quiróz. En

Este trabajo se presentan los aspectos teoricos y clinicos de farmacologia para Odontologia y el anterior trabajo se refiere a practicas de farmacologia para llevarse a cabo en el Laboratorio.

FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

" EL ALMA PUEDE SER INDUCIDA AL SUEÑO
MEDIANTE DROGAS QUE VENCEN EL DOLOR
Y PRODUCEN EN LA MENTE UN OLVIDO
DE LA CAPACIDAD DE SENTIR
SIMILAR A LA MUERTE "

San Hilario de Poitiers

350 D.C.

FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE
EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Al sistema nervioso central lo constituyen aproximadamente trece mil millones de células nerviosas ó neuronas, las cuáles muestran gran complejidad anatómica y neuroquímica. La principal función de estas neuronas es la de llevar información, la cuál se efectúa por medio de contacto ó transmisión sináptica y se cree que cada una de ellas tiene información de cincuenta contactos ó conexiones sinápticas.

Las drogas que actúan dentro de éste sistema pueden hacerlo ya sea deprimiendo las funciones, o bien estimulandolas, ésta acción se puede realizar sobre cierta parte del SNC o bien tener una acción generalizada.

Para comprender mejor el estudio de las drogas que actúan sobre el SNC las agruparemos de la siguiente manera:

1.- Depresores no Selectivos(1) del SNC.

- a) Anestésicos generales
- b) Barbitóricos
- c) Analgésicos narcóticos(por su efecto narcótico)

2.- Depresores Selectivos del SNC

- a) Hidantoinas
- b) Analgésicos narcóticos(por su efecto analgésico)
- c) Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios
- d) Anestésicos locales

3.- Excitadores no selectivos del SNC

- a) Picrotoxina
- b) Estricnina

(1). Refiriéndose a la no selectividad debido a que no se conoce -- una estructura determinada del SNC sobre las que actúen.

- c) Pentilentetrazol
- d) Xantinas(cafena,teofilina y teobromina)

4.- Excitadores Selectivos del SNC(1)

- a) Imipramina
- b) Amitriptilina
- c) Inhibidores de la monoaminooxidasa(IMAO)

5.- Psicofármacos(2)

- a) Fenotiacinas
- b) Dietilamida del ácido lisérgico(LSD)
- c) Marihuana
- d) Psilocibina
- e) Mezcalina(peyote)

(1).Aparentemente se cree conocer que los fármacos selectivos tienen una estructura específica sobre la cuál actúan(receptor)

(2).Actualmente éstos productos no tienen usos clínicos pero guardan especial interés por la producción de alucinaciones y efectos similares a las manifestaciones causadas por la esquizofrenia y paranoia.

ANESTÉSICOS GENERALES.

La lucha por encontrar una sustancia capaz de aliviar el dolor fué escabrosa, pues para crear un estado de inconciencia y lograr intervenir quirúrgicamente se idearon desde tortuosos métodos físicos como el de producir asfixia por estrangulación hasta el uso de drogas como el opio, hashish, belladona, pociones alcohólicas que sólo atenuaban el dolor y no lograban abolir totalmente la sensibilidad, por lo que aún así las intervenciones quirúrgicas seguían siendo verdaderas torturas.

Esta situación imperó durante siglos hasta el descubrimiento del primer anestésico administrado por inhalación que fué el óxido nitroso en 1776. El uso de éste anestésico se popularizó mucho sobre todo en intervenciones quirúrgicas menores y en extracciones dentales, pues su profundidad anestésica no permitía elaborar intervenciones quirúrgicas mayores, lo que dejó una ventana abierta para la búsqueda de sustancias más potentes que pudiesen dar más libertad de campo al cirujano. Así fué como el siguiente anestésico descubierta en 1795 fué el éter, le siguió el cloroformo en 1847, el etileno y tricloroetileno en 1865, el ciclopropano en 1882; en 1935 fué descubierta el tiopental que fué el primer anestésico general-administrado por vía intravenosa. El Halotano se descubre en 1952; el fluoroxano en 1954, el metoxifluorano en 1958, y la fenciclidina, otro anestésico intravenoso no barbitúrico del cuál se deriva la ketamina fué descubierta en 1967.

Concepto de anestesia y anestésicos generales:

Se conoce como anestésia a la falta de sensibilidad invo-

A PARTIR

DE ESTA

PAGINA

FALLA DE

ORIGEN

FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE
EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Al sistema nervioso central lo constituyen aproximadamente trece mil millones de células nerviosas ó neuronas, las cuáles poseen gran complejidad anatómica y neuroquímica. La principal función de estas neuronas es la de llevar información, la cuál se efectúa por medio de contacto ó transmisión sináptica y se cree que cada una de ellas tiene información de cincuenta contactos ó conexiones sinápticas.

Las drogas que actúan dentro de éste sistema pueden hacerlo ya sea deprimiendo las funciones, o bien estimulandolas, ésta acción se puede realizar sobre cierta parte del SNC o bien tener una acción generalizada.

Para comprender mejor el estudio de las drogas que actúan sobre el SNC las agruparemos de la siguiente manera:

1.1.- Depresores no Selectivos(1) del SNC.

- a) Anestésicos generales
- b) Barbitúricos
- c) Analgésicos narcóticos (por su efecto narcótico)

2.- Depresores Selectivos del SNC

- a) Hidantoinas
- b) Analgésicos narcóticos (por su efecto analgésico)
- c) Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios
- d) Anestésicos locales

3.- Excitadores no selectivos del SNC

- a) Picrotoxina
- b) Estricnina

(1). Refiriéndose a la no selectividad debido a que no se conoce -- una estructura determinada del SNC sobre las que actúan.

lucrando pérdida del conocimiento (anestesia general); o bien la pérdida de la sensibilidad de una zona determinada del organismo sin pérdida del conocimiento (anestesia local). Diferenciándose de los analgésicos en que éstos sólo suprimen la sensibilidad dolorosa. **Anestésicos generales.** Se conoce como anestésicos generales a las sustancias que traen consigo la pérdida de la motilidad y de la conciencia, eliminando en forma total la sensibilidad mediante la depresión cerebral.

Los anestésicos generales los podemos clasificar en: anestésicos generales inhalatorios y anestésicos generales intravenosos.

Dentro de los anestésicos por inhalación se incluye a los gases como: óxido nítrico, ciclopropano y etileno y a los líquidos volátiles como: éter etílico, tricloroetileno, halotano, metoxifluorano, fluoroxeno y cloroformo.

Dentro de los anestésicos inyectables tenemos al tiopental sódico, clorhidrato de ketamina, gamma hidroxibutirato de sodio y propanidida.

Acción de los anestésicos generales:

El lugar de acción en el SNC en el cuál los anestésicos generales intervienen es incierto aún por lo que para explicar dicha acción sólo es posible por medio de teorías.

La teoría más antigua que sólo tiene interés histórico pero que conviene abordarla por su importancia fué la propuesta por Claude Bernard el cuál la llamó Teoría Coloidal; él establece que los anestésicos generales provocan un acúmulo de coloides celulares(1)

(1). Vienen siendo partículas de disolución con un diámetro estimado desde 1 milésima hasta una diezmilésima de micra.

ANESTÉSICOS GENERALES.

La lucha por encontrar una sustancia capaz de aliviar el dolor fué escabrosa, pues para crear un estado de inconciencia y lograr intervenir quirúrgicamente se idearon desde tortuosos métodos físicos como el de producir asfixia por estrangulación hasta el uso de drogas como el opio, hashish, belladona, pociones alcohólicas que sólo atenuaban el dolor y no lograban abolir totalmente la sensibilidad, por lo que aún así las intervenciones quirúrgicas seguían siendo verdaderas torturas.

Esta situación imperó durante siglos hasta el descubrimiento del primer anestésico administrado por inhalación que fué el óxido nitroso en 1776. El uso de éste anestésico se popularizó mucho sobre todo en intervenciones quirúrgicas menores y en extracciones dentales, pues su profundidad anestésica no permitía elaborar intervenciones quirúrgicas mayores, lo que dejó una ventana abierta para la búsqueda de sustancias más potentes que pudiesen dar más libertad de campo al cirujano. Así fué como el siguiente anestésico descubierto en 1795 fué el éter, le siguió el cloroformo en 1847, el etileno y tricloroetileno en 1865, el ciclopropano en 1882; en 1935 fué descubierto el tiopental que fué el primer anestésico general administrado por vía intravenosa. El Halotano se descubre en 1952; el fluoroxano en 1954, el metoxifluorano en 1958, y la fenciclidina, otro anestésico intravenoso no barbitúrico del cuál se deriva la ketamina fué descubierto en 1967.

Concepto de anestesia y anestésicos generales:

Se conoce como anestésia a la falta de sensibilidad invo-

lucrando pérdida del conocimiento (anestesia general); o bien la pérdida de la sensibilidad de una zona determinada del organismo sin pérdida del conocimiento (anestesia local). Diferenciándose de los analgésicos en que éstos sólo suprimen la sensibilidad dolorosa. Anestésicos generales. Se conoce como anestésicos generales a las sustancias que traen consigo la pérdida de la motilidad y de la conciencia, eliminando en forma total la sensibilidad mediante la depresión cerebral.

Los anestésicos generales los podemos clasificar en: anestésicos generales inhalatorios y anestésicos generales intravenosos.

Dentro de los anestésicos por inhalación se incluye a los gases como: Óxido nítrico, ciclopropano y etileno y a los líquidos volátiles como: éter etílico, tricloroetileno, halotano, metoxifluorano, fluoroxano y cloroformo.

Dentro de los anestésicos inyectables tenemos al tiopental sódico, clorhidrato de ketamina, gamma hidroxibutirato de sodio y propanidida.

Acción de los anestésicos generales:

El lugar de acción en el SNC en el cuál los anestésicos generales intervienen es incierto aún por lo que para explicar dicha acción sólo es posible por medio de teorías.

La teoría mas antigua que sólo tiene interés histórico pero que conviene abordarla por su importancia fué la propuesta por Claude Bernard el cuál la llamó Teoría Coloidal; él establece que los anestésicos generales provocan un acúmulo de coloides celulares(1)

(1). Vienen siendo partículas de disolución con un diámetro estimado desde 1 milésima hasta una diezmilésima de micra.

los cuáles forman agrupaciones dentro del citoplasma impidiendo el intercambio celular.

Meyer y Overton lanzan su teoría lípídica la cuál se basa en la afinidad que tienen los anestésicos generales por los lípidos y determinando que en el SNC existe abundancia de tejido lipóideo hacen que los anestésicos posean mayor actividad en éste nivel; es importante aclarar que la solubilidad lípida no predice ni garantiza cuáles agentes sean anestésicos.

Pauling y Miller propusieron su teoría físico-química, la cuál se basa en que todos los anestésicos de inhalación actúan formando pequeños microcristales hidratados a los que les llamaron clatratos, dichos cristales de agua interfieren con la transmisión neural principalmente por su depósito en las regiones sinápticas aumentando la impedancia en la red encefálica de conductores. Esta teoría nunca ha sido probada pues aún no se ha demostrado que los clatratos se forman bajo condiciones normales por acción de los anestésicos generales.

Otros investigadores como Traube y Lillie, aseguran que los anestésicos generales alteraban los procesos metabólicos de la transmisión neural acumulándose en la superficie de la membrana nerviosa reduciendo la tensión superficial de ésta.

Estos mismos investigadores determinaban que los anestésicos por inhalación cambiaban la constante dieléctrica efectiva de la transmisión nerviosa, alterando la permeabilidad y las relaciones estructurales con las enzimas que mantienen la fosforilación oxidante y el transporte de electrones.

Otras teorías como la bioquímica sugieren que los anestésicos inhiben la captación de oxígeno por el SNC provocando un déficit de energía y logrando con ello una marcada depresión.

Otra teoría de importancia es la neurofisiológica, la cuál postula que los anestésicos generales inhiben el sistema reticular activador ascendente, dicho sistema como sabemos es aquella porción multisináptica del SNC responsable de la iniciación y mantenimiento del estado de alerta.

Así como éstas teorías, existen otras pero que no tienen trascendencia ni importancia fisiológica dignas de mención.

Recientemente se han presentado evidencias que apoyan la hipótesis de que la producción de inconsciencia puede estar relacionada con la supresión del sistema reticular activador pues dichos anestésicos inhiben éste sistema antes de bloquear otras zonas, y es bien sabido que la transmisión sináptica disminuye con la anestesia general y puesto que el sistema reticular activador tiene un mayor número de sinápsis será más susceptible al bloqueo.

Actividad Biológica:

Los anestésicos inhalados determinan su efecto de acuerdo a sus características físico-químicas y a factores fisiológicos tales como los mecanismos de transporte del organismo.

Podemos hablar de características físico-químicas al determinar la solubilidad que tenga el anestésico en la sangre y en los tejidos así como la concentración alveolar del anestésico, por otro lado, el efecto también dependerá de los factores fisiológicos como la ventilación alveolar y el flujo sanguíneo.

Así bien la profundidad que ejerzan los agentes anestésicos en el organismo será directamente proporcional a los factores antes mencionados.

Un anestésico general llegará más rápido al cerebro si el grado de solubilidad en sangre es poca pues mayor será la tensión alveolar para alcanzar la tensión del gas inspirado y cuanto más soluble sea el anestésico en la sangre mayor cantidad de éste se eliminará de los alveolos y menor será la tensión alveolar; así pues cuanto mayor sea la tensión alveolar más rápida será la inducción.

Por otra parte hay que considerar los demás factores fisiológicos que guardan también estrecha relación con el efecto y profundidad anestésica por ejemplo, cuanto mayor sea la ventilación de los alveolos, mayor cantidad de anestésico llegará a ellos y la conducción será más rápida; esto es importante considerar con el inicio de la inducción de la anestesia ya su vez cuanto mayor sea el flujo sanguíneo a nivel de los pulmones, mayor cantidad de anestésico pasará del alveolo a la sangre.

Otro signo que puede ser de gran valor en la profundidad anestésica aunque no son manifiestos en igual forma por todos los anestésicos son los signos y estados de la anestesia eterea, postulados por Arturo Guedel, el cuál los ubicó en etapas y planos secuenciales de anestesia.

Habitualmente la administración de la anestesia se divide en tres fases. La primera corresponde a la inducción de la anestesia, que va desde el principio de ésta inducción hasta que alcanza el plano deseado para intervenir quirúrgicamente. En éste periodo el con-

tenido del anestésico aumenta rápidamente en sangre y los tejidos.- La segunda fase es llamada de mantenimiento, y es el lapsus en el cuál se realiza la operación y los tejidos corporales tienden a la saturación y de acuerdo con las necesidades quirúrgicas este plano se puede sostener tomando en cuenta tanto las condiciones fisiológicas como los factores físico-químicos del anestésico inducido. La tercera fase comprende la recuperación de la anestesia y comienza en el momento que se descontinúa la anestesia y termina con la recuperación completa de los reflejos.

La clasificación de la secuencia de eventos producidos por la anestesia eterea son descritos por Guedel de la manera siguiente:

Periodo I. También ha sido llamado periodo de analgesia ó de desorientación. En éste periodo el paciente puede presentar grados variables de amnesia aunque puede relatar lo ocurrido a su alrededor pueden presentarse estados de euforia y alucinaciones que dependen de la personalidad del individuo. En éste periodo el paciente reacciona a los estímulos intensos aunque la analgesia es suficiente como para ser útil en intervenciones quirúrgicas menores como extracciones dentarias e incisión y drenaje de absesos. Este periodo termina cuando el paciente empieza a perder el conocimiento.

Periodo II. También se le denomina periodo de delirio ó excitación.- En el inicio de éste periodo el paciente puede gritar de manera delirante ó simular una actitud como si estuviese embriagado; dicha intensidad varía de acuerdo a la magnitud de la estimulación externa presente y a la preparación psicológica y medicación preanestésica-

apropiada, se pueden observar apnea, taquipnea ó hiperventilación y las pupilas dilatadas, pueden aparecer salivación, deglución y vómito - exacerbación del reflejo laríngeo y de la deglución; esto sucede con mayor frecuencia si el mantenimiento de este periodo es largo. El reflejo palpebral queda abolido y tiende a haber relajación muscular favorables. Si la excitación y el delirio son muy leves pueden iniciarse en este periodo intervenciones quirúrgicas como reducciones de fracturas o bien intervenciones quirúrgicas de índole maxilo facial y extracciones complicadas de terceros molares incluidos.

Los periodos I y II constituyen la fase ó proceso de inducción.

Periodo III. Este periodo es llamado también periodo de anestesia - quirúrgica ó periodo de inconciencia con depresión refleja y consta de cuatro planos que describiremos a continuación:

Fase de la anestesia	Respiración		Dilatación pupilar	Profundidad de anestesia (0-4)	Corazón	Reflejos				Pupilas	Pupila superior	Reflejo palpebral
	Alveolar	Traqueal				Compuesto	Laríngeo	Cardíaco	Palpebral			
I. Analgesia			○	0	+	+	+	+	+	R	E	0
II. Extracción			○	++++	+	+	+	+	+	R	E	0
III. Plano 1			○	++++	+	-	+	+	+	N	N	+
Plano 2			○	0	+	-	-	-	-	N	N	++
Plano 3			○	0	-	-	-	-	-	R	D	+++
Plano 4			○	0	-	-	-	-	-	R	D	++++
IV. Parálisis muscular			○	0	-	-	-	-	-	O	D	++++

R = rápido
N = normal
E = elevada
D = disminuida

Signos útiles para determinar la profundidad de la depresión nerviosa durante la anestesia.

- Plano 1.- Dentro de este plano el paciente regula su respiración-ya que ésta es plena y regular, las pupilas recobran su tamaño normal y los movimientos oculares tienden a desaparecer. Este plano marca la pauta al cirujano para usar el bisturí ya que esto resulta mas positivo que explorar signos neurológicos y respuestas reflejas por pellizcamiento de piel con pinzas o roce de corneas.
- Plano 2.- En este plano aunque la respiración es regular tiende a ser de menor intensidad, las pupilas comienzan a dilatarse y los reflejos cutáneos y peritoneal se presentan abolidos y el pulso empieza a aumentar de intensidad y se presenta una marcada relajación muscular.
- Plano 3.- Se caracteriza por relajación marcada y parálisis incompleta de los músculos intercostales. El diafragma sufre una relajación incompleta por inhibición del nervio frénico. Esto da como resultado que tiende a aumentar la profundidad de la respiración- y a reducir el movimiento torácico en la inspiración, la dilatación pupilar es marcada, el pulso se torna rápido, la tensión arterial disminuye y la totalidad de los reflejos queda abolida. Los planos uno, dos y tres marcan la fase quirúrgica.
- Plano 4.- Dentro de este plano la parálisis de los músculos intercostales es completa, la respiración se torna puramente abdominal- haciéndose notorio la participación de los músculos accesorios de la respiración como el escaleno y el esternocleidomastoideo. La respiración debido al colapso de la caja torácica da como resultado que ésta se efectúe en mecedora. La dilatación pupilar es casi máxima, el pulso continua rápido pero debil, la tensión arterial -- disminuye marcadamente. Dentro de este plano pueden presentarse - caídas consecutivas de la tensión arterial y disminuciones temidas

de gasto cardiaco; de ser así se deberá suspender de inmediato el anestésico, proporcionar ventilación pulmonar con oxigenación adicional.

PERIODO IV. También llamado periodo de parálisis bulbar. Este periodo por lo general es irreversible pero pueden reaparecer los signos de los diversos planos si antes del paro cardiaco se suspende el anestésico y se mantiene la respiración. El pulso no se percibe en las zonas alejadas del corazón como el radial ó braquial, la tensión arterial es demasiado baja, la pupila alcanza su máxima dilatación. Puede haber movimientos lentos pero asimétricos de los globos oculares que pueden ser un signo de reversibilidad anestésica comprobando dicha reversibilidad por medio de respuestas reflejas satisfactorias.

Es importante mencionar éste cuadro evolutivo de etapas y periodos anestésicos y hacer notar que todos los sucesos fueron realizados sin ninguna medicación previa a la anestesia por lo que una adecuada premedicación puede favorecer de tal manera que se eviten las respuestas exitantes y prolongar el tiempo de intervención quirúrgica.

Captación y Eliminación:

Entendemos como captación el transporte del agente anestésico desde el aire inspirado hasta la sangre durante la inducción y como eliminación a la forma inversa de éste fenómeno.

La captación puede transcurrir en forma rápida y desagradable para el paciente ó pueden ser prolongadas y sin ningún transcurso inicial.

No obstante la consideración de la toma y eliminación, es influida por gran variedad de factores. La premedicación adecuada puede ser de gran ayuda en estas dos fases. Aunque la captación y eliminación son fenómenos diferentes a los términos de inducción y recuperación tan utilizados en la práctica médica y debido a -- que los fenómenos de captación y eliminación ocurren y se lluevan a cabo dentro de las fases inductivas y de recuperación. Para mayor comprensión en términos generales sólo haremos mención de la fase inductiva y de la fase de recuperación.

La fase de inducción no va a depender solamente de la concentración del anestésico en la sangre como anteriormente mencionamos sino que se debe de establecer un equilibrio entre la sangre, encéfalo y los demás tejidos correspondientes.

Los diferentes estados de la anestesia se asocian con concentraciones definitivas de cada agente anestésico en el cerebro y con concentraciones definidas en la sangre circulante. Diferentemente de los anestésicos endovenosos, los anestésicos de inhalación no pueden determinar su potencia de acuerdo a la concentración sanguínea ya que concentraciones altas de éstos en sangre fijará concentraciones altas en cerebro, aumentando la magnitud de la depresión. Por otra parte la concentración efectiva alveolar tampoco puede servirnos para considerar la potencia y la profundidad del anestésico, aunque algunos anestesistas aseguren sea de mayor importancia ésta relación. En cambio la concentración del anestésico en el cerebro es un parámetro contundente de la profundidad y efecto del anestésico, sólo que no sería práctico medir la concentración del anestésico en ésta zona.

Resulta difícil establecer y limitar la dosis inductiva de los anestésicos generales por inhalación, debido a que su solubilidad en la sangre a la temperatura corporal es una propiedad física fija que está más allá del control del anestesista. Además el comportamiento del sistema nervioso y la concentración del anestésico que se requiere en el aire alveolar para apenas alcanzar y después mantener la anestesia quirúrgica también están fuera de control del anestesista, ya que si se usa una concentración más baja no se obtendrá la anestesia quirúrgica cuando se alcanza el equilibrio y si se emplea una concentración más alta se exceden los niveles de seguridad para la anestesia quirúrgica y se producirá parálisis respiratoria.

Esto nos hace pensar y considerar cuáles parámetros son dignos de tomar en cuenta en la inducción de la anestesia general. Algunos anestesistas aseguran que los signos clínicos que siguen a la inducción de la anestesia son factores dignos de tomarse en cuenta en la seguridad del paciente. Por otro lado S.S. Katy establece que cuando el anestésico ha alcanzado el equilibrio, la presión parcial del anestésico en el aire alveolar es la misma que en el aire inspirado (esto se sabe por medio de la bolsa respiratoria del aparato de anestesia), si el anestesista emplea esta concentración desde el principio, entonces una profundidad anestésica segura se obtendrá con precisión y no habrá peligro de exceder esta profundidad.

Mientras no se descubran nuevos parámetros que ofrezcan seguridad a la anestesia general el anestesista tiene la obligación

de emplear la técnica mas adecuada, que ofrezca mayor seguridad al paciente.

La inducción del anestésico suele ser modificado por: depó-
sitos gaseos, frecuencia y profundidad de la respiración, gasto car-
diaco y los factores fisiológicos orgánicos, así como los factores
físico-químicos del anestésico.

Cuando la inducción anestésica se suspende, la concentración
en la sangre arterial disminuye muy rápidamente, mientras en la san-
gre venosa se aclara del anestésico casi por completo en los pul-
mones. Así se establece un gradiente pronunciado de concentración
en que junto con la elevada relación de flujo sanguíneo/volumen -
cerebral, favorece la transferencia rápida del anestésico cerebral-
y la sangre capilar cerebral y se recupera el conocimiento rápida-
mente. La velocidad de recuperación de la anestesia quirúrgica a-
la conciencia total que refleja el desequilibrio progresivo del -
cerebro estará condicionado a los mismos factores que determinan-
la velocidad de inducción.

Metabolismo.

Las moléculas habituales de interacción fármaco-receptor
parecen no estar involucradas en éstas sustancias anestésicas ---
pues no se ha establecido que éstas se transformen en el organismo
ya que éstas se excretan sin que sufran cambios en su constitución
Aunque estudios recientes establecen que entre el 4 y 7% de éter
dietílico, ciclopropano, tricloroetileno y halotano puede ser degra-
dados a metabolitos diferentes.

Los anestésicos son eliminados en su totalidad por los pul-
mones, salvo pequeñas cantidades que se difunden a través de la -

piel, superficies serosas y orina.

Actualmente pese a la aparición de gran cantidad de anestésicos endovenosos, diremos que los anestésicos, por inhalación no han sido aún sustituidos en el logro de la anestesia quirúrgica prolongada.

En nuestro estudio de éste capítulo, hemos hecho insistencia con cierta frecuencia de la importancia que tiene la premedicación en la anestesia general. Todo anestesista trae consigo la obligación de lograr una anestesia placentera así como una recuperación sin grandes alteraciones orgánicas sobre el paciente; esto suele lograrse por medio de fármacos depresores con propiedades sedantes selectivas, relajantes musculares, analgésicos narcóticos y anticolinérgicos leves. Ya sea administrando éstos fármacos antes ó después del periodo operatorio.

En resumen, la medicación auxiliar de la anestesia general tiene como finalidad los efectos mencionados a continuación:
Mitigación de la angustia: Esto se logra mediante la administración de hipnóticos y sedantes una noche antes hasta 30 minutos antes de la intervención quirúrgica. También se puede continuar administrando éstos fármacos poco después de dicha intervención. Los agentes más indicados para tal efecto son el diazepam, meprobamate y droperidol.

Disminución de secreción gástrica e inhibición de reflejos laríngeos: Aunque los fármacos utilizados para éste fin, se han venido a dejar de utilizar tanto actualmente, ya que las secreciones salivales, gástricas y exacerbaciones de los reflejos son un problema menor con el uso de nuevos agentes anestésicos comparados con el éter, ó el ciclopropano. Cuando se usan éstos fármacos el de e-

lección es la escopolamina y la atropina

Incremento del efecto anestésico: Este aspecto actualmente es de gran importancia ya que permite disminuir la dosificación del anestésico general y se puede lograr la producción de una anestesia equilibrada; los fármacos adecuados para este fin son la k etamina, la Propanidida y el Gamma hidroxibutirato de sodio. Estos fármacos aunque suelen utilizarse como anestésicos generales endovenosos - no deben usarse como anestésico único sino como agentes de inducción hipnótica de base y como anteriormente mencionamos como auxiliar en la anestesia balanceada.

Inhibición del dolor post-operatorio: Estos fármacos pueden ser útiles al inicio del periodo post-operatorio para evitar el dolor cuando el paciente se despierte de la anestesia siendo los fármacos de elección la papaverina, meperidina y las pirazolonas. Los analgésicos narcóticos como la meperidina suelen darse tanto para la inhibición de la angustia y del dolor post-operatorio.

Técnicas:

Sistema de Insuflación y de Goteo: Este método para los anestésicos líquidos se utiliza vertiendo gota a gota sobre una mascarilla de lienzo cubierta de alambre que cubre boca y nariz o bien - para los gases anestésicos se emplea el método de inspiración por medio de conductos que transfieren el vapor hasta la tráquea. Este sistema no permite utilizar anestésicos explosivos ya que éstos se saturan en el medio ambiente pudiendo causar accidentes serios.

Sistema semicerrado ó de Reaspiración: En éste sistema el paciente vuelve a respirar algo del gas previamente exhalado, siendo la concentración inspirada a la que entrega el aparato. Debe de estar -

prevista de un medio que absorba el CO₂ exalado ya que es importante para evitar el aumento de CO₂ en el gas inspirado.

Sistema Cerrado ó de Reinspiración total: Los aparatos utilizados para éste sistema son de muy diversa forma y tamaño pero el mecanismo suele ser el mismo ya que el gas que sale del aparato de la anestesia entra en un círculo con dos válvulas de un sólo paso, una válvula sencilla permite que escape el exceso de gas dentro del circuito, también consta de una bolsa inflable que permite que el paciente respire espontáneamente ó ventilarse cuando el anestesiólogo comprima la bolsa, un recipiente que contiene sal sódica permite absorber el bióxido de carbono presente en el gas respirado. Éste sistema iguala la captación del oxígeno y del agente anestésico.

Aspectos importantes de los Anestésicos Generales de mayor uso clínico Odontológico.

Aunque en la clasificación de los anestésicos generales hicimos mención de la mayoría de los anestésicos usados, sólo haremos mención de los que tienen mayor uso dentro del campo del Cirujano Dentista.

OXIDO NITROSO.- Aunque se considera uno de los mas antiguos agentes anestésicos en existencia, se debe considerar que es el anestésico ideal en la anestesia balanceada, ya que es uno de los anestésicos menos solubles y por eso su comienzo es rápido y la recuperación se lleva a cabo también rápidamente. Este anestésico debido a que no llega a una anestesia quirúrgica adecuada se utiliza con agentes anestésicos mas potentes, permitiendo que estos últimos se utilicen en mayor concentración. Además el óxido nitroso produ

ce mínima depresión en los sistemas respiratorios y cardiovascular. La toxicidad del óxido nítrico guarda relación con su administración en concentraciones inadecuadas de oxígeno que da como resultado el paso de la sangre no oxigenada a través del pulmón, esto se logra evitando agregar concentraciones de oxígeno de 35% ó más.

Usos Terapéuticos: Debido a su baja toxicidad quizá sea el anestésico más utilizado en las intervenciones quirúrgicas menores como reducción de fracturas, intervenciones quirúrgico-odontológicas y en la anestesia balanceada es ideal para todas las formas de cirugía.

HALOTANO (Fluotane).- El halotano se ha convertido en el agente más extensamente usado por inhalación, no es explosivo y rara vez causa reacciones adversas graves. La náusea post-operatoria y el vómito son ocasionados en mucho menor frecuencia que la mayoría que los demás anestésicos generales. La depresión del sistema cardiovascular suele ser mínima y no causa gran disminución en el gasto cardíaco. La respiración es rápida y poco profunda y suele ser progresiva durante la etapa III por lo que se recomienda su uso en operaciones no muy prolongadas.

El uso repetido de este anestésico causa en raras ocasiones necrosis hepática aguda, aunque se ha demostrado que la hepatitis por halotano no está relacionada con la dosis ya que la frecuencia de necrosis por halotano se ha reportado mayor en aquellos sujetos a los cuales se les administró por única ocasión que a los sujetos con dosis repetidas; quizá este efecto se deba a uno de sus metabolitos y otros aseguran que el halotano es una hepatoxina directa, cualquiera que sea el caso de los anteriormente menciona-

dos el efecto que produce el haloteno sobre el hígado no es mayor que la que producen los demás anestésicos, pues de 800 000 administraciones por haloteno ha habido solo una causa de hepatitis mortal.

La combinación de éste producto con el óxido nitroso hace que exista una menor caída en la presión sanguínea así como también ayuda a mantener una presión de CO2 normal.

Agentes Anestésicos Intravenosos.

A pesar de la existencia en el mercado de una gran variedad de anestésicos endovenosos como el Thiopental sódico (Pentotal), la Propanidida (Epontol), el Alfatecin, el Gamma hidroxibutirato de sodio (GAMHO) y la ketamina (Ketalax), realmente es éste último anestésico el que constituye un riesgo menor en su uso y el que puede ser efectivo en la anestesia única, y es este anestésico que por sus cualidades antes mencionadas del que haremos mención únicamente en nuestro estudio de éste grupo de anestésicos.

CLORHIDRATO DE KETAMINA (KETALAR). - Anestésico endovenoso prácticamente nuevo derivado de la fenciclidina, no narcótico de inducción rápida cuya anestesia perdura de 10 a 15 minutos; ésta droga produce un amplio margen de seguridad y la toxicidad orgánica es baja. No se presenta exacerbación de reflejos laríngeos ni aumento de la secreción gástrica y salival. La respiración durante la administración anestésica es normal ya que no deprime los centros respiratorios y produce broncodilatación.

La principal crítica contra la Ketamina es el efecto disociativo que produce durante la recuperación manifestada por alu

cinaciones, pero hay que tomar en cuenta que en mucho depende el psiquismo del paciente. Se ha comprobado que este efecto disminuye mediante el manejo adecuado de drogas auxiliares como el diazepam y el droperidol.

Este anestésico tiende a producir aumento de la presión intracraneana y de la tensión arterial, por lo que no se recomienda en pacientes con hipertensión y en aquellos con antecedentes de accidentes cerebrovasculares.

El uso en Odontología de este agente anestésico endovenoso es muy amplio sobre todo en Odontopediatría. La Ketamina ha tenido gran aceptación para intervenciones quirúrgicas maxilares, incisión de absesos intra y extraorales, exodoncias, intervenciones de la articulación temporomandibular, en reducción de fracturas de mandíbula o maxilar, sobre todo en pacientes que no toleran la anestesia local & en pacientes con un índice alto de ansiedad ante intervenciones odontológicas.

Dosis: La dosis de este agente es de 2 a 4 mg/kg de peso por vía intravenosa y de 5 a 10 mg/kg por vía Intramuscular.

ANESTÉSICOS LOCALES.

Los anestésicos locales son fármacos que bloquean la conducción al ser aplicados al tejido nervioso en concentración adecuada. Por lo tanto entendemos como anestesia local a la pérdida de la sensibilidad dolorosa, táctil, térmica y propioceptiva en una zona determinada del organismo.

Un anestésico local debe reunir las siguientes características para ser considerado como ideal:

- No causar irritación al tejido sobre el que se aplica.
- No deberá causar lesión o bloqueo permanente de la estructura nerviosa.
- Que a dosis bajas pueda causar un bloqueo profundo del tejido nervioso.
- Que sea de baja toxicidad y de alta eficacia.
- Que sean eficaces tanto por inyección como por aplicación tópica.
- Ser hidrosolubles y estables en solución.

Ahora bien, tomando en cuenta el concepto de anestesia local podemos pensar que no sólo con sustancias específicas podemos lograr un estado de anestesia, sino que puede lograrse éste por otros métodos; estos métodos pueden ser físicos y químicos y algunos pueden causar un bloqueo irreversible.

I. METODOS FISICOS:

A) Mecánicas

1.-Presión. La presión directa o indirecta de un nervio, puede causar un bloqueo de la conducción, las fibras sensitivas al bloquearse dejarán de mandar impulsos a centros superiores y las fibras motoras no activarán la estructura efectora. Sin embargo éste método de bloqueo generalmente no logra una profundidad suficiente como para realizar una intervención quirúrgica, además de que la presión ejercida disminuye por consecuencia la irrigación de los tejidos subyacentes a causa de la compresión de los vasos sanguíneos.

2.- Machacamiento. Esto desde luego no es un método usual, sino que es causa generalmente de accidentes, en lo que el nervio puede ser dañado aunque no se haya seccionado, trayendo como consecuencia pérdida de la motilidad y posteriormente pérdida de la sensibilidad de las estructuras inervadas por el nervio dañado.

3.- Sección del nervio. En algunas ocasiones y también por causas accidentales un nervio puede ser seccionado, trayendo como consecuencia un bloqueo irreversible. Este procedimiento puede ser utilizado en intervenciones en la cual un miembro será amputado, con lo cual al ser cortado el nervio, la sensibilidad no puede transmitirse.

B) Técnicas

1.- Hielo.- La utilización del frío sobre un nervio puede causar un bloqueo de la conducción, este método fue muy usado tiempo atrás y en ocasiones puede utilizarse aún. El uso del hielo como agente anestésico se acompaña también de una vasoconstricción local.

2.- Cloruro de etilo (CH₃-CH₂Cl). Es una sustancia potente que actúa por congelamiento y fue muy utilizada tanto como anestésico local así como inductor anestésico, pero fue desechado éste uso por ser hepatotóxico además de altamente explosivo. Hoy en día se utiliza más para lograr un alivio temporal de los traumatismos sufridos en las lides deportivas.

II. METODOS QUIMICOS

A) Sustancias que provocan bloques irreversibles. Estas sustancias son capaces de provocar un bloqueo de la conducción nerviosa, solamente que en la mayoría de los casos éste bloqueo es irreversible por lo que puede ser de utilidad en caso de intervenciones en los que la estructura inervada no tiene curación posible, como sería la amputación de un miembro o en cáncer de alguna extremidad. Entre estas sustancias tenemos a los gases nobles, alcoholes, fenoles y urea principalmente.

B) Sustancias para bloques reversibles. Dentro de éste método anestésico se incluyen a los fármacos sobre los que enfocaremos nuestro estudio y

que son de gran utilidad en la clínica, odontológica, ya que nos ayudan de bloquear la conducción nerviosa sin causar daño posterior a los tejidos donde se apliquen. Dentro de estos anestésicos los que mas se usan tomando en cuenta su estructura química serán de dos tipos: Esteres (1) y Amidas (2). Estos dos grupos de anestésicos son los que mas se acercan a los requisitos de un anestésico ideal por lo cual son de primera elección tanto en odontología como en medicina general.

Clasificación de los anestésicos locales.

Dentro de esta clasificación mencionaremos a los anestésicos mas conocidos así como sus nombres comerciales:

I ESTERES:

A) DEL ACIDO BENZOICO.

Cocaína
Tetracaína (Pantocaína)
Aminobenzoato de etilo (Benzocaína)
Hexilcaína (Ciclaína)

B) DEL ACIDO PARA AMINOBENZOICO.

Procaina (Novocaína)
Cloroprocaina (Tessocaína)
Butetamina (Monocaína)

C) DEL ACIDO META AMINOBENZOICO

Ciclotetacaína (Surfactaína)
Metabutoxicaína (Primacaína)

II AMIDAS

Lidocaína (Xilocaína)
Mepivacaína (Carbocaína)
Prilocaína (Citanest)
Dibucaína (Mupercaína)
Bupivacaína (Marcocaína)

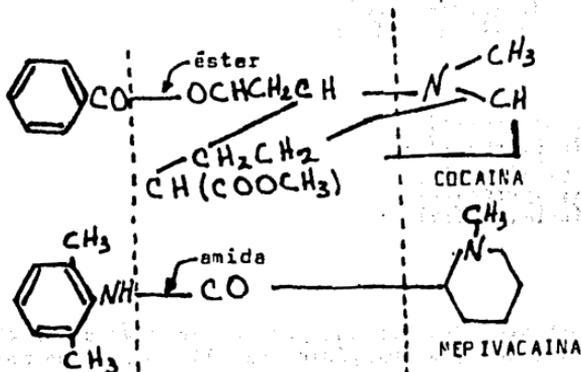
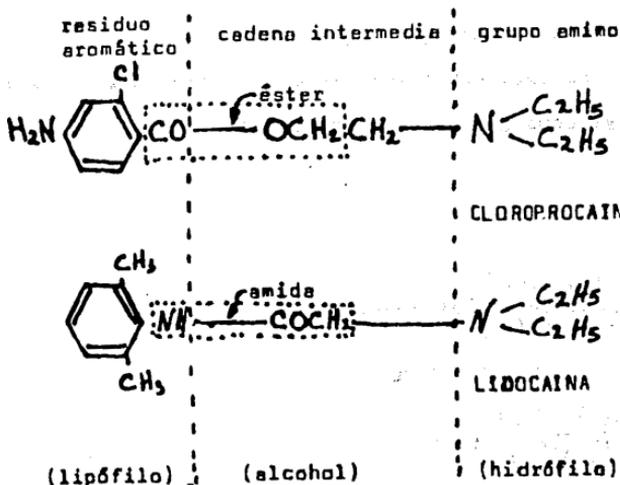
(1). Ester(es). Sal orgánica formada por la reacción de un alcohol (OH) y un ácido orgánico (COOH) o inorgánico con liberación de una molécula de agua.

(2). Amida. Compuesto orgánico que procede del amoníaco (NH₃) por sustitución de uno o mas átomos de hidrógeno por radicales orgánicos ácidos-- (R-CO⁻) formándose así aminas primarias (R-CO-NH₂); secundarias (R-CO₂)NH.

Los anestésicos locales, pese a estar divididos en los grupos antes mencionados, tienen una estructura muy similar pues constan de grupos funcionales que como veremos más adelante son los que determinan la actividad anestésica.

Los anestésicos locales constan de tres partes, a saber:

- a) Un grupo amino (hidrófilo)
- b) Una cadena intermedia de tipo alcohol
- c) Un residuo aromático (lipófilo)



RELACION ENTRE ESTRUCTURA QUIMICA Y ACTIVIDAD FARMACOLOGICA.

Después de haber ejemplificado la composición química de los anestésicos locales, hemos visto que todos tienen en común los tres grupos funcionales (aromático, alcohol y amina), pero es notorio que en cada uno de los grupos existen ciertas diferencias de un fármaco a otro, por ejemplo: El grupo amina (hidrófilo) puede ser una amina terciaria o bien una amina secundaria. El residuo aromático (lipófilo) al unirse con la cadena intermedia (alcohol) forma enlaces de tipo éster o bien de tipo amida. Este enlace es el que sufre la hidrólisis en los procesos de degradación, inactivación metabólica; dependiendo del sitio del organismo en que se lleve a cabo esta reacción podrá determinarse en gran parte, la posible toxicidad del fármaco.

Con el propósito de mejorar las cualidades anestésicas del fármaco se han venido realizando cambios en alguna parte de la estructura, modificando con ello su potencia y su toxicidad. Ahora bien, lo importante es determinar cuál es la causa que provoca dichos cambios. Goodman y Gillman en su obra hacen mención de que al aumentar la longitud de la cadena intermedia se provoca un aumento en cuanto a la potencia anestésica; con respecto a esto existe gran discusión y se tratará en el siguiente capítulo dónde también se aborda los conceptos actuales que tratan de demostrar la parte del fármaco que es la activa.

MECANISMO DE ACCION.

Abordar el mecanismo de acción de los anestésicos locales resulta problemático pues sabemos según la definición de anestesia local que el sitio de acción de estos fármacos debe ser sobre la membrana de la fibra nerviosa, la cual es la encargada de transmitir información mediante la conducción del impulso. Sin embargo, como a través del tiempo los conceptos sobre la estructuración de la membrana han sido modificados, esto a su vez ha venido a echar por tierra diversas teorías sobre el mecanismo de acción que se basaban en esos modelos. Lo que sí se sabe con -

cierta certeza es que existen iones responsables de producir los potenciales de acción por causar una despolarización de la membrana, entre éstos fundamentalmente el Na . También se ha logrado determinar que la membrana se encuentra formada por fosfolípidos y proteínas básicamente, así como algunos carbohidratos y otros componentes. En base a estas concepciones, actualmente se manejan varias teorías sobre el posible mecanismo de acción de los anestésicos locales, así como la parte del anestésico que causa el efecto bloqueador.

A continuación mencionaremos tres teorías sobre el mecanismo de acción:

1.- Esta primera teoría, refiere que al unirse las moléculas del anestésico local con la membrana celular aumenta la estabilidad de la misma con respecto a su estructura, e impide la abertura de conductos y poros para el paso de los electrolitos que provocan la generación de impulsos nerviosos. La capa única de lípidos se une más estrechamente a las de proteínas aumentando la presión superficial.

2.- Esta teoría se refiere al mecanismo de unión al Ca . Se dice que la membrana celular tiene poros que la atraviezan, los cuales miden aproximadamente 8 Angströms y también se hace mención que en la luz de estos poros se encuentran localizados iones de Ca que cargan positivamente esta porción de la membrana; esta carga eléctrica positiva impide que en condiciones de reposo los iones de sodio puedan entrar a la membrana, ésto entonces mantiene un potencial de membrana que sólo puede ser modificado si un estímulo de intensidad suficiente desplaza a los iones Ca de ese lugar permitiendo la entrada brusca del Na . Pues bien, la teoría menciona que los anestésicos locales aumentan la unión de los iones de Ca a la membrana, aumentando grandemente el umbral de excitación del nervio.

3.- Esta última teoría propone que los anestésicos locales interrumpen la conducción nerviosa por un efecto competitivo que ejercen contra la acetilcolina en los sitios receptores. Como sabemos la acetilcolina es u

na sustancia transmissora en la medicion del impulso nervioso.

En base a lo anterior se han logrado hacer estudios electrofisiológicos después de aplicar anestésicos locales a una fibra y se ha observado que los cambios básicos son aumento del umbral para un estímulo eléctrico y la disminución de la velocidad del inicio del potencial de acción, lo que en última instancia provoca un bloqueo de la conducción nerviosa.

Ahora bien, cabe mencionar que también han existido polémicas sobre la porción del anestésico responsable del bloqueo, y en que condiciones realiza esto. Hemos hablado de los componentes estructurales comunes para todos los anestésicos locales, y vimos que la unión entre alcohol y residuo aromático determinaba la unión éster o amida. Pues bien, otra característica común de los anestésicos locales es que todos contienen nitrógeno el cual se localiza en la porción hidrofílica, o sea en el grupo amino; este a su vez puede existir en forma no cargada o como catión amonio sustituido, o sea cargado positivamente!

Esto desde luego estará determinado por la constante de disociación (pK) del anestésico y el pH de la solución o del medio orgánico en que se aplique.



Los anestésicos locales tienen una constante de disociación entre 7.5 y 9, lo que determina que con el pH de los tejidos (7.4) solamente el 18% aproximadamente puede encontrarse como base libre, o sea sin ionizar, esta fracción es muy importante puesto que se considera que es en forma no cargada como los anestésicos atraviesan por el tejido conectivo y las membranas celulares hasta llegar a su sitio de acción que se considera ser el interior de la membrana de la neurona. Ahora bien, una vez que el fármaco ha llegado al interior de la neurona, se ha discutido con respecto a qué forma es la activa, la libre o la ionizada. al respecto, a continuación se explicarán las principales opiniones y experimentos rea-

lizados para determinar la forma activa.

Traven y Duck en 1927 determinaron sobre nervio de cornea de conejo, que se necesita menor cantidad de anestésico local cuando se aplica en medio alcalino que en medio ácido o neutro. Esto fue confirmado por Skou en 1961 utilizando nervio cístico de rana; determinó que las concentraciones bloqueadoras disminuían al aplicar en el medio externo del nervio el anestésico local a un pH alcalino, lo cual lo lleva a concluir que la forma no cargada del anestésico era la forma activa.

Sin embargo durante esos mismos años, y en los posteriores, se realizaron experimentos que suponian que la forma activa era la forma con carga o sea la catiónica.

Krahl y Clow, en 1940 realizaron una determinación indirecta de la acción, donde la potencia del anestésico se mide por la velocidad de inhibir la división celular en huevos fertilizados de erizo de mar. Cuando se aplica una concentración determinada de la forma no cargada en el líquido extracelular y se disminuye el pH intracelular con CO_2 , la potencia de la inhibición celular aumenta. En caso contrario si se aumentaba el pH intracelular con amonio, la inhibición disminuía. De esto dedujeron que la forma activa es la catiónica en el interior de las membranas.

Para ratificar lo anterior, Ritchey en 1961, observó la dependencia del pH usando fibras desnudas tipo C (amielínicas) del nervio vago de conejo. Estas fibras se sometieron a la acción bloqueadora de dos anestésicos, Dibucaine y Tetracaine que tienen una actividad prolongada; después de presentarse el bloqueo en las fibras, estas se introdujeron en soluciones libres de anestésico y notaron que el bloqueo se mantenía en aquellas fibras que estaban en solución con un pH de 7.2; pero cuando el pH de la solución del baño aumentaba a 8.6, la conducción se recuperaba o sea que el bloqueo desaparecía, pero si el pH se hacía volver a 7.2 el bloqueo volvía a presentarse. Esta operación se podía

realizar varias veces cambiando el p^H del baño sin necesidad de aplicar mas anestésico. Por lo tanto parece claro que el bloqueo en solución acida es causado por el aumento en proporción en el interior de la membrana de la forma catiónica cuando el p^H del medio externo disminuye, o sea que el anestésico local dentro de la fibra es convertido a su forma catiónica cuando el p^H del medio externo disminuye; esto sugiere que el p^H del axoplasma cambia cuando el p^H externo es alterado; cabe recordar que este experimento se realizó en fibras desnudas.

El mismo Ritchey y colaboradores en 1965 utilizaron el mismo tipo de fibras, pero integras, tomando como parametro de medición la amplitud del potencial de acción durante la aplicación de lidocaína a p^H de 7.2 ó 9.2 y lavando con solución a p^H de 7.2; se observó que al aplicar la lidocaína a p^H de 9.2 el bloqueo se presentaba mas rápidamente que al aplicarla a 7.2, y en el mismo experimento como dijimos antes el bloqueo es mayor a p^H de 7.2 pero en nervios desnudos, lo cual indica que el epinervium es una barrera que impide la difusión de la forma cargada al sitio de acción (el interior de la membrana), por el contrario la forma no cargada difunde mas fácilmente al sitio activo. La conclusión por lo tanto es la siguiente: la forma sin carga del anestésico es la encargada de llevarlo a este al sitio de acción, pero la forma cargada es la responsable de la actividad bloqueadora.

Además del efecto bloqueador sobre la fibra nerviosa, los anestésicos locales son capaces de producir alteraciones en diversos sistemas y que suelen ser importantes para su uso; específicamente actúan sobre Sistema nervioso central (SNC), unión neuromuscular y sinapsis ganglionar y sistema cardiovascular principalmente.

A continuación se explicaran los principales efectos que suelen causar los anestésicos locales sobre estas estructuras y sistemas.

(*) Al hablar de solución acida a p^H de 7.2, se debe a que el p^H del plasma es de 7.4 y se toma como neutro.

Sobre Sistema Nervioso Central (SNC)

La mayoría de los autores coinciden en decir que los anestésicos locales son fármacos que estimulan al sistema nervioso central. Anteriormente habíamos visto que un anestésico local bloquea la conducción en una fibra nerviosa, lo cual indica que ejerce una acción depresora, por lo tanto esto parece entonces contradecir la opinión de que son estimulantes. Sin embargo nosotros consideramos que los autores de obras de Farmacología clasifican a los anestésicos locales como estimulantes del SNC debido a las manifestaciones clínicas que suelen causar estos fármacos a ese nivel, o sea que pueden causar convulsiones clónicas severas, nosotros por lo tanto, hemos concluido que los anestésicos locales pueden causar estados de estimulación del SNC debido a su actividad depresora sobre este. Esta conclusión aparenta también una gran contradicción, sin embargo para evitarla nos hemos basado en los estudios efectuados por Franck y Sander en 1963, donde explican que la excitación es causada por un bloqueo selectivo de neuronas inhibitorias que como nosotros sabemos se encargan entre otras funciones de seleccionar los estímulos que llegan del medio ambiente externo e interno del organismo hacia centros superiores; al bloquearse primero estas neuronas, predomina la actividad de las neuronas excitatorias, de ahí las convulsiones, las cuales ceden y se acompañan después de un estado de depresión severa, causado este por el bloqueo ulterior de las neuronas excitatorias; seguida de esta depresión sobreviene el paro respiratorio. El método de resucitación más adecuado, sería con métodos fisiológicos, sobre todo respiración artificial, puesto que se ha demostrado que la aplicación de estimulantes como el pentilentetrazol que suele utilizarse como estimulante respiratorio en este caso resulta inútil. Por lo tanto se recomienda que cuando sea necesario utilizar anestésicos locales en pacientes que refieren antecedentes de hipersensibilidad a los mismos, ad

administrar barbitúricos antes de la intervención lo cual previene la etapa de excitabilidad.

Estos efectos producidos durante la etapa excitatoria de los anestésicos locales ha sido interpretada de algunas otras maneras; por ejemplo uno de los anestésicos con mayor poder de estimulación sobre el SNC es la cocaina que al ser administrada suele provocar una sensación de fortaleza física; antítesis, algo similar sucede con la procaina, la que se ha tratado de utilizar generalmente junto con ciertas vitaminas como un medicamento capaz de rejuvenecer a las personas de avanzada edad o con problemas de vejez prematura. Estas sensaciones desde luego no son verdícas, o sea que los efectos de estos anestésicos no alcanzan a rejuvenecer a un individuo sino que por su acción estimulante, en un momento dado, suelen causar un enmascaramiento de la fatiga, aunque solo de una manera pasajera, trayendo en ocasiones estados de depresión posteriores.

Sobre unión neuromuscular y síncisis.

Se ha demostrado que los anestésicos locales suelen afectar la transmisión de impulsos a nivel de la unión neuromuscular, o sea que impiden la transmisión de un impulso que viaja por un nervio motor hacia su estructura somática. Harvey en 1939, estudiando los anestésicos locales sobre músculo tibial anterior de gato, observó que las contracciones de tipo espasmódicas y tetánicas, tendían a disminuir o a desaparecer en presencia de los anestésicos como la procaina, a pesar de la estimulación hecha sobre el nervio. Observó también que al inyectar acetilcolina pese a ser este un neurotransmisor, la respuesta también disminuía; por el contrario al estimular directamente a las fibras musculares estas sí respondían con contracciones. Esto nos demuestra que la acción bloqueadora se ejerce a nivel de la placa de unión entre las estructuras nerviosas y musculares. Ahora bien, este efecto sobre placa

neuromuscular nos hace ver los efectos curarizantes de la procaina, sin embargo en otro experimento (Wood y Jaco en 1944) indicaban que la procaina disminuta la produccion de acetilcolina en la terminacion de los nervios motores, y no solo eso, se demostro tambien que la procaina es capaz de bloquear los impulsos a nivel de fibra preganglionar y de las celulas ganglionares mismas, efecto que no comparte el curare.

Sobre Sistema Cardiovascular.

Los efectos ocasionados sobre este sistema por los anestésicos locales, han sido de gran utilidad dentro de la medicina. El lugar donde actuan es principalmente en el miocardio, disminuyendo la excitabilidad eléctrica del mismo, por lo tanto disminuyendo la velocidad de conduccion y la fuerza de contraccion. Esto nos da una idea, que la utilizacion de los anestésicos locales a este nivel viene a ser como agentes antiaritmicos.

En estudios realizados sobre la aurícula y el ventrículo aislados, se observe que la procaina tenta una accion similar a la quinidina, considerada entonces como el farmaco de eleccion en las arritmias cardiacas. Ahora bien, con el objeto de disminuir la toxicidad que pudiese tener la procaina a nivel sanguineo, se opto por utilizar un agente similar pero menos toxico, el cual vino a ser la procainamida y posteriormente tambien se empezo a utilizar la lidocaina. A continuacion mencionaremos las principales características de estos anestésicos como antiaritmicos.

Procainamida. - Este farmaco esta indicado para la terapeutica de mantenimiento una vez que haya sido suprimida una taquiarritmia ventricular por medio de choque eléctrico con corriente directa, con la lidocaina por via intravenosa o con ambas medidas. Las grandes dosis de procainamida por via parenteral se emplean solamente cuando no se cuenta con un aparato de desfibrilacion electrica y la lidocaina haya resultado ser ineficaz. La procainamida no constituye el medicamento de eleccion para

las taquiarritmias supraventriculares, pero puede ser buen sustituto de la quinidina cuando el paciente no tolera a este fármaco. La procainamida también suele utilizarse para suprimir los latidos prematuros de origen ventricular.

Ahora bien, los efectos electrofisiológicos de la procainamida son similares a los de la quinidina, o sea disminuye la velocidad de conducción eléctrica, el periodo refractario ~~prolonga y deprime la~~ ~~excitabilidad~~ y la automaticidad. Cabe decir, que a dosis bajas de procainamida los efectos pueden ser opuestos por facilitación de la conducción aurículo-ventricular.

Lidocaina.- Las indicaciones principales para el uso de la lidocaina son las taquiarritmias ventriculares y las extrasístoles prematuras ventriculares asociadas con el infarto agudo del miocardio. Debido a su mayor eficacia, así como a la menor incidencia de hipotensión arterial, la lidocaina ha reemplazado gradualmente a la procainamida. Si otros agentes antiarrítmicos han fracasado, puede ensayarse la lidocaina en las taquiarritmias de origen supraventricular; pero los resultados terapéuticos a menudo son decepcionantes.

La lidocaina se parece a la quinidina como a la procainamida en su estructura química, mas no en lo que concierne a sus propiedades electrofisiológicas. La lidocaina afecta a los ventriculos, deprime la despolarización diastólica y la automaticidad. A las dosis habituales no ejerce ningun efecto sobre la velocidad de conducción y generalmente acorta tanto el potencial de acción como el periodo refractario.

En los casos de taquiarritmias ventriculares, se administran de 75 a 100 mg, o sea de 1 a 1.5 mg/Kg de peso corporal por inyección intravenosa lenta, repitiéndose entre cada 10 y 20 minutos hasta que la arritmia desaparece, esto desde luego bajo vigilancia electrocardiográfica continua. Una vez que ha cesado la arritmia, deberá continuarse la-

inyección endovenosa a una velocidad de 1 a 5 mg por minuto durante - 24 a 72 horas, a fin de evitar una recaída. Si no hay recurrencia de la arritmia, la lidocaína puede ser reemplazada gradualmente con procainamida por vía oral. Es indispensable tener precauciones especiales al administrar la lidocaína a pacientes con padecimientos hepáticos o renales severos, debido a que puede conducir a una acumulación, con la respectiva toxicidad.

Pues bien, hemos analizado ya que los anestésicos locales suelen causar efectos antiarrítmicos disminuyendo la actividad del corazón, sin embargo esta característica no es compartida por todos los componentes de este grupo de fármacos, por ejemplo la Cocaína. La Cocaína administrada a más bajas dosis, ha demostrado causar disminución de la frecuencia cardíaca debido a la estimulación que causa sobre el nervio vago, pero a dosis moderadas provoca un aumento de la frecuencia cardíaca a causa de la estimulación que ejerce sobre el centro vasomotor del simpático. Esto provoca una vasoconstricción acompañada de un aumento de la presión arterial y taquicardia.

METABOLISMO Y TOXICIDAD.

La toxicidad de los anestésicos locales, generalmente no va asociada a los efectos anestésicos propiamente dichos sino más bien a los efectos que producen sobre los diferentes sistemas, principalmente cuando son aplicados en dosis muy elevadas.

Los signos farmacológicos de toxicidad con anestésicos locales más comunes son la estimulación del Sistema Nervioso Central, seguido de depresión de este sistema y también depresión cardiovascular periférica: salivación y temblor, convulsiones y coma asociados con hipertensión y taquicardia, seguidos de hipotensión. Todos estos síntomas representan en un momento dado el cuadro clínico. Otras manifestaciones tóxicas son irritación tisular y dermatitis por contacto.

Las manifestaciones de tipo alérgico como erupciones cutáneas, espasmos bronquiales e inclusive el shock anafiláctico son casos que suelen ocurrir en raras ocasiones y esto se considera que es causado por la reacción de antígeno-anticuerpo provocado por el anestésico local en la sangre, de ahí que sea de suma importancia el sitio de metabolismo de estos fármacos, ya que dicho sitio generalmente suele ser el plasma o bien el hígado; por lo tanto los anestésicos que se metabolizan en plasma suelen causar con más frecuencia reacciones de tipo alérgico.

Los anestésicos locales de tipo éster son hidrolizados por la pseudocolinesterasa del plasma, mientras que los de tipo amida son destruidos principalmente en el hígado. Esto explica el porqué en la clínica de Odontología se ha incrementado el uso de anestésicos de tipo amida como la lidocaína, la mepivacaína y la prilocaína que aunque son más potentes que los ésteres como la procaína, su sitio de metabolismo disminuye las reacciones posibles de tipo alérgico.

Como se vio con anterioridad, el tratamiento suele ser sintomático, mediante métodos fisiológicos de reanimación, o bien puede prevenirse los efectos tóxicos como la estimulación nerviosa central mediante la administración previa de hipnóticos sedantes barbitúricos o no barbitúricos como el Diacepam, que es un tranquilizante menor, derivado de la benzodiazepina.

VASOCONSTRICIONES.

Los vasoconstrictores prolongan la acción y reducen la toxicidad sistémica de los anestésicos locales, debido a que retardan la absorción de estos. En Odontología son de gran valor excepto cuando la anestesia se usa tópicamente.

Los vasoconstrictores no tienen acción sinérgica con los anestésicos locales, ni acción aditiva ya que por sí mismos no son anestésicos. La intensidad anestésica que se logra con ellos se debe

a que prolongan el contacto del anestésico con el nervio, ya que los anestésicos por sí mismos no tienen acción vasoconstrictora a excepción de la cocaína.

Los tipos de fármacos vasoconstrictores son de utilidad en las soluciones bloqueadoras:

1.- Aminas que actúan sobre receptores adrenergicos:

- a) Aminas alifáticas
- b) Aminas aromáticas (epinefrina, norepinefrina)

2.- Polipeptidos que actúan sobre el músculo liso de los vasos y capilares:

- a) Vasopresina
- b) Angiotensina.

De estos fármacos los que han demostrado mayor utilidad son la epinefrina y la vasopresina, a la cual con una modificación en un aminoácido (tirosina por fenilalanina) se denomina Octopresina (Octopresin). Ahora bien, pese a que la epinefrina es la más efectiva de todas también es capaz de despertar reacciones tóxicas sistémicas. La adrenalina produce hipertensión, aumenta la irritabilidad del miocardio dando lugar a taquicardia, extrasístoles y otros trastornos de ritmo.

Con las aminas presoras se observa cierto grado de isquemia local en el sitio de la inyección después de la anestesia por infiltración. Esta isquemia local es necesaria en algunas intervenciones de cirugía dental para disminuir la hemorragia y tener un campo operatorio más claro.

La Vasopresina es una hormona natural que se produce en el hipotálamo y que es almacenada y liberada por la neurohipofisis, a esta hormona se le conoce también como hormona antidiurética. Se ha observado que tiene buena acción vasoconstrictora y además tiene la ventaja de no producir las reacciones que la epinefrina provoca en

el sistema cardiovascular ya que se considera que esta hormona no produce un aumento del consumo de oxígeno por los tejidos, en especial por los del corazón, por lo cual la iaquemia es menos peligrosa que con la epinefrina que provoca un gran aumento en el consumo de oxígeno por los tejidos.

El Octopresin es una hormona sintética semejante a la vasopresina. Químicamente es un polipeptido que difiere de la vasopresina por la sustitución de la tirosina por la fenilalanina en posición dos. Como comparte las propiedades de la vasopresina, es más recomendable el uso del octopresin en pacientes con afecciones cardiovasculares, y generalmente se ha venido combinando con un anestésico local de tipo amida como lo es la Prilocaina, formando juntos un fármaco conocido comercialmente como Citanest.

Principales anestésicos locales y sus dosis.

Para finalizar este capítulo, haremos mención de los anestésicos locales más usados en la clínica de Odontología.

Los preparados más comunes suelen usarse en forma de clorhidratos, lo que los hace más estables en solución que las sales. Cabe hacer la aclaración que en la actualidad los anestésicos locales más usados en Odontología son de tipo amida, aunque en algunas instituciones y aun dentistas particulares siguen utilizando algunos éteres como la procaina y la tetracaína.

El clorhidrato de Procaina (Nevocaina).

La procaina fue sintetizada por Einhorn en 1905 y fue el anestésico más usado en clínica hasta la aparición de la Lidocaína que gradualmente ha venido desplazándola; sin embargo aun en la actualidad muchos investigadores y médicos la toman como patrón para

medir la eficacia y toxicidad de otros anestésicos.

La procaina es un éster de dietilaminoetanol y ácido para-aminobenzoico (PABA), su fórmula es la siguiente:



PROCAINA

Este fármaco se hidroliza en el organismo para producir PABA, que inhibe la acción de las sulfonamidas. Este hecho es de importancia práctica puesto que se ha observado que en pacientes que están siendo tratados con sulfonamidas presentan infecciones en zonas que han sido infiltradas con procaina, por lo tanto ambos fármacos no deben usarse conjuntamente.

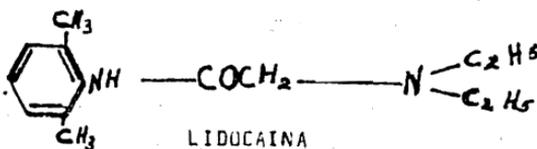
El clorhidrato de procaina es un polvo cristalino, bastante soluble en agua. Las presentaciones comerciales más comunes son ampollas e frascos en solución al 1 y 2%, con adrenalina o sin ella para infiltración y bloqueo troncular; solución del 5 al 20% en ampollas para anestesia raquídea; al 0.1 y 0.2% en solución isotónica de cloruro de sodio para venoclisis.

La procaina en dosis terapéuticas no tiene actividad efectiva sobre mucosas, por lo que en odontología se usa solo en soluciones para infiltración o para bloqueo troncular; la concentración generalmente es al 2% con adrenalina al 1:100 000, aunque suele usarse también combinado con otro anestésico, principalmente para prolongar el efecto. Al respecto es importante hacer notar que la procaina cuando se combina generalmente se hace con otro anestésico éster de larga duración con lo cual su toxicidad potencial está sumamente incremen-

tsda. Un ejemplo es la combinación de procaina con tetracaina y al-
gun vasoconstrictor, dando como resultado el producto comercial conoci-
do como Cartucho Cook (&).

Clorhidrato de Lidocaina (Xilocaina)

Es un potente anestésico local muy usado para anestesia por-
inyección o tópica, descubierta por un químico sueco llamado Lofgren.
Produce anestesia más rápidamente (latencia corta), más intensamente,
más prolongada y más extensa que la procaina en concentraciones igua-
les. La lidocaina es una aminoácilamida y tiene aproximadamente la
misma toxicidad que la procaina cuando se administra por vía subcutá-
nea en solución al 0.5%. La fórmula química de la lidocaina es la si-
guiente:



La lidocaina es un anestésico eficaz cuando se utiliza sin
vasoconstrictor, pero en esta forma su absorción es más rápida y por-
lo tanto su toxicidad aumenta, así como su acción se ve acortada, por-
eso en odontología debe usarse junto con adrenalina. Ahora bien, como
su estructura química es muy diferente a la de la procaina, es el an-
estésico de elección para pacientes hipersensibles a esta farmaco.

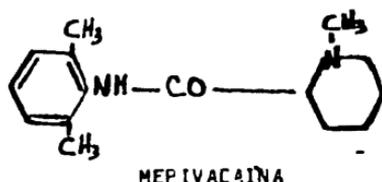
Las presentaciones farmacéuticas para uso odontológico, como-

(&) Cartucho Cook. Solución inyectable. Laboratorios Winthrop Products
INC. Fórmula: Clorhidrato de procaina 20.0mg, Clorhidrato de tetraca-
ina 1.5mg, Neo-nordefrin 0.1mg. Vehículo cbp 1ml.

serían tratamientos de operatoria dental, prótesis, endodoccia, cirugía bucal, etc., son soluciones inyectables al 1 y 2% en frasco ampula -- con epinefrina o sin ella; cartuchos dentales de 1.8 ml con epinefrina al 1:100 000 o al 1:50 000. Para anestesia tópica bucal spray al 10%, frasco aerosol de 80 gr; unguento al 5%, tubos de 15 y 35 gr.

Clorhidrato de Mepivacaína (Carbocain)

Es un anestésico local del tipo de las amidas, introducido recientemente en la medicina. Sus propiedades farmacológicas son semejantes a las de la lidocaína, a la que se parece en su estructura química, su fórmula es:



El clorhidrato de mepivacaína es un polvo blanco, cristalino, soluble en agua y muy resistente a la hidrólisis tanto en medio ácido como alcalino. Estas soluciones pueden almacenarse por largos periodos sin riesgo de decomposición. Por ser difícil su hidrólisis, las dosis repetidas de este anestésico puede producir un aumento significativo en los niveles sanguíneos, por acumulación lenta de la droga o sus metabolitos con cada nueva repetición, o por de relación metabólica lenta.

La solución de carbocain al 2% con Neo-Epinefrina (&) al 1:20 000 produce una anestesia de mayor duración para procedimientos

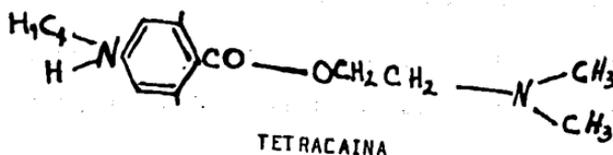
(&) Neo-Epinefrina.- Amina simpática, activa expresado como vasoconstrictor en solución para anestesia local; actividad semejante a la epinefrina, pero más estable. En concentraciones iguales es menos potente que la epinefrina para elevar la presión arterial y como vasoconstrictor.

prolongados. Este fármaco, generalmente no produce irritación ni alteración tisular. En procedimientos dentales este indicado para anestesia local por infiltración o bloqueo troncular.

Las presentaciones farmacéuticas son cartuchos dentales de 1.8 ml.

Clorhidrato de Tetracaina (Pontocaina).

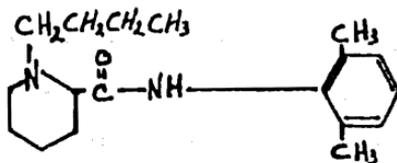
Es un derivado del ácido Para-Aminobenzoico. Es aproximadamente 10 veces más tóxica y más activa que la procaina por vía intravenosa. Sirve para todos los fines de anestesia. Su fórmula es:



Debido a que es sumamente potente, debemos considerar que también es altamente tóxica, por lo tanto su uso ha tendido a restringirse un poco, siendo utilizada más para bloqueos raquídeos en partos e para intervenciones en la parte inferior del cuerpo. Los efectos de la tetracaina son más duraderos que los de la procaina. La tetracaina se expende en soluciones de variada concentración. Existen pomadas al 0.5% en vaselina blanca para uso en oftalmología.

Clorhidrato de Eupivacaina (Marcaina).

La eupivacaina es una amida, químicamente relacionada con la mepivacaina. Es uno de los anestésicos más jóvenes, y su fórmula química es:

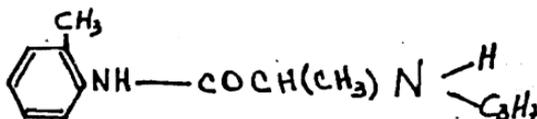


BUPIVACAINA

Tiene una acción prolongada y su potencia es aproximadamente cuatro veces mayor que la mepivacaína. La bupivacaína se usa para infiltración, bloqueo nervioso y anestesia peridural. Los efectos adversos son similares a los producidos por otros anestésicos locales. La bupivacaína se encuentra en el comercio en soluciones que contienen 0.25, 0.5 y 0.75%.

Clorhidrato de Prilocaína (Citanest).

Es un anestésico local de tipo amida. Sus propiedades farmacológicas son semejantes a las de la lidocaína, a la que se parece químicamente:



PRILOCAINA

Se considera que tiene una latencia similar a la lidocaína, pero una acción más duradera; su toxicidad también puede ser menor, aunque en un porcentaje de pacientes se ha presentado una alteración denominada metahemoglobinemia, de la cual hablaremos más adelante, y cabe hacer la aclaración de que no incluimos este trastorno en la parte de toxicidad, puesto que es un trastorno causado casi únicamente por la prilocaína.

La prilocaína se ha utilizado en anestesia por infiltración, anestesia regional y raquídea. La presentación para Odontología la encontramos con octopregón de 1.8 ml.

HIPNOTICOS Y SEDANTES.

La acción depresora que ofrecen éstos fármacos utilizados en el tratamiento de los cuadros neuróticos no se presenta en forma paralelamente opuesta al curso de los estados afectivos y de las enfermedades mentales; si esto fuera, estaría solucionado el tan complejo estudio de la psicoterapéutica. Así mismo para precisar el mecanismo de las reacciones de angustia-ansiedad, es labor del psiquiatra y neurólogo. Pero dada la multiplicidad de factores condicionantes de la ansiedad reactiva(1), tales como problemas conyugales, sociales, laborales y económicos, conflictos con la figura de autoridad, desarmonías padre e hijo, falta de planeación y organización de trabajo, conflicción entre lo deseado y la capacidad de realización; factores tan comunes en nuestro medio y que cualquiera de nosotros ha experimentado alguna vez.

El Odontólogo no está exento que dentro del circuito de la práctica odontológica sea frecuente observar alguna de las resultantes de angustia-ansiedad antes mencionadas ya que pueden ser precipitadas antes de la atención dental o bien en el transcurso de la misma y que de no poseer los conocimientos elementales para poder tratar estos fenómenos afectivos pudiesen acarrear serios problemas de responsabilidad profesional. Por ésta razón el cirujano dentista tiene la obligación de conocer el uso de los principales fármacos en los principales estados de ansiedad ligados a situaciones ambientales de tensión.

(1). Forma clínica que según Moody se observa con mayor frecuencia en las grandes urbes citadinas.

Esto no quiere decir que el Odontólogo tenga que adquirir conocimientos suficientes de éstos síndromes para su adecuado diagnóstico y tratamiento, aúndado a ésto consideramos que tampoco nosotros estamos capacitados para discutir la patogenia de éstos trastornos, por lo que nuestro mayor interés es proporcionar al odontólogo una estricta selección de los principales fármacos que pueden tener utilidad en la práctica odontológica.

Se designa como hipnóticos y sedantes a un amplio grupo de sustancias depresoras del SNC, utilizadas primordialmente para la inducción y/o mantenimiento del sueño. Pero ésta clasificación para su uso clínico dista mucho de ser la adecuada ya que muchos de éstos agentes tienen múltiples usos y en la actualidad los hipnóticos y sedantes encierran a una gran cantidad de sustancias utilizadas como antisicóticos(1), anticonvulsivos, ansiolíticos, tranquilizantes menores y relajantes musculares.

En nuestro estudio de hipnóticos y sedantes solamente mencionaremos a aquellos que tengan especial eficacia en cuadros mentales como la tensión nerviosa, excitación y ansiedad moderada; y los clasificaremos como hipnóticos y sedantes barbitúricos, no barbitúricos y tranquilizantes menores. Siendo los más utilizados en el área odontológica los últimos en mención. Con respecto a los dos primeros aunque sean empleados con poca frecuencia, haremos mención de ellos ya que algunos pueden resultar de especial interés en la práctica médico odontológica.

(1). Fármacos denominados también tranquilizantes mayores por ser utilizados en trastornos mentales que van mas allá de la ansiedad pura como cuadros de excitación severa e hiperactividad motora.

Todos los barbitúricos poseen la estructura cíclica de la malonil urea, a lo cual son también llamados diureidos ó diacilurés.

Mecanismo de acción.

Se cree que el efecto de los barbitúricos sean interfiriendo con el sistema reticular activador ascendente del tallo cerebral ya que la vigilia se mantiene a través de una actividad sostenida dentro de éstos circuitos multineuronales. Esto explica que al inhibirse este sistema se logra la sedación y el sueño.

En el sistema nervioso los barbitúricos reducen los potenciales excitador e inhibitor postsináptico aunque se piensa que ésta alteración no consiste en bloquear directamente al receptor colinérgico, sino que su estado hipnótico resulta de la depresión de gran variedad de procesos metabólicos.

Clasificación Farmacológica.

Esta clasificación está basada de acuerdo al tiempo que dura la acción de cada uno de los barbitúricos. Sin embargo la dosis terapéutica habitual de los distintos barbitúricos no son necesariamente equivalentes en términos de intensidad de sus efectos neurológicos; con esto queremos decir que algunos de éstos fármacos - clasificados como de acción prolongada cuando se administran en dosis para inducir el sueño, su acción no parece durar mas tiempo que las dosis hipnóticas producidas por el pentobarbital ó por el secobarbital cuya curación de acción está clasificada como corta.

Así tenemos a los barbitúricos de:

Acción prolongada:**-Fenobarbital(Luminal)****-Mefobarbital(mebaral)****-Barbital(Veronal)****Acción intermedia:****-Butobarbital(Butisol)****-Amobarbital(Amytal)****Acción corta:****-Pentobarbital(Nembutal)****-Secobarbital(Seconal)****Acción ultra corta:****Tiopental(Pentotal)****Hexobarbital(Evipal)****Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción:**

Los barbitúricos se absorben rápidamente de todo el tracto gastrointestinal y también del sitio de aplicación intramuscular. Después de absorbidos son distribuidos en todos los tejidos y líquidos del organismo, distribuyéndose ampliamente en los tejidos fetales. Las concentraciones más elevadas son en hígado y riñón, siendo más bajas en músculo y pulmón.

Los barbitúricos conocidos como de acción ultracorta son más liposolubles, a lo que la concentración de éstos es mayor en tejido graso y nervioso; quizá esto tenga que ver que este tipo de barbitúricos causen mayor depresión cerebral.

Aún siendo depresores del SNC, los estudios no han revelado una localización selectiva de los barbitúricos en ésta área.

La unión a proteínas plasmáticas ha demostrado ser mayor en los de acción ultracorta, resultando aproximadamente un 65%, en los

de acción prolongada suele ser menor en un 20%. La tasa de unión a proteínas histicas es semejante a la de las plasmáticas.

El metabolismo se lleva a cabo principalmente en el sistema microsomal hepático por oxidación del radical 5 de la estructura cíclica, cuyos productos metabólicos resultantes han demostrado ser inactivos.

La actividad metabólica de los barbitúricos está en relación a la duración de acción, es decir los de acción prolongada suelen desaparecer del plasma de 1 a 6% por hora, en tanto que los de acción corta desaparecen del plasma en una proporción de 15% por hora.

Este metabolismo puede ser alterado por alteraciones hepáticas, hipotermia e inhibición de las enzimas metabolizantes microsomaes, dando por resultado que aumente la duración de acción y se potencie su actividad.

Se conocen gran variedad de fármacos que inhiben las reacciones microsomaes que se denominan potenciadores ó prolongadores, siendo el más estudiado el alfa dietilaminoetildifenilpropionato, conocido como SKF 525 A.

La excreción se efectúa principalmente por riñón aunque existen pequeñas proporciones en heces. Dicha excreción se lleva a cabo por filtración glomerular y se puede decir que su proceso es muy lento pues se ha encontrado fenobarbital en orina hasta 12 días después de su administración. Esta característica puede dar lugar a que sufran reabsorción tubular, siendo ésta menor en presencia elevada de agua; la alcalinización de la orina puede producir-

un aumento pequeño en la eliminación de la mayoría de los barbitúricos, dificultándose dicha depuración en presencia de enfermedades renales.

Efectos sobre el organismo:

Sobre Sistema Nervioso Central: Este efecto depende mucho de la dosis, el cual puede ir desde una sedación hasta una anestesia ó coma profundo. El fin terapéutico de éstos productos es lograr un efecto sedante y de ser necesario para inducir el sueño. El efecto sedativo se acompaña en la mayoría de las veces de pereza mental y de disminución de la velocidad de conducción (a estímulos rápidos no hay reflejos rápidos), un fenómeno tardío desagradable es la ataxia locomotriz.

Estos efectos nos señalan el uso cauteloso de barbitúricos en pacientes que requieren de una alerta completa.

En dosis hipnótica antes de presentarse éste efecto, el paciente presenta diversos grados de depresión, hasta llegar a la euforia, disforia, incapacidad de lograr juicios e ideas, acortándose el tiempo de inducción al sueño considerablemente.

Nervios periféricos. La actividad en ésta zona es menor que en otras del SNC, pero altas concentraciones reducen la amplitud de onda del potencial de acción, disminuyendo la velocidad de conducción.

La aplicación directa sobre el nervio produce una acción anestésica local, probablemente debido a su contenido de urea.

Sistema Cardiovascular. Dosis sedantes e hipnóticas no modifican considerablemente la circulación, se cree que el ligero descenso de tensión arterial y frecuencia cardiaca de corta duración, quizá son

debidos a que actúan sobre los centros vasomotores.

Sistema Respiratorio. Dosis hipnóticas no deprimen más que la depresión ejercida en el sueño fisiológico; con dosis elevadas se deprime la sensibilidad del centro respiratorio del SNC, causando también depresión de la sensibilidad a su estímulo normal que es el bióxido de carbono, causando paro respiratorio, aunque se cree que el edema pulmonar y la neumonía hipostática desempeñan un papel importante en el paro respiratorio.

Dosis hipnóticas en pacientes con enfisema pulmonar grave puede causar muerte por paro respiratorio.

Sistema Gastrointestinal. La reducción de la motilidad intestinal y de la disminución en la secreción gástrica y pancreática no es menor que en la que se presenta cuando el paciente duerme.

Sistema Genitourinario. La dosis hipnótica no causa mayor disminución del tono que el que se manifiesta durante el sueño fisiológico, aunque en niños esta dosis reduce importantemente la excreción de potasio y ligera depresión del flujo renal.

Solamente en dosis anestésica se disminuye el tono y la contractilidad de los ureteros y de la vejiga urinaria, reduciendo además la excreción de sodio presentando oliguria y anuria grave.

Utero. Sólo en dosis hipnóticas, la fuerza, frecuencia y duración de las contracciones se ven disminuidas, aunque en pacientes sedados puede retrasar la labor de parto por falta de cooperación de éstos.

Vías de administración y dosificación.

Los barbitúricos se pueden administrar por vía bucal, rec -

consulta al dentista como si fueran a una sala de tormentos. Los fármacos más apropiados para ese fin son los de acción intermedia ó prolongada con dosis muy por abajo de la utilizada para lograr la hipnósis.

Los barbitúricos se emplean poco en la práctica odontológica aunque a veces es necesario tener algunas sustancias tales como el fenobarbital, ya que es común que se atiende a pacientes epilépticos, a quienes a causa del mismo tratamiento se les puede propiciar una crisis.

Toxicidad.

-Por uso prolongado.

Anemia megaloblástica producida principalmente por el uso crónico de fenobarbital y mefobarbital, la cuál responde al tratamiento con ácido fólico.

-Adicción.

Desarrolla dependencia psíquica y física, aunque existen estudios que tal habituación tiene pocas consecuencias serias ó menos que la dosis sea notablemente elevada.

-Acumulación.

Esta se presenta sobre todo con la administración prolongada de fenobarbital al cuál se le atribuye los fenómenos anémicos propiciados por los barbitúricos.

-La sobredosificación.

La sobredosificación es una causa muy frecuente de intoxicación, en ocasiones el propio paciente abusa de estos fármacos, en ocasiones con fines suicidas.

tal, intramuscular e intravenosa, prefiriéndose siempre la vía bucal, siendo bien tolerados por éste vía. La dosificación se presenta al finalizar en una tabla anexa (7-1).

Usos clínicos:

En crisis convulsivas tetánicas y del estado epiléptico y prevención de éstas, se prefieren para éste uso los barbitúricos de acción prolongada ya que poseen una acción selectiva para la prevención de éstas crisis.

Como inductores de anestesia. Aunque los barbitúricos producen anestesia general no se recomienda su uso para éste fin ya que la dosificación para lograrlo produce marcada depresión respiratoria, pero sí son útiles como preanestésicos ó administrados simultáneamente con anestésicos inhalatorios.

Como inductoras del sueño (hipnóticos). Esta acción se ve a proximadamente 15 minutos después de su administración pero sus diferencias significativas en personas que padecen insomnio es de 30 minutos. Este sueño se puede mantener ininterrumpidamente hasta -- por 6 horas. Los trastornos post hipnóticos son muy variables (estupor, letargo, vértigo) ya que algunas personas no se percatan de dichos trastornos pues no describen ningún efecto desagradable post hipnótico.

Como ansiolítico. Donde la finalidad es suprimir la agitación y prevenir el agotamiento; son eficaces en trastornos mentales comunes sobre todo en personas tensas y nerviosas, siendo éste tipo de trastornos muy frecuente en los pacientes de consulta dental y sobre todo en niños, por lo que algunas personas hablan de la

NOMBRE	USO Y DOSIFICACION.
ACCION PROLONGADA(más de 8 horas.)	
-Barbital (Veronal)	Hipnótico, 300 - 500 mg
-Mefobarbital (Mebaral)	Antiepiléptico
-Fenobarbital (Luminal)	Antiepiléptico, Hipnótico 130 - 200 mg. Sedante 30-50 mg 2 a 3 veces - al día.
ACCION CORTA A INTERMEDIA(hasta 8 horas)	
Amobarbital (Amytal)	Hipnótico 100 - 200 mg Sedante 30-50 mg 2 a 3 veces al día.
Pentobarbital (Nembutal)	Hipnótico 100 mg Sedante 30 mg 3 a 4 veces al día
Secobarbital (Seconal)	Hipnótico 100 mg
ACCION ULTRACORTA	
Thiamilal (Surital)	Inducción de la anestesia
Tiopental (Pentothal)	Inducción de la anestesia.

T - 1

HIPNOTICOS Y SEDANTES NO BARBITURICOS

A éste tipo de fármacos se le conoce también como soporíferos y somníferos, cuya acción es la de deprimir el SNC en grado moderado y su finalidad es de disminuir la excitación y ansiedad y de ser necesario inducir al sueño. El uso terapéutico como sedante o bien como hipnótico dependen principalmente de su dosificación. Esto quiere decir que de ser necesario emplearlo como hipnótico bastará con aumentar la dosis requerida de sedación. Estos fármacos pueden producir anestesia general por aumento de dosis - al igual que los barbitúricos, pero éste efecto también puede producir la letalidad.

Dentro de éstos fármacos se estudian los siguientes:

Alcoholes:

- Etanol
- Metanol

Congéneres del alcohol:

- Hidrato de cloral
- Tricloroetanol
- Petricloral
- Paralidido

Piperidinaciones:

- Glutetimide
- Metilprilón
- Talidomida
- Metacualona

En éste capítulo correspondiente a los hipnóticos y sedantes no barbitúricos estudiaremos solamente a los que se utilizamos ampliamente, ya que se considera que son mayormente investigados. De los que haremos mención están el hidrato de cloral y algu

nos de sus derivados.

MINIATO DE CLORAL.- Este producto se introdujo en la medicina en 1869 y hasta la fecha tiene un uso amplio como hipnótico; su acción es corta lo que lo hace muy indicado para la inducción del sueño.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción:

La absorción es bastante favorable sólo que es muy irritante para la mucosa gástrica; una vez que éste es absorbido su principal sitio de distribución es el hígado y el riñón, así como el cerebro. Su metabolismo sucede por conjugación con ácido glucorónico y por reducción, para eliminarse posteriormente de 4 a 6 horas en orina y en hígado principalmente.

El producto metabólico de éste compuesto es el tricloretanol, siendo éste metabolito el que probablemente posee el mayor efecto hipnótico efectivo.

Usos Clínicos:

Fármaco de acción e iniciación corta muy adecuado para la inducción del sueño ya que al despertar se lleva a cabo sin el efecto de éste en el organismo. Este fármaco es especialmente útil en niños y ancianos, esto hace que se use muy ampliamente en Odontología para la medicación previa en los tratamientos dentales.

En pacientes que están bajo tratamiento de este fármaco pueden presentar una reacción falsa positiva en exámenes de glucemia, ya que la orina presenta residuos de ácido uroclofórico que reducen el reactivo de Fehling y de Benedict.

Toxicidad:

Este fármaco es cáustico e irritante para la mucosa cástri

ra por lo que se recomienda acompañarlo con leche o bien diluirlo en agua. Este efecto ha motivado el que se reproduzcan derivados de éste agente, sin que produzcan éste efecto indeseable, como el cloral betafina y el tricloroetilfosfatol.

Este fármaco interfiere con la unión a las proteínas -- plasmáticas de los anticoagulantes cumarínicos.

Sus reacciones adversas más frecuentes son de letargia y somnolencia, pueden causar también inquietud y delirio.

La adicción al hidrato de cloral es en un grado mucho menor a los barbitúricos y cuando se ingieren dosis altas sobrevienen depresión respiratoria e hipotensión.

La dosis usual hipnótica está entre 500 y 1000 mg. del hidrato de cloral. La presentación viene en tabletas de 0.25, 0.5 y 1 gr; jarabe 500 mg/5 ml y supositorios con 300, 500 y 775 mg.

TRANQUILIZANTES MEX.

Este grupo de fármacos utilizados como sedantes son clínicamente superiores que los demás hipnóticos y sedantes y actualmente son los fármacos de elección en los cuadros de ansiedad pura, -- por lo tanto los de mayor uso en la práctica odontológica. Aun -- siendo depresores del SNC parecen tener propiedades específicas -- mas favorables en el alivio de la ansiedad y la tensión y producir menor somnolencia que otros sedantes hipnóticos. También tienen la facultad de lograr éstos efectos con dosis mucho menores.

Dentro de éstos fármacos tenemos:

Benzodiazepinas

-Clordiazepóxido

-Diacepam

- Oxacepam
- Fluracepam
- Nitracepam
- Paralocpam

Tropanediolos:

- Meprobamato
- libamato

Otros similares a las benzodiazepinas:

- Hidroxicina
- Benacetina

Benzodiazepinas.- Hasta la fecha se encuentran en el mercado mas de 10 fármacos derivados de este producto, de los cuáles sólo mencionaremos a aquellos a los que se les ha valorado su actividad - como los mencionados en la clasificación.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción:

Las benzodiazepinas son bien absorbidas en el tracto gastrointestinal con excepción del oxacepam que tiene una absorción más deficiente por lo que es necesario aumentar su dosis de un 40 a un 60%.

Después de su administración obtenemos concentraciones efectivas en sangre a los 10 y 20 minutos. La máxima concentración se encuentra a los 90 a 120 minutos y la vida media de éstos productos es muy variable pues llegan a perdurar desde 4 hasta las 48 horas. Por ejemplo el clordiazepóxido posee una vida media hasta de 48 horas y su efecto sedante puede durar de 24 a 36 horas; quizá esto sea debido a la multiplicidad metabólica, pues sus metabolitos son también farmacológicamente activos y algunos de ellos son secretados hasta las 72 horas. De llegar a utilizar éste -

producto en dosis diarias la acumulación puede sustener el efecto sedativo, esto puede ser benéfico en aquellas personas que estén sometidas a tratamiento largo pero peligroso: si se acude a éstos como fármacos de primera instancia, por ejemplo en la premedicación odontológica.

La unión a proteínas por parte de las benzodiazepinas es mayor con el diazepam que es de un 30% aproximadamente y le sigue el clordiazepóxido y el cloracepato dipotásico.

La distribución sucede principalmente en tejido nervioso así como músculo e hígado.

El metabolismo de las benzodiazepinas es muy variado siendo el más importante la desmetilación y la conjugación con ácido glucurónico. El diazepam se metaboliza por desmetilación e hidroxilación y sus productos metabólicos son el temazepam y el oxazepam.

El oxazepam también figura entre los metabolitos activos del clordiazepóxido, sólo que en mucha menor cantidad, pues sus principales metabolitos vienen siendo el demetilclordiazepóxido y un derivado oxidado, que es el demoxepam. En cambio el flurazepam es metabolizado por conjugación rápidamente y sus productos metabólicos son inactivos.

La eliminación de las benzodiazepinas sucede principalmente por riñón aunque algunos metabolitos del clordiazepóxido son eliminados por bilis.

Acción Farmacológica.

Aunque éstos productos son depresores del SNC las benzodiazepinas alivian la ansiedad y tensión en dosis que producen menor

somnolencia que la mayoría de los hipnóticos y sedantes en existencia.

Son eficaces agentes analgésicos muy bien tolerados con un amplio uso en la medicación anestésica. Poseen también propiedades relajantes musculares y evitan convulsiones producidas por tétanos y crisis epilépticas, siendo el diazepam el de mayor utilidad para éstos dos últimos casos.

En odontología tiene un amplio uso el diazepam en la preparación de procedimientos dentales en pacientes con alto índice de tensión nerviosa ante los tratamientos odontológicos. En la anestesia dental de niños puede ser de gran utilidad ya que su margen de seguridad es amplio.

Por fines odontológicos puede ser el flurazepam el de mayor ventaja ya que como se menciona anteriormente éste producto se metaboliza rápidamente y sus metabolitos carecen de actividad sedante e hipnótica, además que su efecto sedante no vá más allá de las 4 horas. Este efecto deseable lo hace un auxiliar eficaz en tratamientos dentales traumáticos que perduren por un tiempo mas ó menos largo ya que inducen al sueño sin que al siguiente día continúe produciendo efecto tranquilizantes.

Toxicidad.

Los efectos de las benzodiazepinas sobre otros aspectos de la conducta humana tales como la función intelectual, el rendimiento motor, la coordinación y el periodo de reacción no ha sido establecido así como tampoco hay pruebas contundentes de que la ingestión crónica de las benzodiazepinas administradas en-

dosias terapéuticas originen dependencia física aunque se ha visto que la suspensión súbita de clordiazepóxido ha producido en algunos pacientes depresión, agitación e insomnio. Estos efectos no han sido comprobados si son producidos por el fármaco ó producto del psiquismo del paciente.

Los efectos más frecuentes de las benzodiazepinas son: somnolencia, ataxia y letargia; y a grandes dosis han producido síncope, sobre todo en ancianos que acostumbran tomar clordiazepóxido.

Dosis.

-Diazepam, la dosis puede variar según la persona, siendo generalmente de 5 a 10 mg.

-Flurazepam, 15 a 30 mg.

ANALGESICOS.

El término analgésico, se refiere a cualquier sustancia capaz de inhibir el dolor.

El dolor es un síndrome universal que probablemente todos hemos experimentado, y salvo extraordinarias excepciones, esta sensación ha resultado sumamente desagradable. Quienes trabajamos dentro del área de la salud, nos encontramos constantemente el problema de aliviar el dolor y posiblemente en la profesión odontológica esto sea aún mas exacerbado.

Se han hecho muchos intentos para definir el dolor. Aristóteles consideró al dolor como cualquier sensación no placentera, y aunque el dolor puede aislarse y limitarse como una modalidad sensorial, la definición de Aristóteles, mas general, está probablemente mas cerca a la que la mayor parte de las personas entienden por dolor.

El primer investigador que exploró el dolor como una modalidad sensorial discreta fué Von Frey, quien empleo cerdas aplicadas a la piel con presiones calibradas para medir umbrales de dolor. Su trabajo reveló la existencia de puntos sensibles al dolor en la piel, con áreas intermedias relativamente insensibles al dolor. Posteriormente esta tecnica fué utilizada para estudiar la modificación de esta modalidad sensorial por los analgésicos.

El dolor y el alivio del dolor, con grandes variaciones en calidad e intensidad entre diferentes individuos aún en circunstancias aparentemente idénticas, son enteramente subjetivas y personales. Parece ser que la variación subjetiva del dolor está

demasiado influida por varios factores además de la simple sensación no complicada, aún en sujetos sanos en los que los factores extraños emocionales no son muy obvios.

Ahora bien, dentro de la terapéutica medicamentosa se cuenta con dos tipos básicos de analgésicos: los intensos o narcóticos, que como es de suponerse son eficaces para inhibir dolores sumamente fuertes, pero tienen la desventaja de causar adicción física y psíquica. El otro grupo es el de los analgésicos ligeros ó analgésicos no narcóticos, que aunque generalmente no tienen la desventaja de causar rápidamente una adicción, son ineficaces en casos de dolor severo.

En éste trabajo abarcaremos a ambos grupos, mencionando sus acciones, así como los principales compuestos.

I ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

Dentro de este grupo se estudian dos variedades de compuestos, los llamados opiáceos, que son compuestos obtenidos a partir de los preparados crudos del opio. En 1803, Sertürner, aisló y describió un alcaloide del opio al que llamó morfina(1), posteriormente en 1832, Rabiquet descubrió la codeína, y en 1848 la papaverina fué descubierta por Merck.

Otro grupo que también forma parte de los analgésicos narcóticos son los opioides, que son fármacos naturales ó sintéticos que no proceden del opio, pero cuya acción farmacológica es similar a la de la morfina.

(1) Morfina.- Se refiere a Morfeo, Dios griego del sueño.

" En 1680, Sydenham, el famoso médico inglés escribió: entre los remedios que agradaron al dios todopoderoso dar como regalo a los hombres para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio" (1).

La palabra opio proviene del termino griego que significa jugo. Se obtiene del exudado lechoso por una insición hecha - en las cápsulas inmaduras de la adormidera ó papaver somniferum, planta indígena del Asia menor. Los médicos arabes conocían los usos del opio y los mercaderes arabes llevaron la droga al oriente y a China.

El opio se ha utilizado mucho por el hombre desde tiempo inmemorial. Clínicamente se han logrado modificar las estructuras del opio creando drogas similares. Pese a que la morfina sigue siendo un analgésico narcótico muy importante, algunas de las drogas sintéticas constituyen adiciones muy bienvenidas a la terapéutica.

Se ha investigado recientemente, acerca de un receptor probable y específico para los narcóticos en el sistema nervioso central. La existencia de este receptor se ha sospechado partiendo de la similitud estructural básica de todos los opiáceos, su estereoespecificidad y la disponibilidad de antagonistas específicos de opiáceos.

Los analgésicos narcóticos en base a su estructura química y a su origen suelen clasificarse en varios grupos:

(1). John A. Bevan, et al. Essentials of Pharmacology. Second edition, p 233, edit Haris.

Alcaloides naturales del opio:

- Morfina
- Codeína

Derivados semisintéticos de los opiáceos.

- Herofina
- Hidrocodona
- Dihidromorfina

Medicamentos sintéticos derivados de los opiáceos

- Fenazocina (Prinadol)
- Meperidina (Demerol)
- Metadona (Dolophine)

Medicamentos sintéticos de tipo opiáceo con poca tendencia a la toxicomania:

- Propoxifeno (Darvón)
- Pentazocina (Sosigón)

Antagonistas de los narcóticos

- Clorhidrato de naloxona (Narcón)
- Levalorfán (Lorfan)
- Nalorfina (Nalline)

Como puede verse, existen otros fármacos diferentes a la morfina como la codeína y los derivados semisintéticos de los alcaloides naturales del opio. Los diversos grupos tienen en común la propiedad de producir analgesia selectiva, depresión respiratoria, espasmo gastrointestinal y dependencia física. Con dosis tóxicas suelen producirse convulsiones; los efectos antes mencionados pueden ser contrarrestados con fármacos como la nalorfina, excepto las convulsiones.

La morfina y demás grupos de fármacos producen sus principales efectos en el sistema nervioso central (SNC) y en el intestino.

El mecanismo de acción de los opiáceos y opioides hasta el momento se desconoce, y aunque producen efectos en tejidos no

neurales, la mayor parte de los estudios se han enfocado a su acción en tejido nervioso.

Muchos investigadores han intentado determinar la acción de los analgésicos narcóticos por el estudio de sus efectos sobre sustancias que actúan como transmisores en el SNC. Se ha demostrado, por ejemplo, que la morfina disminuye la liberación espontánea de acetilcolina (ACH) en las terminaciones de los nervios lo mismo en las estructuras periféricas que en el SNC, sin reducir la síntesis. También reducen la liberación de ACH inducida por la estimulación eléctrica del intestino, quizá por acción sobre las estructuras postganglionares. Los narcóticos reducen también la cantidad de ACH desprendida por la estimulación de las fibras postganglionares colinérgicas cardíacas. La morfina también parece impedir la liberación de noradrenalina de las fibras simpáticas postganglionares en la membrana nictitante(1); sin embargo, no impide la liberación de catecolaminas de las fibras adrenérgicas postganglionares en el corazón.

Acción sobre el SNC

La morfina produce en el hombre un efecto narcótico(2) - que se manifiesta por analgesia, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo y omnubilación mental. Un carácter importante de la analgesia es que ocurre antes del sueño y a menudo sin sueño. Cuando se aplican dosis moderadas de morfina a un paciente con dolor, malestares, preocupación, tensión u otras molestias, aparece alguno de aquellos efectos o todos ellos. La somnolencia se pre-

(1). Membrana protectora. Se localiza por debajo del párpado en especies como el gato.

(2). De narcosis. Significa sopor o adormecimiento.

se presenta regularmente tanto en voluntarios como en pacientes con dolor. Las extremidades se sienten pesadas y el cuerpo caliente; se siente prurito en la cara y sobre todo en la nariz y se presenta sequedad de boca. La omnubilación mental se caracteriza por somnolencia e incapacidad de concentración, dificultad en los procesos mentales, apatía, disminución de la actividad física y de la agudeza visual y letargo. Los efectos psicológicos duran muchas horas más que los analgésicos.

Analgésia

El alivio del dolor por la morfina y sus sucedáneos es relativamente selectivo, pues no se alteran otras modalidades sensoriales (tacto, vibración, visión, audición, etc.). Realmente con dosis terapéuticas la percepción de estímulos dolorosos no siempre disminuye, aún en pacientes que obtengan alivio satisfactorio del dolor. En lugar de ello, ocurre una reacción alterada del estímulo doloroso; a menudo el paciente dice que el dolor aún existe -- pero que él se siente mejor.

El dolor sordo y continuo cede mejor que el agudo e intermitente, pero con dosis suficientes de morfina es posible aliviar aún el dolor intenso que acompaña al cólico renal o biliar. Si bien hay algunos tipos de dolor que no se alivian consecuentemente por dosis no tóxicas de morfina, lo más importante es que la mayoría de los tipos de dolor responden más o menos en el mismo grado.

También tiene acción a nivel central sobre la zona gástrica del vómito, provocando náuseas y a veces el vómito. Esta náusea no se mejora con antihistamínicos y sí con derivados de la -

fenotiacina(tranquilizante mayor),pero ésta se potencia con el narcótico y pueden ocasionar depresión severa.

Además de todo lo anterior,la morfina tiene acción sobre la pupila,provocando miosis(disminución del diámetro pupilar) -- por contracción de las fibras circulares del iris y relajación de las fibras radiales.

Sobre el sistema respiratorio,es donde tiene su principal efecto tóxico,que es depresión respiratoria por acción directa -- sobre el centro respiratorio del tallo cerebral. Disminuye el volumen de intercambio,baja la frecuencia respiratoria y el volumen minuto.

Sobre el sistema cardiovascular,produce vasodilatación a causa de la liberación de histamina la que provocará una hipotensión y el corazón aumentará su ritmo.

Sobre musculo liso gastrointestinal,provoca una relajación por lo que habrá una retención de alimentos(estreñimiento). A nivel de musculo liso uterino,provoca detención del trabajo de parto,causado por la relajación de éste músculo.

Absorción. La absorción por vía oral es buena y también por vía nasal. Se absorbe a nivel pulmonar(en el caso de los fumadores de opio) y también por vía intramuscular,intravenosa y subcutánea que actualmente son las mas utilizadas. Una vez absorbidos-- se concentran en organos parenquimatosos: hígado,riñón,bazo,pulmón y en menor cantidad en tejido cerebral.

Metabolismo. El metabolismo de la morfina y sus compuestos afines se lleva a cabo por conjugación con ácido glucorónico, en su porción 3 y da un metabolito llamado morfina 3 glucorónido.

En caso de la heroína (compuesto sintético que es 3 diacetilmorfina), al metabolizarse por hidrólisis de un compuesto -- llamando mono-acetil-morfina, que al volverse a hidrolizar nos da morfina.

Excreción. En la orina se encuentran pequeñas cantidades de morfina libre y grandes cantidades de morfina conjugada, las cuales comprenden la mayor parte de las dosis administradas. Al cabo de 48 horas se encuentran indicios de morfina, pero el 90% de la excreción total ocurre en las primeras 24 horas.

A continuación mencionaremos brevemente las propiedades y usos de otros analgésicos narcóticos que consideramos de mayor importancia, finalizando con algunos de los preparados comerciales más usados.

CODEINA (3 metil-morfina). Compuesto antitusígeno. No tiene acción analgésica, pero tiene los demás efectos que la morfina, aunque su acción a nivel del SNC es menor. El efecto antitusígeno es efectivo, porque actúa directamente a nivel de bulbo (médula oblonga), deprimiendo este centro. Se debe utilizar en casos de tos que no sean de origen microbiano, puesto que se inhibiría la eliminación de los agentes por esta vía; por lo tanto se recomienda su uso en casos de tos de tipo irritativo. Aunque causa mucho menos adicción que la morfina, suele causar trastornos como el síndrome de abstinencia al ser retirada.

MEPERIDINA. Después de la morfina es el más popular como analgésico, aunque menos potente. La dosis usual es de 100mg por vía parenteral. Cuando se utiliza por vía oral es la mitad de potente.

La meperidina en un principio salió al mercado como anticolinérgico (compite con la acetilcolina) del tipo de la atropina; pero después se observó que su acción es analgésica y que además al usarse como anticolinérgico tenía efectos colaterales como la disminución de la motilidad intestinal. Tiene acción central cuando se usa por tiempo prolongado, puede producir disforia, somnolencia, torpeza mental, náuseas y vómito; no tiene acción sobre la pupila ni sobre el músculo uterino. Se usó en partos, pero el producto nacía con depresión respiratoria. Suele producir adicción y síndrome de abstinencia. Al igual que la mayoría de los narcóticos se necesita recetario especial para prescribirlo.

LEVORFANOL. Es el compuesto sintético que químicamente se parece más a la morfina. Tiene dos isómeros funcionales. El isómero levógiro es aproximadamente cinco veces más analgésico que la morfina, en consecuencia se administra en dosis de 2 mg. La acción dura algo más que la morfina. La depresión respiratoria y la tendencia a la toxicomanía son grandes, pero las acciones eméticas (1) y estimulantes son moderadas.

El isómero dextrorfán, tiene poca acción analgésica pero es un buen antitusígeno.

El Dextrometorfán, éter metílico del dextrorfán, tiene aproximadamente la misma acción antitusígena que la codeína, sin propiedades analgésicas, euforizantes ni depresoras respiratorias. Se utiliza ampliamente para suprimir la tos, acción netamente independiente de toda propiedad analgésica narcótica.

(1). Que produce vómito.

PROPOXIFENO. Es un fármaco muy utilizado tanto en medicina general como en Odontología, generalmente en combinación con aspirina fenacetina y cafeína (ver adelante). Suele decirse que su potencia analgésica es similar a la de la codeína, aunque esto es dudoso. El propoxifeno puro es un analgésico más débil que la codeína. El hecho de que se haya extendido su uso, se debe a que se consideraba que no causaba adicción, aunque en realidad la tolerancia y la adicción para este fármaco existen(1). Las dosis de 32 a 64 mg de propoxifeno bastarán en la mayor parte de sus indicaciones, pero algunos individuos suelen tomar la dosis seis ó más veces al día, lo que cabría suponer una toxicomanía de tipo iatrogénico.

Principales preparados comerciales.

DOLVIRAN (tabletas)

fórmula: cada tableta contiene:

ácido acetilsalicílico	0.200 gr
fenacetina	0.200 gr
cafeína	0.050 gr
fosfato de codeína(&).....	0.010 gr
excipiente c.b.p.	0.650 gr

Laboratorios Bayer de México, S.A.

HISTIACIL (jarabe)

cada 100 ml contiene:

fumarato de metapirileno	0.167 gr
clorhidrato de efedrina	0.100 gr
citrate de sodio	4.000 gr
codeína(&)	0.100 gr
jarabe de tólo	20 ml
alcohol (disolvente)	10 ml
vehículo c.b.p.	100 ml

Laboratorios Columbia, S.A.

(1). En 1973, The Medical Letter, editó un artículo en el cual se se afirmaba que la acción analgésica del propoxifeno no era superior a la de un placebo.

DEMEROL (ampollitas)

fórmula:

cada ampollita de 2 ml contiene 100 mg de meperidina

Productos Winthrop.

IDRFAN (jarabe)

fórmula: cada 5 ml contienen:

bromhidrato de d-metorfán 10 mg
 clorhidrato de efedrina 7.5mg
 extracto fluido de ipecacuana..... U.005 ml

DARVON SIMPLE (cápsulas)

cada cápsula contiene:

clorhidrato de dextropropoxifeno 65 mg

DARVON "N" COMPUESTO (cápsulas)

cada cápsula contiene:

capsilato de dextropropoxifeno
 (equivalente a 65mg de clorhidrato)..... 50 mg
 acetofenetidina162 mg
 ácido acetilsalicílico227 mg
 cafeína32.4 mg

Eli Lilly y Cía de México, S.A de C.V.

II ANALGESICOS NO NARCOTICOS.

Es un grupo de fármacos también conocidos como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Se utilizan en cuadros dolorosos de mediana intensidad pero que son muy frecuentes en la población (cefalea de origen tensional, dolores musculares, articulares y dolor dentario). El alivio que provocan es de tipo sintomático y de preferencia se deben administrar junto con las medidas terapéuticas para eliminar la causa de la enfermedad.

Estos compuestos difieren de los analgésicos narcóticos en que no producen adicción y tienen poco efecto en el reconocimiento central de los estímulos dolorosos por el cerebro; en lugar de ello, parecen actuar periféricamente, suprimiendo los procesos inflamatorios que disparan los receptores al dolor en las terminaciones nerviosas periféricas.

La mayoría de éstos fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroidales también tienden a restaurar la temperatura corporal elevada hacia lo normal, de ahí que se les llame antipiréticos.

Cabe decir que con excepción del acetaminofén y sus congéneres, los fármacos de éste grupo pueden provocar toxicidad gastrointestinal importante, lo cual puede considerarse una característica general de los analgésicos no narcóticos. Otra característica de varios fármacos de éste tipo es que tienen la capacidad de producir una disminución de las concentraciones de ácido úrico en la sangre de los pacientes con gota, por lo tanto

algunos se utilizan como uricosúricos.

Estos compuestos antiinflamatorios no esteroideos de acción rápida, no tienen efectos sobre las causas de la inflamación, pero su importancia en la terapia sintomática se puede observar debido a la gran cantidad de éstos fármacos que se utilizan. Estos medicamentos disminuyen la inflamación mientras se sostengan los niveles sanguíneos,

Es probable que éstos fármacos interfieran con todos los mediadores del proceso inflamatorio, en vez de afectar sólo a uno o dos de éstos mediadores. La evidencia para decir esto se presenta cada vez que se descubre un nuevo mediador. Se considera que los antiinflamatorios desacoplan la fosforilación oxidativa, inhiben la liberación de hialuronidasa y beta glucuronidasa de lisosomas aisladas del hígado de ratas, inhiben la fosfatasa y las catepsinas, inhiben la inducción de inflamación producida por quininas e inhiben la producción de prostaglandinas del ácido araquidónico.

A continuación presentamos la clasificación de los analgésicos no narcóticos, así como los principales fármacos considerados en cada grupo; posteriormente estudiaremos a aquellos que tengan mayor relevancia debido a su uso en la terapia odontológica.

1. SALICILATOS

- a) ácido acetilsalicílico
- b) ácido salicílico
- c) salicilamida
- d) salicilato de sodio.

2. DERIVADOS DEL PARA-AMINOFENOL

- a) acetanilida
- b) acetaminofén
- c) fenacetina (acetofenetidina)

3. DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA

- a) antipirina
- b) aminopirina
- c) dipirona
- d) fenilbutazona
- e) oxifenbutazona

4. ACIDOS ORGANICOS

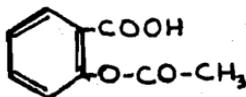
- a) ácido mefenámico
- b) indometacina

Como se mencionó anteriormente, los derivados de cada grupo poseen cualidades analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y uricosúricas, desde luego algunos en mayor grado que otros.

SALICILATOS.

Dentro de éste grupo de fármacos describiremos al único que es de gran relevancia para nuestros fines:

a) Ácido Acetilsalicílico.



El ácido acetilsalicílico, mejor conocido como aspirina, es una de las drogas más usadas, tiene acción analgésica, antitérmica, antiinflamatoria y uricosúrica; sin embargo su uso como uricosúrico no es muy común debido a que existen fármacos que lo superan en efectividad en éste campo como sería la colquicina y

el allopurinol.

El ácido salicílico fué sintetizado en 1860 y el ácido acetilsalicílico en 1899. Hoy en día la aspirina es uno de los fármacos menos costosos y el más usado en el mundo, se calcula que aproximadamente se consumen 30 toneladas diarios de éste -- fármaco tan sólo en los Estados Unidos de América. Sin embargo, pese a su uso tan extendido, el hecho bastante frecuente de intoxicación fatal por salicilatos en los niños, enfatiza que son drogas potentes que merecen la misma administración cuidadosa -- que cualquier otro fármaco.

Aspectos farmacológicos más importantes:

El ácido acetilsalicílico tiene un amplio espectro de actividades. Se considera que en concentraciones terapéuticas como 0.5 a 2.0 mg puede provocar lo siguiente:

-Provoca un desacople de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, y en altas concentraciones es capaz de inhibir enzimas -- oxidativas celulares.

-Evita la activación de quininas, y antagonizan los efectos periféricos de éstas.

-Inhibe la liberación de histamina.

-En dosis altas suprime la producción de anticuerpos, interfiere con la reacción antígeno-anticuerpo y estabiliza la permeabilidad capilar en presencia de inmunológicos.

-Aumenta el tiempo de protrombina y disminuye la agregación plaquetaria, por lo tanto afecta la coagulación sanguínea.

-Antagoniza a la enzima prostaglandina sintetasa, que produce --

prostaglandina E₁ que inhibe la secreción gástrica, por lo tanto aumenta la acidez gástrica.

-Disminuye la concentración de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

-En dosis altas, aumenta el nivel de glucosa en pacientes normales, porque a éstas dosis estimulan la liberación de corticosteroides por la corteza suprarrenal, por aumentar la ACTH en sangre.

-Se une fuertemente a la albúmina y a los eritrocitos, por lo tanto desplaza a muchos fármacos de la proteína, entre ellos la cumarina, que es un anticoagulante, existiendo en éste caso peligro de hemorragias.

-Puede interferir con el enlace de la tiroxina por la unión tiroxina-prealbúmina, disminuyendo de ésta manera los niveles de yodo sin disminuir las concentraciones normales de tiroxina circulante.

Mecanismo de acción.

Debido a que éste fármaco reúne varias acciones, se describen a continuación los aspectos más importantes sobre la forma en que actúa y los mecanismos responsables de los efectos.

Analgesia. El mecanismo por el cual el ácido acetilsalicílico inhibe el dolor, parece estar relacionado con un antagonismo con la bradisinina (polipéptido, mediador químico del dolor existente en linfocitos y mastocitos). Ahora bien, como ya se ha mencionado, la aspirina es eficaz para aliviar el dolor causado por cefaleas, mialgias y artalgias, pero es poco eficaz contra dolor

viceral. También se considera que su efecto analgésico puede estar relacionado con su actividad antiinflamatoria periférica ó con un efecto sobre los receptores del dolor. También se ha sugerido un lugar subcortical de acción analgésica, pero no ha sido demostrado. Pero de cualquier manera lo que sí se sabe con certeza es que a dosis analgésicas no se producen cambios mentales ni adicción a diferencia de los narcóticos.

Antipirésis. Los salicilatos bajan la temperatura corporal en los pacientes con fiebre pero no afectan la temperatura corporal normal. Se considera que el efecto antipirético del salicilato se debe a la normalización de las neuronas sensibles a la temperatura en el hipotálamo, cuya función ha sido deprimida por los pirógenos. A consecuencia de ésto se produce una vasodilatación periférica produciéndose sudoración ó evaporación, por lo tanto hay pérdida de calor. Sin embargo, algo paradójico sucede en casos de envenenamiento por salicilatos, puesto que se produce fiebre por aumentar el consumo de oxígeno originado por la disminución de la fosforilación oxidante.

Efecto Antiinflamatorio. El ácido acetilsalicílico es el agente más usado en la artritis reumatoide. En forma importante reducen la inflamación dolorosa de las articulaciones, pero no tienen efecto en el curso de la enfermedad. Ahora bien, cabe decir, que el grado de supresión de la inflamación aumenta al elevarse las concentraciones plasmáticas del salicilato, incluso aún más allá de los niveles tóxicos; o sea que en muchos pacientes para poder sentir alivio en casos de inflamaciones severas tienen -- que soportar algunos efectos tóxicos como serían especies de --

zumbidos en los oídos, conocidos como tinnitus, además de otras manifestaciones tóxicas leves. En éste caso los niveles plasmáticos usuales fluctúan aproximadamente de 30 a 35 mg en 100 ml, aunque el nivel subtóxico esté entre 20 y 30 mg/100ml. El mecanismo de acción antiinflamatorio se considera que es debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y por inhibición de la liberación de histamina. La acción antirreumática es una consecuencia de su acción antiinflamatoria.

Efecto Uricosútrico. A altas dosis de salicilatos, se estimula la eliminación renal de ácido úrico, por evitar su reabsorción a nivel tubular. Sin embargo, debido a que existen fármacos uricosútricos menos tóxicos, la utilización del ácido acetilsalicílico en éstos casos es mínima.

A continuación mencionamos los principales efectos que causan los salicilatos sobre los diversos órganos y sistemas.

Sobre Sistema Nervioso Central.

Mediante algunos experimentos se ha sugerido que los salicilatos tienen una ligera acción tranquilizante. En ciertos experimentos en humanos se ha demostrado que la aspirina tiene cierta eficacia en el alivio de la depresión. Al igual que los tranquilizantes, la aspirina tiene acción sinérgica en el efecto hipnótico de los barbitúricos. Sin embargo se ha llegado a observar que en dosis muy altas, puede presentarse excitación e incluso convulsiones y también se presentan náuseas y vómito por estimulación directa del centro del vómito.

Sobre Sistema Respiratorio

La dosis usual del ácido acetilsalicílico (0.3gr. no causa efecto alguno sobre este sistema, pero dosis mayores causan aumento de la profundidad y de la frecuencia respiratoria. Esto se debe a la estimulación directa del fármaco, aunque también se piensa en la estimulación periférica del metabolismo y la sobreproducción de calor.

En casos de sobredosificación de salicilatos, se ha observado que lo primero que se presenta es una hiperventilación primaria causada por la estimulación central, la cual a su vez da lugar a alcalosis del tipo de déficit de dióxido de carbono con orina alcalina y baja concentración de bicarbonato en sangre. Mas tarde se produce cetosis con acidosis del tipo de déficit de bicarbonato. La cetosis quizá no guarde relación directa con la administración de salicilato, ya que se produce después de la hiperventilación voluntaria y puede resultar de la administración de sustancias alcalinas. Probablemente tenga relación con la incapacidad del organismo de sintetizar glucógeno a partir de proteínas.

En sujetos normales, 12 gr de aspirina administrados en un periodo de 8 horas producen alcalosis respiratoria, con un aumento de volumen respiratorio de 4 litros por minuto. Esta es frecuentemente una alcalosis junto con entumecimiento y hormigueo de las extremidades, parecida a la que ocurre en la tetania. Los cambios del equilibrio ácido-base y las alteraciones electrolíticas están probablemente relacionadas con la estimulación

respiratoria así como los efectos metabólicos. La estimulación de la respiración tiende a llevar a alcalosis respiratoria; el metabolismo alterado produce más metabolitos intermedios ácidos, que unidos a la droga ácida causan acidosis metabólica.

En la intoxicación avanzada por salicilatos, particularmente en niños, puede disminuir el sodio sérico, el contenido sérico de bióxido de carbono y el p^H , pero éste efecto es precedido usualmente por cetosis y es consecutivo a un periodo inicial de hiperventilación y de alcalosis respiratoria no compensada.

Sobre Sistema Gastrointestinal

La náusea y el vómito se considera que son producidos -- por estimulación central. En personas que padecen fiebre reumática en quienes se mantienen altos niveles de salicilatos, la náusea es común como un efecto colateral, pero es casi tan frecuente después de la administración intravenosa como después de la administración bucal y aparece aún cuando el contenido gástrico no contenga salicilato.

En niños con fiebre reumática el vómito no está relacionado con el nivel sanguíneo de salicilato y por tanto, puede ser un efecto local de la droga sobre el sistema gastrointestinal. Puede presentarse irritación gástrica directa después de grandes dosis de salicilatos. En algunos casos de intoxicación, el aparato gastrointestinal muestra hemorragia y otras alteraciones. La frecuencia de la hemorragia gástrica se ha reducido considerablemente con parasimpaticolíticos como la atropina, los agentes bloqueadores ganglionares, los antiácidos, pero no con los

depresores centrales. Parece que la gran frecuencia con que ocurre el sangrado gástrico tiene relación con aumentos de la acidez gástrica; si bien es necesario recordar que hay una relación directa entre el p^h del estómago y la resorción de salicilato. Es probable que el aumento de la acidez gástrica simplemente eleve las concentraciones locales de salicilatos dentro de la mucosa gástrica aumentando por lo mismo los efectos tóxicos.

Diversos investigadores informaron que ocurre un aumento de la descamación celular en presencia de salicilatos. En los lavados gástricos se advierte aumentos de contenidos de células cilíndricas y la concentración de ADN puede estar aumentada al doble. En estómagos extirpados y abiertos puede haber no solamente erosiones, sino que las capas más superficiales se desprenden con mayor facilidad.

Sobre Sistema Linfohemático.

Se ha determinado mediante varios informes que dosis altas de salicilatos pueden producir hipoprotrombinemia. Se ha notificado que los niveles de protrombina están 10 a 60% por abajo de lo normal en la fiebre reumática aguda con niveles de salicilato de 35 mg/100 ml., pero el tiempo de protrombina regresó a lo normal a pesar de la terapéutica continuada con salicilatos.

Algunos informes recientes comunican el efecto de los salicilatos en la agregación plaquetaria. Las plaquetas contribuyen a la hemostasia y la trombosis al interactuar con la colágena en el tejido conjuntivo y seguido con la agregación irreversible en presencia de adenosín difosfato (ADP) liberado de las

plaquetas. Informes contradictorios indican que los salicilatos inhiban ambas acciones, así como la liberación del ADP mismo. La aspirina produce tal efecto, pero los demás salicilatos no.

La aspirina bloquea también la agregación de plaquetas causada por la adrenalina y la liberación de serotonina. La relación posible entre la hemorragia gástrica causada por aspirina y el tratamiento de enfermedad tromboembólica generalmente coinciden.

Sobre Músculo liso y cardíaco.

Los salicilatos producen dilatación de la musculatura lisa. Aunque esto puede atribuirse a un efecto en el sistema nervioso central, se han implicado mecanismos periféricos en estudios recientes. La aspirina en dosis bajas antagoniza la contricción venosa y arterial inducida por la adrenalina, noradrenalina y serotonina en el antebrazo intacto del humano y otros mamíferos.

No se sabe que los salicilatos tengan efectos nocivos en el corazón a dosis terapéuticas. En grandes dosis, aún en aquellas que causan salicilismo, no producen efectos en el electroencefalograma (EKG) humano, si bien se encontraron pequeños incrementos en la tensión arterial y la presión del pulso.

Sobre Glándulas Suprarrenales.

Se cree que los salicilatos actúan mediante un efecto sobre la función hipofisopararrenal produciendo efectos terapéuticos en la inflamación y en la fiebre reumática debido a la liberación de corticosteroides.

Son evidentes ciertas semejanzas entre los salicilatos y la hidrocortizona. Ambas drogas reducen la temperatura elevada y la velocidad de sedimentación eritrocítica elevada; aumentan la excreción de ácido úrico; pueden causar retención de agua seguida por diuresis, además pueden elevar el nivel de glucosa sanguínea en estado de ayuno y pueden producir eosinopenia, se han sugerido varias explicaciones posibles. Los salicilatos y la cortizona pueden actuar en forma independiente por tener alguna vía común. Alternativamente, los salicilatos pueden tener una acción adrenocorticotropica, aunque esto también es muy rebatido. Los salicilatos pueden bloquear la destrucción de cortizona y así potenciar sus acciones. La sensibilidad tisular local a la cortizona también puede ser aumentada por los salicilatos.

Sobre la Piel

Los salicilatos producen irritación de la piel, principalmente con ácido salicílico libre y con salicilato de metilo. La aplicación tópica de ácido salicílico produce una indolora y lenta destrucción del epitelio. Suele utilizarse para quitar callos y verrugas, esto se debe a que tiene acción queratolítica.

Absorción y Metabolismo.

El ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino y casi completamente, hidrolizado en salicilato debido a una esterasa plasmática; aproximadamente en 90 minutos las concentraciones de ácido acetilsalicílico en el plasma son insignificantes debido a que toda la aspirina se ha convertido en salicilato. Los niveles de salicilato en el plasma no son una simple función de la dosis ingerida, debido a que

varias de las vías principales del metabolismo del fármaco (conversión a salicilurato y formación de glucorónidos) se llegan a saturar con dosis mayores. Por lo tanto, el tiempo requerido para excretar la mitad de una dosis grande de salicilato es mayor que la que se necesita para excretar la mitad de una dosis menor. La excreción renal del salicilato no metabolizado aumenta cuando la orina es alcalina y disminuye cuando la orina es ácida, acercándose a cero cuando el p^H es 5 ó menos.

Puesto que la concentración de salicilatos en el suero que se asocia con un efecto antiinflamatorio óptimo es bastante crítica, las dosis terapéuticas de salicilato deben determinarse para cada paciente en particular.

Toxicidad.

-Disminución de la agudeza auditiva y el tinnitus.

Son señales tempranas confiables de la toxicidad de los salicilatos en el adulto. En personas con oído normal, se presenta el tinnitus persistente solamente cuando las concentraciones de salicilato en la sangre son mayores de 20 mg/100 ml y esto se ha utilizado como una guía para individualizar la dosificación de la aspirina. Desgraciadamente aquellos pacientes de edad avanzada que tienen pérdida parcial de la audición no pueden percibir el tinnitus, mientras que los niños pueden no determinarlo. Tanto el tinnitus como la sordera se asocian con concentraciones altas de salicilatos y son rápidamente reversibles cuando se deja de administrar el fármaco.

-La intolerancia gástrica.

Se manifiesta en forma de molestia epigástrica, náusea, anorexia o vómitos; es común en pacientes que toman crónicamente dosis grandes de aspirina. El aumento de pérdida de sangre oculta en heces durante la administración de salicilatos está bien comprobada. Esto puede evitarse ó reducirse administrando la aspirina en una solución amortiguadora para neutralizar completamente la acidez del jugo gástrico.

Las reacciones alérgicas serias a la aspirina pueden manifestarse como asma, hipotensión y urticaria.

-Envenenamiento por salicilatos.

Debido a la forma tan sencilla de conseguirse y de administrarse, los salicilatos con frecuencia ocasionan intoxicaciones serias en los niños. Con el envenenamiento por salicilatos pueden ocurrir hiperventilación, acidosis severa, irritabilidad, psicosis, fiebre, coma y colapso cardiovascular que pueden complicarse con hemorragia gastrointestinal debido a la irritación gástrica local y actividades hipoprotrombinémicas antiplaquetarias de la aspirina. Para tratar el envenenamiento se necesitan medidas de sostén tales como el lavado gástrico, alcalinización e incremento de la diuresis.

Basis y Presentación.

Para el alivio del dolor leve, el ácido acetilsalicílico es efectivo en dosis de 0.3 a 0.9 gr. cada 3 a 4 horas. La fiebre puede bajar con dosis similares. Pero la terapia antiinflamatoria intensa, debe mantener concentraciones plasmáticas de 20 a 30 mg/100 ml en forma continua.

Las tabletas de aspirina con cubierta entérica pueden absorberse en forma incompleta, la preparación usual son tabletas de 100 mg. Además existen gran cantidad de preparados en donde se combina la aspirina con otros analgésicos como el propoxifeno, la codeína ó la fenacetina entre otros.

Al finalizar éste capítulo se mencionarán algunos de los principales productos comerciales hechos a base de ácido acetil salicílico, así como los hechos a base de los demás analgésicos que trataremos a continuación.

DERIVADOS DEL PARA - AMINOFENOL

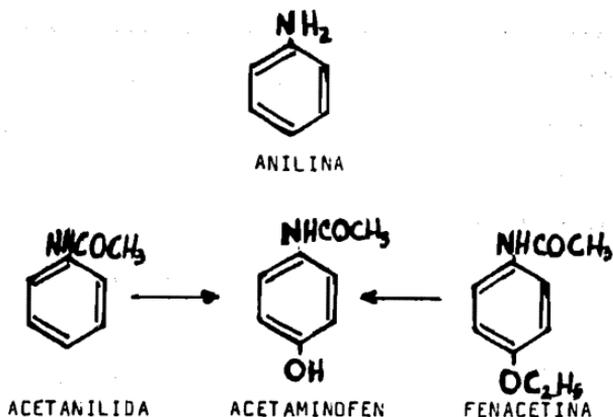
Como mencionamos en la clasificación de los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios, la acetanilida, la fenacetina y el acetaminofén, se conocen como derivados de para-aminofenol, aunque estrictamente la acetanilida no es derivado fenólico. La acetanilida fué introducida en la medicina en 1886 con el nombre de antifebra por Cahn y Hepp, quienes descubrieron accidentalmente su efecto antipirético.

Cuando se ensayó el para-aminofenol se observaron varios derivados químicos de él; el mas satisfactorio fué la fenacetina (acetofenetidina). Este compuesto y la acetanilida se han venido usando en clínica desde hace 75 años, aunque hoy en día han sido superados como analgésicos y antipiréticos por los salicilatos.

El acetaminofén (n-acetil-p-aminofenol) introducido en medicina por Von Mering en 1893, hoy en día ha vuelto a usarse grandemente. Este fármaco así como la fenacetina y la acetani-

lida en menor grado son componentes comunes de mezclas de analgésicos patentados y la mayor parte de envenenamientos por esta clase de fármacos resultan del uso indebido de éstos preparados. Química y relación Estructura-Actividad.

En las fórmulas estructurales, se vé la relación entre la anilina y los fármacos del grupo. El efecto antipirético de éstos compuestos reside en la estructura del amino benzeno, pero la anilina es demasiado tóxica para usarla en clínica.



La introducción de radicales en el OH⁻ del para-aminofenol y en el grupo amino de la anilina atenúa la toxicidad sin pérdida de la acción antipirética. Pero los mejores resultados se obtienen cuando se coloca un grupo alquilo en el OH⁻ (etilo de la fenacetina) ó se introduce un grupo ácido en el NH₂ de la anilina (acetilo de la acetanilida, fenacetina y acetaminofén,

Efectos farmacológicos.

Los dos principales efectos de la fenacetina, la acetilida y el acetaminofén para su uso terapéutico son la antipiré-
 risis y la analgesia en menor grado.

Antipiré-
 risis. La fenacetina y el acetaminofén obran en los cen-
 tros termorreguladores del sistema nervioso central, en indivi-
 duos con fiebre para que haya más disipación de calor por vaso-
 dilatación cutánea.

Analgesia. La acción central analgésica de éstos fármacos es se-
 mejante a lo que se describió para el ácido acetilsalicílico. -
 Ahora bien, cabe decir que los efectos analgésicos y antipiréti-
 cos de la fenacetina (f-4) se deben a su conversión en acetamino-
 fén.

El tipo de dolor que alivian es el de intensidad moderada en la cefalea, la dismenorrea, dolor dentario no intenso, así como afecciones musculares, articulares y de nervios periféricos. No alivian el dolor intenso ó el producido por espasmo de la musculatura lisa de una víscera hueca; Debido a esto creemos necesario recomendar al odontólogo que no abuse de éstos fármacos, puesto que la mayoría de las veces los pacientes que acuden a él son presas de fuertes dolores dentarios productos de pulpitis ó hiperemia, por lo cuál se indica laterapia con analgésicos más potentes que éstos.

El efecto analgésico termina en 3 a 4 horas. Se considera que que éstos fármacos carecen de efectos antiinflamatorios y antirreumáticos. Cuando se combinan con aspirina, la acción analgésica es solamente aditiva.

Se considera que en dosis terapéuticas aisladas ó repetidas, la fenacetina ó el acetaminofén no causan daño al sistema cardiovascular ni al respiratorio. El acetaminofén al igual que la vasopresina, acrecienta el transporte de agua en la vejiga urinaria de algunos animales (principalmente anfibios) y se ha empleado en pacientes con diabétes insípida con algún éxito.

Ninguno de éstos fármacos disminuye la concentración de protrombina, tampoco produce irritación, erosión y hemorragia gástrica como suele ocurrir con los salicilatos. Gracias a estas cualidades, vienen a ser los fármacos de elección para sustituir a la aspirina en lo que respecta a su acción antipirética, y nosotros consideramos que de no ser por esto, no habría razones suficientes para el uso de los derivados del para-aminofenol en la terapéutica medicamentosa.

Absorción, Distribución y Eliminación

La fenacetina y el acetaminofén se absorben rápidamente por vía oral.

La fenacetina alcanza concentraciones máximas en el plasma en 1 ó 2 horas y a las 5 horas casi todo el fármaco ha desaparecido del plasma. Un 99% del fármaco se elimina rápidamente para convertirse en acetaminofén.

El metabolito acetaminofén, se distribuye en varios tejidos en importantes concentraciones. Se excreta principalmente en forma conjugada como glucorónido; en la orina aparecen solamente huellas de fenacetina.

Después de la administración bucal de acetaminofén, las concentraciones plasmáticas alcanzarán su máximo rápidamente, -

generalmente en los 30 minutos siguientes. El tiempo necesario para que el fármaco alcance concentraciones máximas en el plasma, lo cual varía entre 15 y 90 minutos. Generalmente se produce algo de desacetilación para formar p-aminofenol que puede dar origen a toxicidad. El acetaminofén se obtiene en la orina principalmente en forma de glucorónido.

Con respecto a los tejidos en que se localiza el acetaminofén, se ha logrado determinar que desaparece con mayor rapidez del cerebro que la aspirina, dando probablemente una analgesia y una antipiréxis más breves que ésta.

Con respecto a su acción sobre aparatos y sistemas se ha visto que aparte del efecto depresor de la acetofenetidina sobre el SNC, una acción en la que no participa el acetaminofén, estas drogas no tienen efectos importantes en otros sistemas orgánicos con excepción de la sangre y el riñón; éstos efectos incluyen también los indeseables.

Toxicidad

-En la Sangre: La manifestación más frecuente de la toxicidad aguda de grandes dosis con la acetanilida, es la cianosis que se debe a la formación de un pigmento llamado metahemoglobina, a la alteración se le conoce con el nombre de Metahemoglobinemia.

La acetanilida es más activa que la fenacetina para inducir la formación de metahemoglobinemia. Los niveles de éste pigmento después de administrar 2 gr de fenacetina en el hombre alcanzan un máximo de 3.3% mientras que con acetanilida la misma dosis produce un 17.5% dentro de las 4 Hs siguientes a la ad

ministración.

Se encontro que el acetaminofén produce menos metahemoglobinemia en el hombre que una cantidad equivalente de fenacetina.

Ahora bien, en muchos casos de ingestión crónica del medicamento se sabe que ocurre una anemia hemolítica moderada. La deposición de hemosiderina y otros pigmentos formados con hierro en el bazo, el hígado y el riñón consecutivos a la fenacetina -- probablemente representan hemolisis de eritrocitos. La ausencia puede ser uno de los principales peligros de intoxicación de estos fármacos, la cuál no se debe a una disminución de la capacidad de portar oxígeno debido a la metahemoglobinemia. Por lo general la recuperación se logra sin más tratamiento que la suspensión del fármaco.

La anemia puede deberse a tres causas: 1) La vida media de los eritrocitos se reduce con sobredosis crónica. En este caso, la fenacetina es la más importante. 2) La anemia hemolítica puede deberse a una hipersensibilidad a los medicamentos. 3) La hipersensibilidad relacionada con una anomalía genética que afecta la actividad de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

-En el Riñón: Los daños en este órgano están asociados con el abuso de analgésicos, con lo que se incrementa la frecuencia de aparición de nefritis intersticial, lesión tubular y necrosis papilar renal. Este tipo de toxicidad ha sido denominada "nefritis por fenacetina"; esto debido a que la fenacetina lo cause con más frecuencia.

Además de lo anterior, las altas concentraciones de fe-

fenacetina inhiben la reabsorción de agua que obedece a vasodilatación en la vejiga insuficiente, en tanto que no sucede lo mismo con el acetaminofén. El trastorno puede ser un posible mecanismo productor de nefritis intersticial. En contraste el acetaminofén aumenta la reabsorción de agua y ha llegado a producir en el hombre un efecto antidiurético.

Ahora bien, solo rara vez ocurre reacción de idiosincrasia(1) a éstas drogas y pueden comprender erupciones cutáneas, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y probable agranulocitosis.

Dosis y Preparaciones.

Estos fármacos rara vez se utilizan en grandes dosis.-- Son los principales componentes de los preparados entre los principales de muchos remedios populares contra el dolor de cabeza y contra las molestias del resfriado común.

Con respecto a la fenacetina se vende aisladamente; lo más común es encontrarla en combinación con analgésicos narcóticos, esteroides, agentes presores y otros fármacos. En muchas presentaciones comerciales se ha sustituido por el acetaminofén, Fenacetina (acetofenetidina).-- Se administra por vía bucal en polvo, cápsulas ó tabletas. Es poco soluble. La dosis media para el adulto es de 0.3 gr y la dosis total diaria no debe pasar de 2.4 gramos. Las tabletas contienen 200 ó 300 mg del fármaco.

Acetaminofén.-- Es poco soluble en agua. Se administra por vía

(1) Idiosincrasia medicamentosa. Se refiere a la respuesta cualitativamente diferente a la que generalmente se propicia por el fármaco que se administra.

bucal en dosis de 0.3 a 0.6 gr cada 4 horas para adulto, la dosis diaria no debe exceder de 2.6 gr. La presentación contiene 0.3 y 0.6 gr del fármaco y pueden ser tabletas, jarabe, elixir y soluciones.

Acetanilida: Este ya no es un fármaco oficial, sin embargo en nuestro país aún se le encuentra en mezcla con otros analgésicos.

DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA.

Los fármacos pirazolónicos, son sin duda unos de los más utilizados en nuestro medio, pese a su peligrosidad. Esto se debe a varias causas; entre ellas la ignorancia, tanto de la persona que suele automedicarse y en ocasiones de los médicos que la prescriben. No es necesario hacer una exhaustiva investigación para saber que la gran mayoría de los Cirujanos Dentistas así como de los Médicos generales, prescriben de una manera indiscriminada éstos fármacos, pese a lo tóxico que resulta para el paciente.

En cerca de 100 recetas en que se prescriben analgésicos expedidas por Odontólogos mas del 80% recetaron algún pirazolónico, y en el total de ellas no se hacía ninguna recomendación al paciente. Esto quizá puede deberse además de la ignorancia que ya mencionábamos, a la gran publicidad y libre difusión y venta de éstos productos, así como un nulo control de las autoridades responsables, lo cuál con toda seguridad ha perjudicado más la salud de la gente en lugar de mejorarla; pero desde luego ha servido para enriquecer más a los laboratorios farmacéuticos, -- que además de todo son transnacionales.

Ahora bien el mayor deseo de los que escribimos éste - trabajo es que las personas que tengan acceso a él, sobre todo - estudiantes de Odontología y Medicina, comprendan el problema - que estamos planteando y profundicen mas su estudio en éste te- ma tan importante.

A continuación presentamos un estudio sobre los aspec - tos principales de los fármacos derivados de la pirazolona.

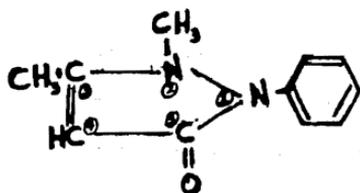
AMINOPIRINA Y ANTIPIRINA.

La antipirina fué introducida en la medicina en 1884. Po - cos años después un compuesto similar, la aminopirina fué sinte - tizado y empleado en clínica. Ambas sustancias se emplearon ori - ginalmente co antipiréticos, pero actualmente se prescriben -- más a menudo como analgésicos. Sus propiedades farmacológicas-- son similares a las de los salicilatos y producen efectos anal - gésicos y antipiréticos, pero son significativamente mas tóxicos. Esto cuenta principalmente para la aminopirina, la cuál puede - producir agranulocitosis(1) grave y muy a menudo mortal. Debido a ésto algunos han optado por reducir ó suspender el uso de al - gunos productos, principalmente la aminopirina que inclusive ya - no figura en la lista de fármacos: oficiales.

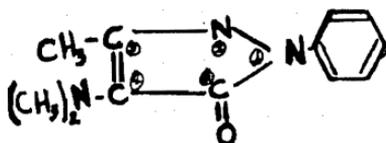
Química.

La antipirina y la aminopirina son derivados de la fe-- nil pirazolona. La aminopirina es el derivado 4- demetilamino - de la antipirina (ver f-2). Sus fórmulas estructurales son:

- (1). Inhibición de la médula osea con respecto a la producción de leucocitos de la serie granulocítica (neutrófilos, basó - filios y eosinófilos)



F-1 ANTIPIRINA



F-2 AMINOPIRINA

Los dos efectos generales de la aminopirina y la antipirina son analgesia y antipirésis. En éste aspecto se parecen a los salicilatos, la fenacetina y el acetaminofén. No tienen efectos uricosúricos importantes, pero sí tienen la propiedad de actuar como antiinflamatorios. En dosis iguales la aminopirina es más potente que la antipirina. La antipirina suele usarse en combinaciones con cafeína, fenacetina y acetaminofén, pero los efectos analgésicos son sólo aditivos.

Toxicología:

La antipirina a grandes dosis es capaz de alterar la hemoglobina, pero la aminopirina no. La aminopirina tiende a causar herpes labial y angioedema en los pacientes hipersensibles.

La aminopirina y sus congéneres, dipirona y fenilbutazona son los únicos de los analgésicos-antipiréticos que son bien conocidos como causantes del síndrome agranulocítico, quizá con excepción de la antipirina, y cabe decir que la base de éste trastorno no es una reacción de hipersensibilidad, también es importante subrayar que éste efecto no depende de la dosis. Se considera que cada administración de aminopirina produce un de-

scenso súbito de la cifra leucocitaria total, acompañado de escalofríos intensos, fiebre en espigas cefalea y dolor en músculos y articulaciones.

Debido a lo que se acaba de mencionar es importante tomar en cuenta que la administración de éstos fármacos trae consigo un peligro latente para la vida del paciente, se recomienda que en caso de prescribir éstos medicamentos se anexe un antibiótico como profiláctico, esto es importantísimo, y sin embargo son pocos los autores de farmacologías ó terapéuticas -- que lo recomiendan.

Preparaciones y Dosis

Antipirina(Fenazona). Es un polvo hidrosoluble. La dosis media para adultos es de 0.3 a 0.6 gr., y puede repetirse cada 4 hs.- Se prescribe en tabletas ó cápsulas.

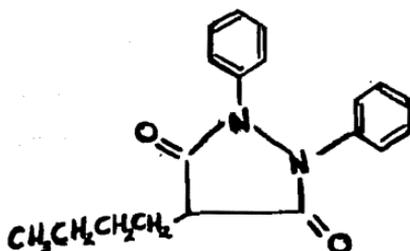
Aminopirina(Piramidón). Es un magnífico analgésico y antipirético, pero tiende a causar agranulocitosis y como ya mencionamos no es un fármaco oficial y su venta sin receta médica está prohibida en Estados Unidos de Norteamérica desde 1938, y al parecer hoy en día está completamente devaluada. Sin embargo en la mayoría de los países Latinoamericanos aún se utiliza y en grandes cantidades y sin receta médica; incluso en instituciones oficiales de éstos países se prescribe sin control alguno lo cual denota que los intereses económicos de los laboratorios importan más que la salud de los pueblos. También es importante mencionar que en los E.E.U.U. en caso de utilizarlos existe un reglamento federal que exige que los preparados de -

aminopirina y dipirona lleven una etiqueta con la advertencia- "Este fármaco puede causar agranulocitosis mortal."; desde luego en países latinoamericanos incluyendo el nuestro esto no sucede así.

FENILBUTAZONA.

Este fármaco congénere de la antipirina y laaminopirina, comenzó a usarse en 1949 para el tratamiento de la artritis reumatoide y trastornos semejantes. Su toxicidad impide usarla durante mucho tiempo.

Su fórmula estructural es la siguiente:



FENILBUTAZONA

Ligeros cambios de estructura química alteran profundamente las cualidades farmacológicas de la fenilbutazona, quizá, porque sus metabolitos son los que causan muchos de los efectos farmacológicos.

Propiedades Farmacológicas.

Reune efectos analgésicos y antipiréticos. Sin embargo, el efecto antipirético es menor que el que se obtiene con dosis equivalentes de antipirina y a causa de su toxicidad se recomienda no usarlo para este fin. En el hombre lafenilbutazona también tiene menor efecto que la aminopirina y aún menos que-

los salicilatos para aliviar el dolor de tipo noreumático. También podemos decir que sirve para el alivio del dolor de las enfermedades inflamatorias, por ejemplo, la artritis reumatoide que se puede localizar además de otros trastornos semejantes en la articulación temporo mandibular, también se pueden utilizar en casos de luxación ó subluxación de ésta misma articulación. La base del alivio se considera que es debida a la actividad antiinflamatoria del fármaco.

Efectos antiinflamatorios:

La fenilbutazona impide las reacciones inflamatorias y es semejante a los corticosteroides (ver el capítulo correspondiente) en su actividad. No se conoce el mecanismo del efecto antiinflamatorio. Se cree que el fármaco tiene efecto local semejante al de los salicilatos; probablemente actúa disminuyendo la permeabilidad capilar.

Efecto Uricosúrico:

Produce un efecto uricosúrico ligero, probablemente atribuíble a uno de sus metabolitos. Este efecto se debe a la disminución de la reabsorción de ácido úrico en los tubulos renales proximales, probablemente porque el fármaco compite con el ácido úrico por la resorción.

La administración de fenilbutazona produce retención importante de sodio y cloruro, lo cual causa disminución del volumen urinario y en ocasiones edema.

Al igual que los salicilatos, la fenilbutazona desacopla la fosforilación oxidativa e inhibe la biosíntesis de sulfatos-

de polisacáridos dependientes del ATP en los cartílagos, efecto que quizá guarda relación con la actividad antiinflamatoria.

Absorción, Destino y Eliminación.

La fenilbutazona se absorbe rápidamente y por completo en el tracto digestivo y alcanza concentraciones plasmáticas óptimas en dos horas. Es casi completamente metabolizada por el sistema microsomal hepático; su biotransformación en el hombre es lenta, su vida media es de unas 72 horas. La fenilbutazona se convierte en dos metabolitos, la oxifenbutazona y la hidroxifenilbutazona.

La Oxifenbutazona tiene las mismas actividades antiinflamatorias y de retención de sodio que la fenilbutazona, pero es algo más tóxica; es indudable que parte de los efectos farmacológicos y tóxicos de la sustancia madre se deben a éste metabolito; igual que la fenilbutazona se metaboliza lentamente.

Después de administrar la fenilbutazona, sólo se excretan indicios de la sustancia inalterada por la orina y más ó menos el 4% sale en forma de oxifenbutazona.

Usos Terapéuticos

La fenilbutazona y la oxifenbutazona se usan en casos de artritis reumatoide y trastornos semejantes, en casos de gota aguda y trastornos musculoesqueléticos, en espondilitis anquilosantes y osteoartritis.

Es importante aclarar que la fenilbutazona debe usarse en los trastornos ya mencionados, sólo cuando otros fármacos como los salicilatos no han dado resultado y después de determinar si las ventajas pueden ser mayores que los daños que puede-

causar el fármaco.

Efectos Tóxicos.

Aproximadamente en un 10 a 45% de los pacientes que se les administra el fármaco se observa alguna reacción indeseable y en un 10 al 15% es necesario suspender la medicación.

Algunos de los efectos pueden ser: náuseas, vómito, molestias epigástricas, erupción cutánea, diarrea, vértigos, hematuria y visión borrosa. Formas más graves de intoxicación son úlcera péptica con hemorragia ó perforación, reacciones de hipersensibilidad, estomatitis ulcerativa, hepatitis, nefritis, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia y principalmente agranulocitosis. Este fármaco está contraindicado en pacientes con hipertensión y disfunción cardíaca, renal ó hepática y en pacientes con antecedentes de Úlcera péptica.

Dosis y Preparados

FENILBUTAZONA (Butazolidina): Polvo blanco de sabor amargo, se vende en tabletas de 100 mg para administración por vía bucal. La dosis fluctúa entre 400 y 600 mg diarios, se recomienda tomar las con las comidas para evitar la irritación gástrica.

OXIFENBUTAZONA (Tanderil): Se expende en grageas de 100mg para adultos, la dosis usual es de 300 a 400 mg fraccionada en 3 porciones iguales, también después de las comidas.

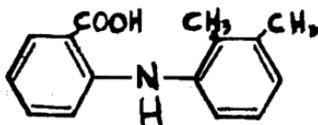
ACIDOS ORGANICOS

Dentro de éstos compuestos también muy utilizados, haremos mención de los más importantes debido a su uso en Odontología; éstos fármacos son el ácido mefenámico y la indometacina.

Acido Mefenámico.

El ácido mefenámico es un analgésico, antipirético y antiinflamatorio reciente, que aún se está investigando en los E.E.U.U. Tiene un derivado, el Ácido Flufenámico, cuyo uso en la terapéutica es aún más reciente.

La fórmula estructural del ácido mefenámico es la siguiente:



ACIDO MEFENAMICO

Se ha observado que en dosis extremadamente altas, se producen lesiones microscópicas en el tejido hepático y renal.

Absorción, Distribución y Eliminación.

El ácido mefenámico se absorbe lentamente por el aparato digestivo ó llega a concentraciones máximas en la sangre a las dos ó cuatro horas. Se une fuertemente a proteínas plasmáticas y se distribuye sin uniformidad en varios tejidos. En el humano el ácido mefenámico se metaboliza por oxidación, aunque el mecanismo no es bien conocido. En la mayoría de las especies animales ésta sustancia se excreta por la orina y através de la circulación enterohepática es secretada por la bilis. Parte se recupera por las heces.

No se han encontrado testimonios de que éste producto cause tolerancia o adicción.

Toxicidad.

Las reacciones adversas que más se han presentado al administrar este fármaco han sido: somnolencia, náusea y mareo, nerviosismo, malestar gastrointestinal y cefalalgia. En ocasiones puede haber diarrea causada por hemorragia gastrointestinal. En casos así el fármaco debe suspenderse; también se recomienda efectuar estudios hematopoyéticos, renales y hepáticos durante la administración prolongada de este fármaco.

Usos Terapéuticos.

El ácido mefenámico generalmente es usado en lugar de otros analgésicos no narcóticos y puede sustituir a la codeína en el dolor postextracción.

Dosis y Preparados.

Este medicamento se encuentra disponible para administración por vía bucal.

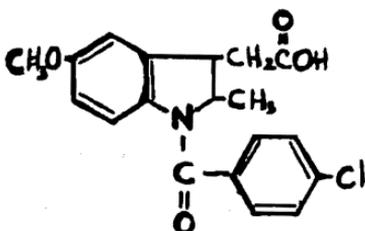
El ácido mefenámico (Ponstan), se encuentra disponible en cápsulas de 250 mg. La dosis usual es de 500 mg para impregnación, seguida de 250 mg como sostén cada 6 horas ó adecuado a las necesidades. Se recomienda no exceder la administración más de 14 días. Su uso en niños, mujeres embarazadas, pacientes asmáticos ó con afección renal, está contraindicado.

INDOMETACINA

Los compuestos del Indol han sido estudiados intensamente en virtud de sus efectos analgésicos y antiinflamatorios. El principal compuesto es la Indometacina. Sintetizada en 1963, fue introducida a la terapéutica para el tratamiento de la artritis

reumatoide y trastornos semejantes. Aunque eficaz, su toxicidad limita su empleo por largo tiempo.

Su fórmula estructural es:



INDOMETACINA

Propiedades Farmacológicas.

Sus principales efectos son antipiréticos, analgesia y alivio de la inflamación. El efecto antipirético es mayor que el de dosis equivalentes de aspirina y de acetaminofén. En los niños produce más rápida disminución de la fiebre que la aspirina y el efecto es más duradero. No se conoce el mecanismo antipirético, pero se piensa que es semejante al de la aspirina.

El efecto analgésico es evidente solo en aquellos estados patológicos en que el dolor acompaña a un estado inflamatorio. Una sola dosis de 50 mg es equivalente en eficacia analgésica a 600 mg de aspirina. Pocos efectos secundarios se han notado cuando el fármaco se administra por corto tiempo para el dolor agudo.

La indometacina produce potente efecto antiinflamatorio, se considera que este efecto es mayor que el de la hidrocortisona (ver corticosteroides) y de la aspirina.

La indometacina desacopla la fosforilación oxidativa en las mitocondrias del tejido cartilaginoso y del parénquima hepático.

tico, y su mecanismo de acción puede estar relacionado con éste efecto; además se considera que inhibe los movimientos de los -- leucocitos polimorfonucleares.

Absorción, Distribución y Eliminación.

Se absorbe rápidamente y en su totalidad por el tubo digestivo. El nivel máximo en plasma se alcanza al término de una a cuatro horas. Se une químicamente a las proteínas en cantidad que puede llegar al 90%. Sólo pequeñas cantidades entran al líquido cefalorraquídeo. La excreción urinaria es de aproximadamente el 50% en 48 horas y el resto se elimina por heces.

Usos Terapéuticos

La indometacina se emplea por sus efectos analgésico, antipirético y antiinflamatorio. No se recomienda su empleo como analgésico de dolores leves. El uso principal de este medicamento es el alivio de las enfermedades inflamatorias reumatoideas e inflamatorias no reumatoideas; alivia el dolor, reduce la tumefacción y la sensibilidad de las articulaciones. Se han atribuido a la indometacina buenos resultados en el tratamiento de la espondilitis anquilosantes y osteoartritis. Los ataques agudos de gota también responden a la indometacina, pero son preferibles la colquicina y la fenilbutazona.

Toxicidad

Los efectos secundarios de la indometacina restringen su empleo terapéutico continuado. Los trastornos y complicaciones gastrointestinales son: anorexia, náusea, dolor abdominal y úlcera péptica a veces con hemorragia y perforación. Se han re -

gistrado casos de pancreatitis aguda. Puede producirse diarrea a veces con lesiones ulcerosas del intestino.

En el SNC el efecto mas frecuente es la fuerte cefalal-gia frontal que sienten 25 a 50% de los pacientes que toman el fármaco por mucho tiempo. Son frecuentes los vahidos, vértigos y confusión mental.

Las reacciones de la hematopoyesis son neutropenia y ra-ra vez anemia aplásica.

La indometacina está contraindicada en mujeres embara-zadas, niños, pacientes con transtornos psiquiátricos, epilepsia, pa-cientes con enfermedad renal ó ulceras gástricas ó intestinales.

Preparados y Dosis

INDOMETACINA(Indocid). Polvo blanco, firmemente cristalizado, ca-sí insoluble en agua. Las cápsulas para administración bucal -- contienen 25 ó 50 mg. La dosis inicial es de 25 mg dos veces al día y se puede aumentar hasta un total de 100 mg al día dividi-dos en cuatro porciones. Las cápsulas deben tomarse con los ali-mentos ó inmediatamente después, a fin de aminorar las molestias gástricas.

Para finalizar éste capítulo mencionaremos los nombres co-merciales y las fórmulas de los productos mas usados y que con-tienen preparados solos o combinados de analgésicos-antipiréti-cos y antiinflamatorios de los grupos que aquí analizamos.

-ASPIRINA

ácido acetilsalicílico0.300gr

Laboratorios Bayer.

-DISPRINA

ácido acetisalicílico	0.300 gr
carbonato de calcio.....	0.090 gr
ácido cítrico	0.030 gr
excipiente c.b.p.	0.597 gr

Laboratorios Bigaux, S.A.

-DOLVIRAN (ver capítulo de analgésicos narcóticos)**-BUSCAPINA COMPOSITUM**

	ampoyetas	grageas
bromuro de n-butil hioscina.....	20 mg	10 mg
fenildimetilpirazolona-metilamino-		
metan-sulfonato sódico.....	2.5 gr	0.25 mg

Boehringer Ingelheim

-DINOPIRINA (tabletas)

dipirona	0.10 gr
fosfato de codeína.....	0.01 gr
aminopirina.....	0.30 gr
avacina.....	0.01 gr
clorhidrato de papaverina.....	0.05 gr

Laboratorios Gyne, S.A.

MAGNOPIROL SIEGFRIED

fenildimetilpirazolona metaminometaño-	ampoyetas	comprimidos
sulfonato de magnesio.....	2 gr	0.5 gr

Siegried S.A.

NEO - MELUBRINA

fenildimetilpirazolona metansulfonato	ampoyetas	comprimidos
de sodio.....	1 gr	0.5 gr
excipiente c.b.p.	2 mg	1 comprimido

Química Oechst de México, S.A.

-PRODOLINA

dientil-oxinazina metileno metilamino-sulfonato
de magnesio..... 2.150 gr

Laboratorios Promeco de México, S.A.

-RELEXAL COMPUESTO

metocarbamol 300 mg
ácido acetilsalicílico 250 mg
fenilbutazona 50 mg
dipirone 50 mg
gel hidróxido de aluminio 150 mg
excipiente c.b.p. 1 mg

-DARVON COMPUESTO(ver analgésicos narcóticos.

-TANDERIL (grageas)

oxifenilbutazona 100 mg

Laboratorios Geigy Mexicana, S.A. de C.V.

-TEMPRA(gotas)

acetaminofén 60 mg

Mead Johnson de México, S.A. de C.V.

-INDOCID(cápsulas)

Indometacina 25 mg

Merck Sharp y Dohme de México, S.A de C.V.

-PONSTAN(tabletas)

ácido mefenámico 250 mg

Parke Davis y Cía de México, S.A de C.V.

FARMACOLOGIA
ANTIMICROBIANA

FARMACOLOGIA ANTIMICROBIANA

La infección siempre se ha mantenido en un plano de prima importancia, es por eso que la terapia antifecciosa se ha venido empleando desde tiempos muy antiguos. Existen documentos que narran sobre la historia médica y que hacen mención de gran cantidad de sustancias con actividad antifecciosa; así podemos mencionar el uso de unguentos a base de azufre, arsénico y de resinas aromáticas, los cuales eran empleados para tratar enfermedades de piel y mucosas.

Pero la verdadera batalla encaminada a desentrañar el e nigma de las infecciones principia en el siglo XV, y las susten cidad de que se dispone para hacer frente a los microbios son los hipocloritos, la tintura de yodo, nitrato de plata, permanganato de potasio y permanganato de hidrógeno principalmente. Estas sustan cias, podríamos decir, señalan la época de los antisépticos. Dando inicio a ésta época de batalla antimicrobiana científicos como -- Pasteur, Lister, Koch, LaBarreque, Pearson y Burns, que con su partici cipación logran controlar un sínfn de enfermedades. Sin embargo -- los principios mas sobresalientes de la efectividad antimicrobia na en las infecciones, les dió Paul Erlich quién puntualizó la im portancia de la quimioterapia planeada como el la llamaba, es de cicir, seleccionar sustancias que destruyen a los gérmenes patóge nos en forma selectiva y sin producir efectos tóxicos significati vos en el organismo humano.

Siguiendo el criterio de Erlich, continúan las investiga cio

ciones sobre la búsqueda de sustancias dotadas de actividad antimicrobiana, llegando a encontrar nuevos agentes como el prontosil, descubierto por Domagk en 1934, sustancia que dió lugar al descubrimiento de las sulfonamidas. En ese mismo año Hettche utilizando un extracto bacteriano de *Bacillus pyocyaneus* ó *Pseudomonas aeruginosa* destruye al *Bacillus anthracis* y al *Staphylococcus aureus*. Esto le valió a Hettche ser el primero en descubrir la antibioterapia. Mas sin embargo, el término antibiótico fué propuesto por primera vez por Waksman en 1945, seis meses después de haber descubierto la estreptomicina.

Aunque la acción antibiótica de determinados microorganismos era ya conocido mucho tiempo atrás, fué el descubrimiento de Waksman lo que motivó a rebuscar entre los mismos microorganismos actividad antimicrobiana, iniciándose así la "época de los antibióticos".

ANTIBIOTERAPIA.

¿Que es un antibiótico?, el significado de esta palabra era ya conocido por Vuillemin en 1889 el cual usaba la expresión antibiosis para designar "La lucha entre los seres vivos por la supervivencia". Ward también utilizó esta palabra al referirse al antagonismo microbiano, mas como dijimos anteriormente fué Waksman, el descubridor de la estreptomicina quién propuso el término antibiótico al referirse a las sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraídas de sustancias de estructuras vivientes. Un término mas reciente es propuesto por un grupo de médicos en un congre-

so que se llevó a cabo en Oxford, definiendo el término antibiótico como todas aquellas sustancias que se oponen a la vida ó al crecimiento de los microorganismos y que son producidos por los mismos microorganismos ó por mohos. Aunque actualmente la tendencia es denominarlos antimicrobianos ó antibacterianos, todavía se acepta la designación de antibióticos.

Lo importante de la era antibiótica es la lucha sin cuartel a la que se enfrentaron los científicos contra los tenaces microbios invasores del cuerpo humano y precursores de múltiples infecciones.

Abriendo la nómina de eminentes científicos que dieron batalla a los microbios mencionaremos a Louis Pasteur, quién con ayuda del microscopio lanza la consigna de "buscar a los microbios", le siguen Joubert su colaborador, Koch y Wiechnikov que con su paciencia lograron vencer muchas enfermedades; Adolfo Cantani, Victor Babes, Karl Garré, Rudolf Emmerich, Fleming con su gran descubrimiento en 1928, comprobando las propiedades del moho del hongo *penicillium notatum*.

Sin menospreciar a investigadores anteriores a Fleming,-- presentaremos un cuadro de ~~él~~ o los investigadores que participaron en el descubrimiento de algunos antimicrobianos mas sobresalientes, así como el año de su descubrimiento.

AÑO	INVESTIGADOR(ES)	ANTIMICROBIANO
1928	Alexander Fleming	<i>Penicillium notatum</i>
1930-1941	Florey, Chain, Dann y Heatley	<i>Penicillium notatum</i> (experimentando y aplicándolo clínicamente)

AÑO	INVESTIGADOR(ES)	ANTIMICROBIO
1939	Oxford (1)	Griseofulvina
1943	Columbia (2)	Bacitracina
1944	Waksman	Estreptomina
1945	Brotzu	Cefalosporina
1947	Burkholder	Cloramfenicol
1948	Dugar	Clortetraciclina
1949	Waksman y Leche-Valier	Neomicina
1950	Koyama	Polimixina
1951	Bartz y Finley	Viomicina
1951	Brown y Hasen	Nistatina
1952	McGuire	Eritromicina
1953	Hata	Leucomicina
1954	Sabin	Oleandomicina
1956	Vandeputte	Abfotericina B
1957	Hamao-Umezawa	Kanamicina
1959	Marvin, J. Westein	Gentamicina
1962	Dutcher	Lincomicina
1963	Kaufman	Idoxuridina
1966	Maggi	Rifampicina
1969	Sherard	Clofazimina

De 1970 hasta la fecha podemos decir que se ha trabajado en buscar derivados de los antimicrobianos conocidos con el propósito de aumentar sus efectos terapéuticos y disminuir los efectos tóxicos.

Clasificación de los Antimicrobianos.

Para que el Odontólogo pueda utilizarlos con seguridad y eficiencia éstos antimicrobianos es necesario que tenga un adecuado conocimiento del mecanismo de acción de los antimicrobianos.

(1) y (2). Se refiere a la Universidad en donde fueron descubiertos.

Estos los podemos clasificar de acuerdo al ente biológico sobre el que actúan, de acuerdo a su espectro antimicrobiano, de acuerdo a la actividad que tengan sobre el desarrollo bacteriano y de acuerdo a su mecanismo y sitio de acción.

Es ésta última clasificación a la que daremos mayor importancia, ya que es sin duda la que con su conocimiento nos puede indicar la terapia antimicrobiana mas fácil y sencilla. Aunque en la descripción de los antimicrobianos se hará mención a las demás clasificaciones.

I. Clasificación de antimicrobianos de acuerdo al ente biológico sobre el que actúa:

- 1) Antibacterianos
- 2) Antimicóticos
- 3) Antineoplásicos
- 4) Antivirales

II. Clasificación de acuerdo a la constitución química:

- 1) Penicilinas
- 2) Cefalosporinas
- 3) Tetraciclinas
- 4) Cloromicetinas
- 5) Aminoglucósidos
- 6) Polipeptidos
- 7) Macrólidos
- 8) Lincomicinas
- 9) Rifamicinas
- 10) Nitrofuranos
- 11) Poliénicos

III. Clasificación de acuerdo a la acción en contra del desarrollo bacteriano:

- 1) Bacteriostáticos (cuando solamente impiden el crecimiento de -

los microorganismos).

2) Bactericidas (Cuando acaban con el crecimiento de los microorganismos.

IV. Clasificación de acuerdo al espectro antimicrobiano.

1) Espectro reducido, cuando tiene acción contra microorganismos Gram positivos solamente.

2) Espectro intermedio, cuando sólo tienen acción contra algunos microorganismos Gram positivos y algunos Gram negativos.

3) Espectro amplio, cuando la acción afecta la mayor parte de los microorganismos Gram positivos y Gram negativos, siendo eficaces también contra algunos virus y hongos.

V. Clasificación de acuerdo a su mecanismo y sitio de acción.

1) Interfieren la función y en la estructura de la pared celular:

Penicilinas

Cefalosporinas

Bacitracina

Vancomicina

Cicloserina

Ristocetina

2) Interfieren en la función de la membrana celular:

Polimixina

Colimicina

Anfotericina B

Nistatina

Tirotricina

Capreomicina

3) Interfieren en una correcta síntesis de proteínas:

Aminoglucósidos

Tetraciclinas

Cloramfenicol

Macrólidos

Lincomicina

4) Interfieren en la producción de ácidos nucleicos:

Sulfonamidas

Rifampicinas

Griseofulvina

Acido nalidixico

Acido oxolínico

Novobiocina

Mecanismos de Framacorresistencia Bacteriana.

Los antimicrobianos son medicamentos que se prescriben con demasiada frecuencia. Su uso sin indicaciones formales y el empleo indiscriminado de éstos medicamentos tan valiosos, induce a la aparición de organismos resistentes dentro de las poblaciones bacterianas. El grado de resistencia de dichas cepas tienen relación directa con la intensidad de uso del antimicrobiano y es evidente que el Odontólogo directa e indirectamente contribuye a determinar el patrón de resistencia. Ahora bien, para que esto no suceda será su deber realizar un estudio mas profundo y una vigilancia mas estrecha sobre la enfermedad que se va a tratar, así como el antimicrobiano que va a prescribir; esto determinará si la enfermedad amerita ser tratada con antimicrobianos, prescribir el fármaco mas activo y menos peligroso, utilización de la vía de administración y dosificación mas adecuada, terapia de sostén durante el tiempo indicado y descubrimiento oportuno de efectos indeseables de los antimicrobianos.

Los microorganismos pueden generar resistencia de diversas formas y es sin duda alguna el ADN bacteriano el que determina la capacidad de resistencia de una bacteria. Este ADN puede --

conferir resistencia a un nivel cromosómico y extracromosómico.

La resistencia mediada por el ADN cromosómico puede resultar de una mutación al azar, es decir, un proceso espontáneo de una bacteria que tiene capacidad de resistencia dentro de una población susceptible a un antimicrobiano; la frecuencia de esta mutación se considera baja y casi siempre determina la resistencia a un sólo agente antimicrobiano. Otro aspecto de la resistencia por mutación es la resistencia cruzada y es considerada de importancia clínica ya que se puede presentar con alguna frecuencia. Un ejemplo sería cuando una infección bacteriana no ceda al tratamiento de un agente antibiótico y tampoco pueda ser eliminada por un agente similar al primero, con respecto a su mecanismo de acción y a su estructura química.

Otro tipo de resistencia además de la mutación, es la resistencia extracromosómica, que viene siendo el recambio de material genético entre células bacterianas aún filogenéticamente muy distintas lo cual involucra la resistencia a varios antibióticos de diferentes grupos químicos.

Este descubrimiento parece ser el que explique la mayor parte de las resistencias bacterianas y por esta razón ser el tipo de resistencia de mayor preocupación clínica.

Los mecanismos empleados para la resistencia extracromosómica son: Conjugación y Transducción.

Conjugación. También conocida como transferencia sexual. Descrita como la transmisión de material genético dependiente del contacto de dos células en el cuál una célula actúa como donadora y otra -

como receptor del material genético. Para que se lleve a cabo este mecanismo es necesario que una de las dos células posea el factor de fertilidad (factor F), también llamado episoma F. Este tipo de episoma está separado del material genético el cuál viene siendo extracromosómico y es capaz de multiplicarse independientemente. Dicho episoma confiere a la célula que la posee la capacidad de formar una estructura anatómica especial llamado hilo que viene siendo una especie de puente citoplasmático el cual permite que se una a otra célula y por consiguiente transferirle material genético y con ello la probabilidad de que la célula receptora forme células hijas con características de donador, que puede también transferir tanto parte del cromosoma bacteriano como genes de farmaco resistencia denominados factores de resistencia (factor R), la transferencia de este factor puede ocurrir entre bacterias de diversos géneros, tanto Gram positivos como Gram negativos.

Transducción. Consiste en un proceso de transmisión genética de un microorganismo a otro mediante un virus particular, los bacteriófagos, los cuáles pueden infectar determinadas células bacterianas.

Cuando un bacteriófago encuentra una bacteria, se fija a ella con su extremidad caudal e inyecta en su interior el material genético propio. La célula infectada inicia así la producción de ADN fágico y la reconstrucción de nuevos bacteriófagos completos que terminan por destruir la célula hospedaria. Existe un tipo particular de bacteriófago que no producen necesariamente

la destrucción celular sino que puede permanecer en la bacteria-hospedaria integrándose con el genoma bacteriano. Este tipo de bacteriófago los denominan moderados. Cuando el ADN de un fago moderado se integra al cromosoma bacteriano y pierde temporalmente la capacidad de duplicarse, resultando recíproco se le denomina prófago. En ésta forma el prófago puede posteriormente reproducirse en forma similar al fago virulento y los nuevos fagos pueden contener fragmentos del material genético bacteriano y así transportar pasivamente algunas características hereditarias de una bacteria a otra, junto con los genes de resistencia de uno ó mas antibióticos.

Las bacterias hospedarias de éste tipo de fagos moderados se denominan plasmidos. La antibióticorresistencia es muy frecuente en estafilococos, que generalmente son portadores de plasmidos-depositarios de genes que rigen la producción de enzimas que confieren la resistencia a la droga, como la penicilinas, así también como estafilococos plasmidos portadores de determinantes genéticos de la resistencia contra tetraciclinas y eritromicina.

Los plasmidos así como los factores R son elementos extracromosómicos con capacidad de autoduplicarse en relación al ciclo productivo de la bacteria y su estructura molecular induce a suponer que es de tipo nucleoproteico.

Cualquiera que sea la frecuencia de la transferencia de la resistencia es importantes volver a señalar que la expansión epidémica de las bacterias resistentes se realiza sobre todo por la constante presión de los antibióticos. Por tanto, la prudencia en la selección y empleo de los antibióticos puede reducir la resistencia bacteriana.

PENICILINAS.

Las penicilinas son de los antimicrobianos mas importantes que se conocen y de mas alto valor terapeutico y sin duda alguna el agente antimicrobiano mas usado para el tratamiento de las infecciones a pesar del descubrimiento de nuevos antimicrobianos.

Como las penicilinas son el antimicrobiano de eleccion de un gran grupo de microorganismos infectantes de cavidad bucal, el análisis que elaboraremos sobre éstos fármacos será mas completo.

El efecto antibacteriano de las penicilinas se observó -- por primera vez en 1929 a partir de un hongo llamado *penicillium-notatum*, hongo que en 1824 habia sido aislado y estudiado por Link pero fué Fleming quien identificó al hongo como *penicillium* y observó que el cambio en que crecía dicho hongo tenia propiedades antimicrobianas para coccidígenos y para el grupo diftérico de bacilos y fué el mismo Fleming quien dió el nombre de Penicilina a los filtrados activos del caldo, sugiriendo su uso como antiséptico en heridas infectadas. Posteriormente en 1939 Florey y colaboradores trabajaron en la biosíntesis y extracción de la penicilina y describieron algunas de sus propiedades químicas, estudiando también su espectro antibacteriano, potencia y toxicidad en animales infectados por microorganismos sensibles sobre todo del tipo Gram positivos; después se realizaron estudios clínicos en el hombre, llevándose a cabo ensayos en la Universidad de Yale y clínica Mayo de E.E.U.U. en 1942.

En 1943 se descubrió el efecto de la penicilina contra la sífilis, en 1945 se introduce la penicilina G ó bencilpenicilina en forma de sal sódica y potásica. El aumento de la demanda de esta maravilla de antibiótico obligó a los investigadores a buscar nuevos métodos y ensayos con el fin de aumentar la producción y disminuir su costo; esta búsqueda determinó el descubrimiento del penicillium chrisogenum, variedad de hongo capaz de producir mayor cantidad de penicilina que el penicillium notatum, dicha cepa chrisogenum es de la que se derivan actualmente todas las penicilinas.

Posteriores estudios lograron que la penicilina tuviera avances significativos dentro de la quimioterapia en particular y de la terapéutica medicamentosa en general, aspectos que le valieron a la penicilina ser uno de los antibacterianos capaces de producir acciones antifecciosas con máxima efectividad y con mínimos efectos colaterales en el huésped.

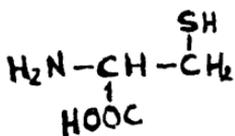
Estructura química básica de las penicilinas naturales y semisintéticas de mayor uso Odontológico.

La penicilina y sus derivados pertenecen al grupo de los antibióticos cuya estructura química deriva de dos aminoácidos que son la L-cisteína y la D-valina, de dicha unión de estos dos aminoácidos se forma el ácido 6-amino penicilánico (6APA), el cual constituye la estructura básica del núcleo de las penicilinas.

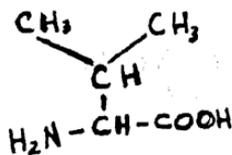
El 6-APA se forma por la fusión de dos estructuras cíclicas que son el anillo beta lactámico y el anillo tiosolidólico.

En 1959, Loghill y colaboradores descubrieron que el anillo beta lactámico era susceptible a la acción de una enzima que

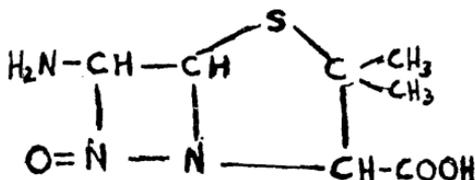
es la Beta-Lactamasa ó Penicilinasas y a la actividad del jugo gástrico. Dicha enzima igual que el jugo gástrico hidroliza al 6-APA en ácido peniciloico, compuesto inactivo.



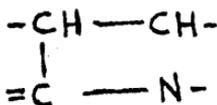
L-CISTEINA



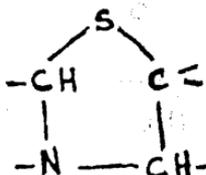
D-VALINA



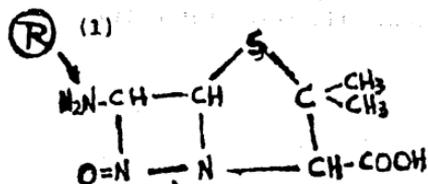
ACIDO 6-AMINOPENICILANICO (6-APA)



ANILLO BETA-LACTAMICO

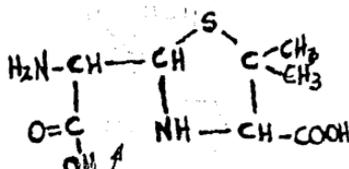


ANILLO TIOGLICOLICO



6-APA

Sitio de acción
de la penicilinasas.



Ac. Peniciloico

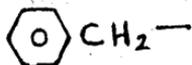
(1)

(1). Radical donde se hacen los cambios de las penicilinas.

(R)

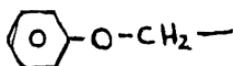
NOMBRE QUIMICO

NOMBRE GENERICO



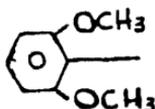
Bencilpenicilina

Penicilina G



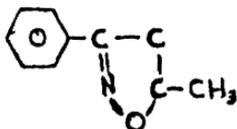
Fenoximetilpenicilina

Penicilina V



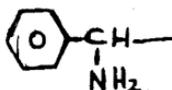
Dimetoxifenilpenicilina

Meticilina



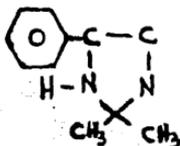
3-fenil, 5 metil 4 isoxazol penicilina

Oxacilina



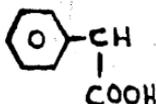
D-alfa aminobencil penicilina

Ampicilina



4-fenil, 1-imidazolindinil 3-3-dimetilpenicilina

Metacilina



Alfa carboxibencil penicilina

Cerbencilina

Clasificación de las Penicilinas.

Para un mejor estudio las clasificaremos en penicilinas naturales y penicilinas semisintéticas (cuadro A).

Penicilinas Naturales:

Penicilina G:

sódica

potásica

cristalina

procaínica

benzatlínica

Penicilinas Semisintéticas

1.- Congéneres de la penicilina G:

a) Fenoximetilpenicilina (penicilina V)

b) Dimetoxifenilpenicilina (meticilina)

2.- Isoxazolilpenicilinas (1):

a) Oxacilina

b) Dicloxacilina

3.- Amplio espectro

a) Ampicilina

b) Netacilina

c) Amoxicilina

d) Metampicilina

e) Pivampicilina

f) Bacampicilina

g) Epicilina

h) Carbencilina

Mecanismo de Acción

La penicilina actúa inhibiendo la síntesis de los mupopé

- (1). Son las únicas penicilinas capaces de resistir la acción de la enzima Beta-Lactamasa.

tidos que se requieren para la formación de la pared celular, produciendo la muerte de la bacteria por lisis ya que no es capaz de soportar los cambios osmóticos del medio por ausencia de la pared celular.

La acción de la penicilina sobre los microorganismos fué usada por Park, quien logró separar de un cultivo de estafilococos - tratados con penicilina, tres compuestos que contienen uridina en su estructura química, dos de dichos compuestos contenían un azúcar aminado que era ácido murámico; el tercer compuesto era un mucopéptido formado por ácido glutámico, lisina y alanina (llamado nucleótido de Park).

La pared celular de gran variedad de microorganismos está constituida por ácido n-acetilmurámico, n-acetilglucosamida, glicina, glutamina, lisina y alanina; éstos tres últimos compuestos de la pared celular y el nucleótido de Park guardan gran similitud, hecho que logró determinar al nucleótido de Park como precursor directo de la pared celular ya que se acumulaba en los microorganismos porque la penicilina había inhibido la formación de la pared.

Actividad Antimicrobiana, Distribución, Metabolismo y Excreción.

En forma general las penicilinas actúan en todos aquellos microorganismos que requieren ácido n-acetilmurámico para la síntesis de su pared celular, sin embargo, hay algunas cepas de microorganismos que requieren de ácido n-acetilmurámico y que no son susceptibles a la penicilina; esto se debe en parte a que éstos microorganismos poseen una enzima que es la beta-lactamasa, la cual inactiva a la penicilina.

La mayor parte de las penicilinas son mucho más activas --
 contra las bacterias Gram positivas que contra las Gram negati --
 vas. Las concentraciones sanguíneas mínimas inhibitorias para bac --
 terias Gram positivas susceptibles están entre 0.002 a 1.5 micro --
 gramos por mililitro, mientras que para las bacterias Gram negati --
 vas susceptibles se requieren de 10 a 100 veces más. Entre los mi --
 croorganismos que presentar sensibilidad a las penicilinas, tene --
 mos: bacterias Gram positivas como estreptococos piógenos del gru --
 po A, B, C y G, estreptococos viridiana, estreptococos anaerobios, en --
 terococos, diplococos, estafilococos(1), bacilos anthracis, clostri --
 dium tetani(2), corynobacterium diftérico. De los Gram negativos --
 sensibles, tenemos: neisseria meningitidis, neisseria gonorrhoeae(3),
 salmonella(4), shigella(5), escherichia coli(6), proteus mirabilis --
 (7), hemophilus influenzae, fusobacterium. Entre las espiroquetas --
 sensibles, tenemos al treponema palidum, borrelia, treponema parte --
 nue, borrelia menor y leptospira. De los actinomicetos en la actua --
 lidad sólo es sensible el actynoisrael.

De todos estos microorganismos algunos presentan mayor ó --
 menor sensibilidad, lo que determinará el aumentar ó disminuir la
 dosis para una terapia eficaz y evitar también el que puedan pre --
 sentar resistencia a este antibiótico. Por esta razón se hará una
 selección detallada de penicilinas que posean efectos más selcti --
 vos lo que dará por resultado el mejor manejo de éste producto.

Distribución. Las penicilinas se distribuyen bien por todo el orga --

(1), (6). Actualmente solo son sensibles del 5 al 15%

(2), (3), (4), (5), (7). Deben de realizarse pruebas de sensibilidad,
 dado que el desarrollo de resistencia puede
 constituir una dificultad.

nismo, variando su concentración en los distintos fluidos y tejidos corporales por lo que se llegan a encontrar concentraciones más altas en cavidad peritoneal, plasma y riñón; se encuentran concentraciones significativas en hígado, bilis, piel, saliva, semen e intestino; concentraciones bajas en cavidad ocular, pleura, articulaciones, cerebro, músculo cardíaco, páncreas y bazo.

Las penicilinas no penetran a la barrera meníngea cuando éstas se encuentran normales aún en dosis demasiado altas, sin embargo cuando las meninges se encuentran inflamadas pueden penetrar con menor dificultad, probablemente debido a la vasodilatación y al aumento del flujo cerebral, pero no es recomendable para lograr una terapéutica efectiva en procesos infecciosos meníngeos.

Las penicilinas aparecen en concentraciones significativas en la circulación fetal y en el líquido amniótico cuando se administran en mujeres durante el trabajo de parto como profilácticos. También en heridas penetran en concentraciones terapéuticas, solo que en absesos, debido al pH del mismo dificulta un poco su penetración.

Todas las penicilinas se unen a las proteínas plasmáticas las naturales desde un 25 a un 65%, mientras que para las semisintéticas se ha comprobado que la unión es mayor en un 20% siendo la albúmina la principal proteína de unión.

Metabolismo. La mayor parte de las penicilinas no es metabolizada y se excreta en forma activa (1), sin embargo cantidades pequeñas son

(1). Este fenómeno dió motivo a que en crisis de escasez de la penicilina volviera a utilizarse la penicilina una vez eliminada por el enfermo.

regredadas y su mecanismo de acción se desconoce, aunque se han encontrado glucorónidos del compuesto en orina, hecho que confirma que la mínima parte de la penicilina administrada es metabolizada por conjugación con ácidos glucorónicos.

Excreción. Aproximadamente el 50 - 80 % de las penicilinas aplicadas parenteralmente aparecen en orina durante los primeros 60 minutos después de la aplicación, esta excreción es menor cuando existen alteraciones renales ó inmadurez del riñón, por lo que se prolonga el tiempo en que la concentración sanguínea es alta, esto generalmente sucede en prematuros y lactantes, pero en niños cuya función renal está bien desarrollada, la excreción de la penicilina llega a ser mas rápida que en adultos. La eliminación renal sucede aproximadamente en un 90% por secreción tubular y un 5 a 10% por filtración glomerular; la capacidad de eliminación glomerular se encuentra al rededor de 3 000 000 de unidades(1.8 gr) por 60 minutos.

La excreción renal de las penicilinas es retardada en presencia de ácidos orgánicos como el probenecid(1), debido a que esta sustancia disminuye su secreción tubular ; también dificultan su eliminación en pacientes con trastornos renales y en insuficiencia hepática a lo que en éstos casos se llega a retardar su excreción total de 18 a 30 hs., y se recomienda que al usar la penicilina en alteraciones renales, aumentar el periodo de dosificación por vez, 10 a 15 hs. Cuando existen problemas renales, la eliminación biliar llega a ser significativa, aumentando de un 20 a -

(1). Esta sustancia, antes de la aparición de la procaína y la benzatína se administraba junto con la penicilina cristalina para prolongar la presencia de concentraciones terapéuticas en el organismo.

30% aunque en personas con alto grado de actividad hepática este porcentaje se llega a igualar sin alteraciones del riñón.

La eliminación biliar principalmente se ha reportado cuando se recurre a aplicar la penicilina por vía intramuscular y toda la parte excretada por bilis se encuentra inactivada.

También son excretadas pequeñas cantidades de penicilinas por saliva y por leche en madres durante la lactancia.

Resistencia. La base principal de la resistencia bacteriana es la producción de la penicilinas; actualmente gran variedad de estafilococos tienen la propiedad de elaborar esta enzima, mas sin embargo, hay bacterias que no producen esta enzima y por la exposición prolongada de este antibiótico llegan a presentar resistencia, pero se desconoce su mecanismo, aunque avances microbiológicos han establecido que la adquisición de la resistencia son mutaciones raras que aparecen en forma independiente en presencia del antibiótico. Esta resistencia es cada vez mayor, pues bacterias como el estreptococo viridians ó neumococos que anteriormente eran inhibidos "in vitro" por concentraciones de 0.06 unidades por mililitro de penicilina G y aún menos, actualmente un gran porcentaje de estas cepas crecen en concentraciones de 1 a 3 U/ml.

Es importante recordar que la aparición de cepas resistentes puede prevenirse prescribiendo este valioso antibiótico sólo cuando está indicado y en dosificaciones adecuadas.

Toxicidad. Aunque los efectos tóxicos de la penicilina son raros, las reacciones de hipersensibilidad son el problema mas grave que se presenta durante el tratamiento con este antibacteriano. Se ha

visto que estas reacciones son mayores con la aplicación de penicilinas semisintéticas que con las naturales y cuando son aplicadas en forma tópica estas reacciones aumentan.

La hipersensibilidad a las penicilinas, son reacciones alérgicas que pueden ser de tres tipos: dermatitis por contacto, enfermedad del suero y reacciones inmediatas ó anafilácticas.

Las dermatitis por contacto han resultado del manejo repetido ó de la aplicación tópica, y llega a haber leves eritemas acompañados de pruritos. La enfermedad del suero es una reacción tardía que puede ocurrir de 1 a 14 días después de la administración de penicilinas y ésta reacción se manifiesta con fiebre, urticaria con eritema, suele haber prurito, conjuntivitis, linfadenopatías, artritis y náuseas; se dice que han ocurrido en 5 de cada 1000 pacientes tratados.

Las reacciones inmediatas se manifiestan con shock anafiláctico y ocurren con una frecuencia de 5 por cada 10 000 pacientes tratados. Estas reacciones se han presentado con menor frecuencia en niños que en adultos. Un investigador llamado Biermand reportó que en el estado de Illinois, de 100 000 pacientes menores de 19 años tratados con penicilina G hubo sólo una reacción anafiláctica.

Las reacciones son más frecuentes con las aplicaciones bucales que parenterales, pero resultan más severas las que se producen por la administración parenteral.

Para determinar el grado de hipersensibilidad de los pacientes a la penicilina no es recomendable efectuar pruebas subcutáneas, pues pequeñas cantidades aplicadas por ésta vía han pro-

vorando reacciones alérgicas severas, mas sin embargo se ha logrado a realizar con éxito pruebas exógenas como la de hemoaglutinación y la prueba con bencilpeniciloil policilina (P.H.).

Para tratar las reacciones alérgicas tanto la dermatitis por contacto como la de enfermedad de suero, basta con la administración de antihistamínicos como la difenhidramina y la clorfeniramina, así como la suspensión inmediata del antibiótico. La hidrocortisona(1), en conjunto con noradrenalina(2) sólo se deben administrar cuando existen reacciones anafilácticas. Siendo también de gran ayuda los medios físicos inmediatos proporcionados al paciente.

Usos, Dosis y vías de administración de los principales penicilinas naturales y semisintéticas en la práctica Odontológica.

Penicilinas naturales: Este tipo de penicilinas son consideradas acidolábiles, debido a que son inactivadas rápidamente en el pH del estómago por lo que solo se recomienda la administración IV y sólo en casos de bacteremia ó septicemia, se recurre a la administración IV.

La penicilina G alcanza niveles sanguíneos rápidamente a lo que después de su administración encontramos valores máximos terapéuticos a los 15 y 30 minutos, éstos niveles disminuyen en la siguiente forma para las diferentes penicilinas naturales:

Penicilina G cristalina, se encuentran apenas huellas detectables a las tres ó cuatro horas de su administración y concentraciones terapéuticas hasta los dos y media horas.

- (1). Existe mucha discusión por parte de los terapeutas en determinar su utilidad en éstos tipos de reacciones.
- (2). Medicamento de gran ayuda en el espasmo bronquial provocado por la anafilaxia.

Penicilina G Procaínica. Se encuentran huellas detectables hasta las 36 a 48 horas después de su administración y concentraciones terapéuticas hasta las 22 horas.

Penicilina G Benzatínica(1). Se encuentran huellas detectables hasta los 7 a 12 días después de su administración y concentraciones terapéuticas hasta los 5 a 7 días.

La penicilina G tiene un amplio uso en Odontología pues se ha considerado como antibiótico de primera elección en infecciones estomatológicas producidas por cocos Gram positivos así como espirilos. También tiene gran uso en la prevención de infecciones post-operatorio como en exodoncia, así como en las infecciones agudas y en tratamientos endodónticos.

Cuando hay localización de infecciones previas a una intervención quirúrgica es de gran utilidad, en el tratamiento de infecciones de la pulpa dental, absesos alveolo-dentales, pericoronitis, osteítis, sinusitis y celulitis.

En las infecciones de gingivoestomatitis producidas por fusospiroquetas. Es de segunda elección en absesos periodontales agudos, y su uso se le limita en las gingivitis ulcero-necróticas.

La penicilina G en combinación con la bacitracina y el caprilato sódico se ha utilizado con éxito en canales radiculares en el tratamiento endodóntico del diente.

Dosis. La penicilina G procaínica se utiliza de 50 000 hasta

- (1). Este compuesto se le denomina de acción prolongada, aunque se le debería llamar de liberación prolongada, puesto que lo que hacen es liberar penicilina G lentamente del área de inyección. Solo se deben aplicar por vía IM.

200 000 unidades dependiendo de la severidad de la infección, -- por kilogramo de peso y por día, fraccionada en tres aplicaciones por vía IM.

Penicilinas Semisintéticas. El descubrimiento de las penicilinas semisintéticas ha traído como consecuencia propiedades bastante importantes como : estabilidad en medio ácido, mayor amplitud de espectro, actividad contra microorganismos resistentes, mayor absorción bucal y velocidad de excreción lenta. Los congéneres de la penicilina G como la Fenoximetilpenicilina, se absorbe bien por vía oral y puede presentar niveles hemáticos más altos que la penicilina G. Estos niveles hemáticos son más favorables cuando se administran entre las comidas, ya que el vaciamiento gástrico retarda su absorción; los niveles hemáticos más altos se observan a la hora después de su administración oral; las recomendaciones para su uso son las mismas que para la penicilina G y cuando se desea administrar penicilina por vía bucal

Este antibiótico al igual que la penicilina G, es inactivado por la Beta-lactamasa y su dosis recomendada es de 50 a -- 100 mg/kg y por día, fraccionada en cuatro tomas. Se presenta en tabletas de 150, 250, y 500 mg.

Dimetoxifenilpenicilina. Este producto es inestable en medio ácido y su actividad es inferior a la de la penicilina G, por lo que su indicación más importante es en infecciones severas por estafilococos resistentes. Este antibiótico no debe mezclarse con otros, ni tampoco en combinación con dextrosa u otro tipo de solución ya que pierde su potencia, tiene muy poco uso odontológico

lógico ya que se prefiere utilizar los derivados del isoxazol. Penicilinas derivadas del Isoxazol. Estos compuestos combinan su resistencia a la penicilinas con su resistencia en medio ácido y pueden administrarse tanto por vía bucal como por vía intramuscular; cuando se aplican por vía bucal, se absorben rápidamente del tracto gastrointestinal y alcanzan niveles hemáticos terapéuticos en una hora, después de la ingestión de una dosis oral de 1 gramo la concentración plasmática disminuye rápidamente hasta menos de 1 microgramo después de 4 horas. Los niveles sanguíneos se favorecen cuando se administran con el estómago vacío. Su uso únicamente está indicado en infecciones producidas por estafilococos resistentes a la penicilina; como en la osteomielitis producida por estafilococo aureus. Las dosis recomendadas por vía oral para éstos productos son de 50 a 100-mg/kg de peso y por día, repartidos en cuatro tomas y por vía IM, se recomiendan 100 mg/kg y por día, repartidos en dos tomas. Las formas farmacéuticas vienen en cápsulas de 125 y 250 mg y de -- 125 y 250 mg en 3 ml para vía intramuscular.

Penicilinas de amplio espectro. El prototipo de estas penicilinas es la Ampicilina ya que de ésta se derivan la gran mayoría de las penicilinas de amplio espectro.

La ampicilina es estable en medio ácido, pero no es resistente a la actividad de la Beta-Lactamasa, su absorción bucal no es muy recomendada ya que una dosis oral de .5 mg produce niveles plasmáticos de aproximadamente 3 microgramos por mililitro, concentración muy por abajo de las concentraciones mínimas

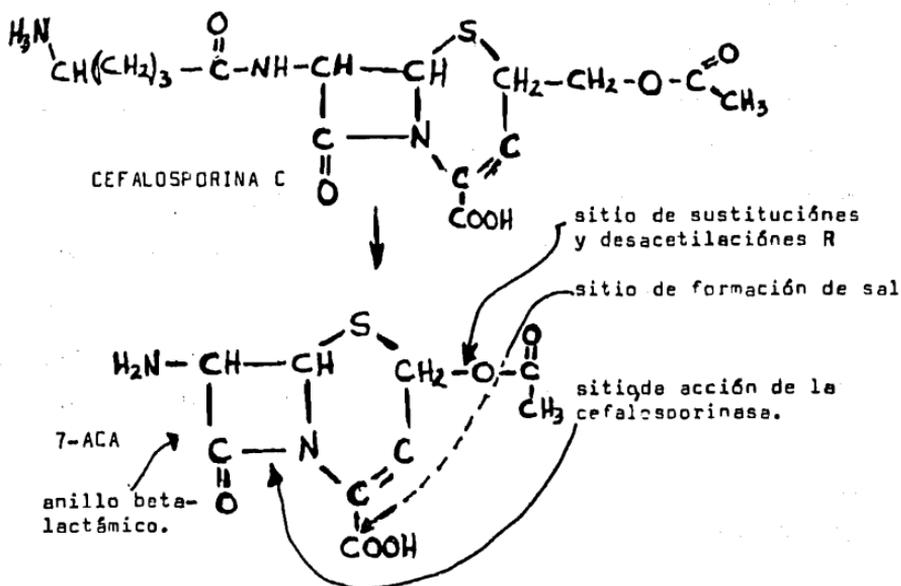
inhibitorias para la gran variedad de microorganismos susceptibles a este agente y de aquí estriba que las dosis orales presentan porcentajes elevados de resistencia de gran variedad de cepas.

La ampicilina es de primera elección contra microorganismos Gram positivos como *haemophilus influenzae* y microorganismos Gram negativos como *Salmonella* y *Shigella* y *E.Coli*. Los grupos de *proteus* y *pseudomona* han presentado siempre resistencia a la acción de éste antibiótico, por lo que aquí se justifica el uso de la Carbencilina y Epiicilina solamente. La ampicilina ha tenido gran uso actualmente en procesos infecciosos severos de cavidad bucal, como la enfermedad de Vincent. La dosis recomendada para éste producto por vía bucal es de 200 mg por kilogramo de peso y por día, fraccionada en cuatro tomas y por vía intramuscular es de 100 mg/kg de peso y por día, fraccionada en dos aplicaciones. Las formas farmacéuticas de éstos productos para administración bucal son cápsulas de 250 y 500 mg y en forma de suspensión en concentración de 125 y 250 mg/5 ml. Para administración parenteral existen frascos ampolla de 0.125, 0.250 - 0.500 y 1 gramo.

CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas se obtuvieron a partir de un hongo de actividad antibiótica denominado cephalosporium acremonium - descubierta por un científico italiano llamado Brontzu en 1948. Después de este descubrimiento y duros años de trabajo encabezados por un científico llamando Abraham y Burton lograron aislar un antibiótico llamado Cefalosporina N. Posteriores estudios de éstos mismos investigadores, se logró aislar la Cefalosporina C, compuesto del cual se derivan las demás cefalosporinas.

En lo esencial las cefalosporinas están compuestas de un núcleo semejante al de la penicilina; dos series laterales, una de ácido acetyl y otra de ácido amino adffico, éstos dos compuestos de la molecula forman una unidad llamada ácido 7-amino-cefalosporánico(7-ACA)



Clasificación.

La clasificación de las cefalosporinas que son derivadas de la cefalosporina C, se elaboró de acuerdo a su vía de administración, así podemos determinar que éstos pueden ser:

Inyectables:

Cefalotina(1)

Cefaloridina

Cefazolina

Cefepirina

Bucales:

Cefaloglicina

Cefalexina

Cefacetile

Bucales e Inyectables:

Cefradina

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción probablemente sea similar al de las penicilinas, es decir, inhibe la unión cruzada del D-alanil en la formación de la pared de la célula bacteriana.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

Todas las cefalosporinas cuando se administran por vía bucal no son destruidas por el ácido gástrico, pero la absorción de los denominados inyectables es muy deficiente por eso se prefiere aplicar éstos antibióticos parenteralmente; sin embargo, las cefalosporinas bucales son bastante estables en un medio ácido y su absorción es rápida y completa.

(1). Esta cefalosporina se excreta rápidamente.

Las cefalosporinas se difunden ó se distribuyen extensamente en todos los fluidos y tejidos orgánicos, siendo los niveles más altos de distribución en riñón, alcanzando éstos niveles urinarios valores desde 800 a 3000 microgramos por mililitro. El líquido cefalorraquídeo conserva niveles muy bajos y sólo en casos de inflamación meníngea llega a alcanzar niveles poco significativos que no son eficaces para tratar infecciones localizadas en ésta area. Los niveles sanguíneos en el feto generalmente llegan al 20% de los maternos; el hígado en activa función biliar llega a alcanzar concentraciones muy significativas.

La unión a proteínas del plasma sucede entre un 20 a 80 por ciento siendo menor ésta unión en la cefradina y cefaloglicina (10 a 20%).

El metabolismo de las cefalosporinas sucede en el hígado, aproximadamente en un 10 a 30% y se lleva a cabo por O-desacetilación.

La excreción de las cefalosporinas llega a suceder en un 60 a 90% sin cambio, siendo principalmente por secreción tubular.

En insuficiencia renal, la vida media en el suero se prolonga hasta 4 horas con respecto a su vida media normal.

Usos y terapéutica Odontológica de los principales compuestos derivados de las cefalosporinas.

Cefalosporinas inyectables:

Cefalotina. Este antibiótico fué el primero en ser utilizado ampliamente, como se absorbe muy poco en el tracto digestivo se prefiere administrarla en forma parenteral, pero debido al dolor

fuerte que acompaña a aplicación intramuscular es recomendable administrarlo por vía endovenosa. El espectro antibacteriano de este antimicrobiano es muy semejante al de la penicilina G y debido a su rápida excreción se hace necesario dar dosis repetidas con intervalos de cuatro a seis horas y se prefiere usarlas en pacientes con infecciones graves, sobre todo en aquellas producidas por neumococos, estreptococos anaeróbicos. Su dosificación se recomienda de 2 a 16 gr diarios por vía IV.

Cefaloridina, Cefazolina y Cefapirina. Estos antibióticos poseen un espectro similar a la cefalotina pero poseer mayor actividad contra especies de enterobacterias y estreptococos hemolíticos. Tienen la ventaja de ser menos dolorosas en el sitio de aplicación intramuscular. Su eliminación llega a suceder de 6 a 8 horas máximo.

Al igual que las penicilinas llegan a tener gran actividad en infecciones de la pulpa dental y absesos agudos periodontales.

Clasificación y vías de administración.

La dosis usual recomendada es de 0.5 a 1 gr en este tipo de cefalosporinas cada 6 horas y no debe exceder de ésta dosis. La vía de administración que se recomienda es la IM.

Cefalosporinas Bucales.

Cefaloglicina, Cefaloxina y Cefacetile. Son cefalosporinas menos potentes que las anteriores. Después de la administración bucal se absorben rápidamente en un 80 a 90% en el tracto gastrointestinal con excepción de la cefaloglicina que tiene una ab

sorción lenta e incompleta de aproximadamente un 30%.

Los usos Odontológicos que podemos darle a estos fármacos son en infecciones bucales causadas por organismos sensibles a las penicilinas, siendo mas eficaces en los absesos alveolo-dentales, pericoronitis y osteitis, con excepción de la cefaloglicina que se prefiere unicamente para tratar infecciones del tracto urinario debido a la buena eliminación renal del fármaco libre.

La dosis y vía de administración de estos fármacos se recomienda por vía bucal en cápsulas de 250 mg cuatro veces al día durante diez días.

Cefalosporinas bucales e inyectables:

Cefradina(1). Química y terapéuticamente es similar a la cefalexina, pero se ha encontrado mayor potencia contra enterococos.

En las infecciones bucales ha tenido gran importancia en osteomielitis producida por estafilococo aureus ya que éste producto ha resultado ser resistente a la acción de la penicilinas.

Reacciones adversas en general de las Cefalosporinas.

Las reacciones adversas pueden presentarse en todas las cefalosporinas pero algunos miembros del grupo en particular,-- tienen la tendencia a producir lesiones específicas, por ejemplo el daño renal con la cefalotina es mayor que con la cefaloridina, quizá sea debido al amplio uso de la cefalotina.

(1). Producto actualmente en estudio activo.

El daño renal producido por las cefalosporinas se produce por administraciones prolongadas en aquellos pacientes cuya función renal esté reducida, pero dosis elevadas pueden ser altamente nefrotóxicas, incluso en aquellos pacientes con riñones aparentemente normales. Este daño renal consiste en necrosis tubular proximal aguda. Otros efectos colaterales raros son, neutropenia y agranulocitosis.

Se ha observado en pacientes con tratamiento prolongado de éste antibiótico han presentado resultados positivos en la prueba directa de Coombs.

La reacción de hipersensibilidad alérgica se presenta en forma similar a las producidas por la penicilina, aunque en los E.E.U.U. se han registrado un 3 a 7% de reacciones anafilácticas en todos los pacientes tratados con éstos fármacos.

Resistencia.

Al igual que las penicilinas, las cefalosporinas como comparten el anillo Beta-Lactámico en su estructura química -- pueden también formarse compuestos biológicamente inactivos y en el caso de la enzima que inactiva a las cefalosporinas se le ha denominado Cefalosporinasa, pero no se ha aclarado si ésta es diferente a la Penicilinasa, o sea la misma enzima con el mismo sustrato para éstos dos productos tan similares.

Se ha estudiado que la enzima Beta-Lactamasa de cepas de estafilococos aureus llegan a inactivar a las cefalosporinas pero en forma tan lenta que éstas cepas resultan inhibidas aumentando un poco la dosis.

AMINOGLUCOSIDOS.

Los aminoglucósidos son una variedad de antimicrobianos que se obtiene a partir de cepas de estreptomyces y que poseen en común características químicas, actividad antimicrobiana, cinética de absorción y efectos indeseables.

El primer antimicrobiano aminoglucósido descubierto fue la estreptomomicina y la dihidroestreptomomicina; la primera de ellas aislada de una cepa de estreptomyces griseus y la segunda del estreptomyces imidus, los cuales fueron descubiertos en 1944 por Waksman, Cinco años mas tarde este mismo investigador en colaboración con Lechevalier lograron aislar la neomicina a partir del estreptomyces fradiae. En 1951 Bartz y Finlay descubrieron la Viomicina; en 1957 un investigador japonés llamado Umezawa, descubre la Kanamicina a partir del estreptomyces kanamiceticus. En 1959 los investigadores Marvin, Westein, descubren la Gentamicina a partir de la micromonospora purpurea y en 1961 se descubre la Paramomicina. De 1970 a la fecha se le adjudican a este grupo de antimicrobianos la Aminocidina, la Framicetina, Tobramicina y la Espectinomomicina. Estos antimicrobianos con excepción de la Gentamicina no tienen mucho uso en la terapéutica odontológica, por lo que desarrollaremos sólo los aspectos mas sobresalientes.

Mecanismo de Acción.

Los aminoglucósidos en general poseen la actividad de inhibir la síntesis de proteínas de las bacterias, uniéndose a una proteína de la unidad 30 S de los ribosomas, causando con e-

llo una lectura errónea en el mensaje del RNA mensajero, dando-- como resultado que la síntesis de proteínas no se lleve a cabo en forma normal.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

Este grupo de antimicrobianos no son absorbidos significativamente en el tracto gastrointestinal por lo que ejercen algunos efectos antibacterianos en la luz intestinal, hecho que determina el uso de alguno de éstos antimicrobianos como la neomicina, la paramomicina, en infecciones afectantes de la luz intestinal.

Los aminoglucósidos se distribuyen ampliamente en los líquidos y tejidos corporales pero no penetran en un grado importante al Sistema Nervioso Central ó a la articulación al menos que exista inflamación de éstas regiones. Se le atribuyen concentraciones excesivas en el riñón. Lo correspondiente a la unión a proteínas plasmáticas sucede desde un 30% en caso de la gentamicina y la kanamicina y hasta un 80% en el resto de los compuestos de éste grupo. Aproximadamente de un 20 a un 30% de éstos antimicrobianos son degradados por vías desconocidas, el resto se excreta sin cambio por filtración glomerular y aproximadamente un 10% por excreción biliar.

Usos Clínicos.

Aunque éstos productos salieron al mercado para ser usados en infecciones producidas por bacterias resistentes a la penicilina con fines de publicidad de consumo, se prefiere su uso principalmente en bacterias Gram negativas y gran parte de ellos

posen efectos selectivos sobre bacterias que a continuación ~~se~~ listaremos:

Estreptomina: Sólo se justifica para usarla en infecciones -- producidas por el bacilo tuberculoso y otras infecciones microbianas como por ejemplo la peste.

Kanamicina: Este es de segunda elección en la tuberculosis y es específica para combatir infecciones producidas por *e. coli* y *klebsiella*.

Neomicina: Muy rara vez se administra por vía I.V. debido a su alta toxicidad renal, aunque ha tenido resultados óptimos en infecciones producidas por *proteus* y *pseudomona* que han presentado resistencia a los demás antibióticos específicos. Aplicada ~~ú~~nicamente es bien tolerada y rara vez produce manifestaciones alérgicas. Por la escasa absorción gastrointestinal se utiliza para la esterilización pre y postoperatoria del intestino.

Paramomicina: Sólo se presenta en forma bucal no absorbible en infecciones gastrointestinales debidas a *shigella*, *salmonella* y algunas cepas patógenas de *e. coli* responden bien al tratamiento con este antibiótico. Es importante hacer notar que al darse por vía bucal no produce una sobreinfección de patógenos intestinales como sucede con la gran mayoría de los antibióticos que se dan por vía bucal para combatir infecciones de la l.2 intestinal.

Viomicina: Aunque algunos autores consideran a éste producto -- dentro de los antimicrobianos polipéptidos debido a que comparte todas las características de los aminoglucósidos se estudia-

dentro de éste grupo. Es recomendable usarla solamente en el tratamiento de la tuberculosis renal, así como la tuberculosis pulmonar secundaria.

Aminocidina: Considerando su pequeña absorción para el aparato digestivo y su acción sobre la entamoeba histolítica, resulta -- ser muy eficaz en la amibiasis intestinal aguda ó crónica; actualmente es recomendada para las estafilococcias que no responden a los demás antibióticos específicos.

Tobramicina: Aunque es activa "in vitro" contra muchos microorganismos Gram positivos y negativos está indicada sólo para el tratamiento de la gonorrea en pacientes cuyos gonococos fueron resistentes a los medicamentos de elección.

Actualmente se han elaborado otros productos aminoglucósidos derivados de la kanamicina como el sulfato de kanamicina y el amicasín (BBKB), productos que han demostrado ser bastante eficaces en algunas cepas de proteus y pseudomona serratis y cepas de bacilos Gram negativos como e.coli y shigella.

Gentamicina: Se le atribuye a éste aminoglucósido ser un inhibidor específico en la incorporación del aminoácido fenilalanina a las proteínas. Es activo contra una amplia variedad de bacteria patógenas Gram positivas y negativas así como proteus y pseudomona aeruginosa. El hecho que sea el único producto que se justifique usarlo en la clínica odontológica se debe a que sus niveles de concentración hemática son óptimos y normalmente mayores que el resto de los aminoglucósidos antes mencionados; con una inyección de 1 mg/kg se espera un nivel de concentración

hemática de aproximadamente 4 microgramos por mililitro. Concentración suficiente para ejercer un efecto bactericida a los organismos susceptibles. Pese a que la gentamicina comparte los mismos efectos tóxicos con los demás aminoglucósidos debe de ser el único aminoglucósido al que se recurre para utilizarlo en la terapéutica odontológica y puede ser considerado útil para el tratamiento de las siguientes infecciones bucales:

Infecciones de hueso en las que está involucrado el estafilococo aureus, infecciones agudas de los tejidos blandos e incluso periodontitis.

Las dosis de la gentamicina para infecciones bucales en adultos y niños con función renal normal es de 3 mg/kg y por día en aplicaciones de cada 8 horas por vía intramuscular. Como la vida media de la gentamicina en el plasma posee una correlación estrecha con la depuración de creatinina, éste producto se debe de manejar con precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. Se debe de evitar también usarla junto con diuréticos u otras drogas que sean nefrotóxicas y neurotóxicas. Bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria pueden ocurrir especialmente si se administran a pacientes que estén bajo tratamiento con agentes bloqueadores neuromusculares.

Toxicidad.

En general los aminoglucósidos comparten la mayoría de los efectos tóxicos siendo medicamentos potencialmente ototóxicos y nefrotóxicos, éstos efectos se manifiestan en el aparato auditivo produciendo sordera total ó parcial aunque es menos --

frecuente en los jóvenes con buen funcionamiento renal. La pérdida de la audición puede ir precedida de mareos o zumbidos de oídos lo cual permite detener la lesión si se suspende la droga inmediatamente.

La manifestación de alteración renal se observa en el 10% de los casos, y los síntomas iniciales son, albuminuria, cilindruria y aumento del nitrógeno de la urea en la sangre. Las dosis mayores y sobre todo prolongadas causan focos de necrosis, edematización turbia y desprendimiento del epitelio de los túbulos contorneados.

Las reacciones cutáneas en caso de hipersensibilidad son raras aunque en ocasiones aparecen urticaria, fiebre, dolor de cabeza, parestesias y eosinofilia.

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son una familia de antibióticos que después de 25 años de su descubrimiento vienen añadiendo nuevos elementos, es decir la gran mayoría de los compuestos actuales fueron elaborados de 5 años a la fecha.

La primera tetraciclina descubierta fue en 1950 a partir de una colonia de *Streptomyces aureofaciens* y se le denominó aureomicina; un año después le siguió la oxitetraciclina que se obtuvo a partir del *Streptomyces rimosus*. De éstos dos compuestos se derivan las tetraciclinas existentes, su grupo químico difiere solamente en la presencia de un átomo cloro en una y un grupo oxidrilo en otra y por ésta razón reciben los nombres de oxitetraciclina y por lo tanto a la aureomicina se le denomina clortetraciclina.

En 1953 se aisló la tetraciclina que se obtuvo a partir de la clortetraciclina. Las posteriores tetraciclinas encontradas fueron a partir de la clortetraciclina con excepción de la metaciclina y la doxicilina elaboradas a partir de la oxitetraciclina.

Mecanismo de acción.

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas uniéndose a la subunidad ribosomal 30 S, también se dice que puede evitar el enlace del amino acil - TRNA al MRNA.

Clasificación de las tetraciclinas.

Las tetraciclinas las podemos clasificar de acuerdo a la vía de administración, así podemos decir que las tetraciclinas se dividen en:

Tetraciclinas de administración bucal y parenteral:

Clortetraciclina

Oxitetraciclina

Tetraciclina

Tetraciclinas de administración bucal:

Demetilclortetraciclina

Demeclociclina

Metaciclina

Doxiciclina

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

En general las tetraciclinas se absorben incompletamente e irregularmente después de la administración oral.

Aunque éstos compuestos no son destruidos por el ácido gástrico, la absorción se ve alterada por la presencia de alimentos, sales de calcio, magnesio y leche. La metaciclina y doxiciclina poseen un patrón diferente de absorción los cuales son favorecidos con un aumento en la velocidad de absorción.

La distribución es bastante amplia en líquidos y tejidos del organismo y las concentraciones sanguíneas que pueden obtenerse son similares alcanzando niveles séricos máximos de 2 a 4 horas. El hígado y los huesos llegan a alcanzar niveles altos de concentraciones, así también como el intestino; en cambio el líquido cefalorraquídeo llega a concentrar mínimos niveles de tetraciclinas a menos que las meninges se encuentren inflamadas, pero aún así éstas llegan a alcanzar de un 10 al 15% de los niveles séricos. Las tetraciclinas poseen un volumen de distribución mayor que el del agua total del organismo. La unión a proteínas plasmáticas parte desde un 27 a 47% siendo mayor ésta unión sobre la minociclina y-

la metaciclina que van de un 70 a 90%.

El metabolismo de las tetraciclinas es desconocido pues - del 5 al 20% de estas se excretan modificadas; al considerar que - el hígado alcanza concentraciones 10 veces mayores que el plasma - se puede considerar que ésta acumulación es peligrosa si se dan - dosis repetidas por más de 10 días.

La eliminación sucede principalmente por orina, quizá por - filtración glomerular, también ésta excreción se lleva a cabo por - eliminación biliar, pero la mayoría de las sustancias son reabsorbi - das en intestino dando por resultado que entren en el círculo en - terohepático.

Usos clínicos.

Si se comparan los efectos indeseables de las tetraciclina - nas con respecto a sus usos, podemos considerar que el remedio pue - de ser peor que la enfermedad que se quiere curar, aunque no hay - que olvidar que las tetraciclinas contribuyeron grandemente en la - lucha contra los microbios, pero en la actualidad éstos fármacos - pueden ser sustituidos por otros en el tratamiento de las infecci^ó - nes.

Podría justificarse el uso de las tetraciclinas sólo en - infecciones producidas por rickettsias ya que resultan sumamente - eficaces para eliminar éstos microorganismos como por ejemplo en - el tratamiento de la fiebre manchada de las montañas rocosas, el - tifo y la fiebre Q. También resultan altamente eficaces en zonas - de necrosis acompañadas de infecciones por gérmenes sensibles a - éste antibiótico como por ejemplo en estafilococcias y gingivitis - ulceronecrosante aguda, ésta actividad quizá sea debida a su volu -

men de distribución sobre los tejidos.

Toxicidad

Los efectos mas frecuentes se deben a la irritación directa en el tracto gastrointestinal y alteración de la flora microbiana dando por resultado nauseas, vómitos y diarreas, esto sucede generalmente a los seis días de iniciado el tratamiento. Cuando se dan tratamientos a base de troscos para disolverse en la boca y usarlos en infecciones bucofaríngeas, el tercer día de esta administración da por resultado transtornos graves de candidiasis bucal y aún administrados por otra vía suelen resultar también -- transtornos bucales y vaginales producidos por cándida.

Como las tetraciclinas se combinan con metales bivalentes de los cuáles el calcio es el que se presenta en mayor cantidad -- causan depósitos en dientes de reciente formación produciendo en éstos cambios de color, displasia del esmalte, deformidad o inhibición del crecimiento. Se ha comprobado que los dientes manchados ó hipoplásicos producidos por el efecto de las tetraciclinas tienen mayor propensión a degeneración por caries que los dientes normales; también se han hecho estudios que indican que éstos efectos indeseables sobre los dientes pueden observarse en la dentición permanente. La hipoplasia del esmalte probablemente pueda ser debida a la interferencia con los a lo lastos presecretorios y secretorios. También se puede presentar decoloración amarillenta, parda ó gris y picadura de las uñas a cualquier edad cuando se administran las tetraciclinas. Este factor propicia que las micosis a nivel de uñas y piel sean de intensidad más severa, ya que no e-

jeran efecto inhibitorio sobre ninguna clase de hongos.

Por otro lado las tetraciclinas pueden producir deterioro en el funcionamiento hepático, como necrosis hepática y depresión de la función, este efecto se presenta especialmente cuando se dan las tetraciclinas parenteralmente. También pueden causar pérdida de peso y un balance negativo de nitrógeno que puede ser debido a una depresión directa de la síntesis de proteínas en el huésped.

El tiempo de coagulación sanguínea resulta prolongado bajo la administración de las tetraciclinas y éste efecto se ha establecido por acción directa sobre la síntesis de protrombina y también por la depresión de la flora bacteriana del colon ó bien al quelar el calcio en el suero y/o interferir con las lipoproteínas plasmáticas.

Sobre la función renal las tetraciclinas pueden producir diabétes insípida nefrogénica, acidosis tubular renal y otras formas de lesión renal como necrosis tubular.

Las lesiones dérmicas como de fotosensibilidad y sobre todo irritación local son muy frecuentes cuando se usan estos productos especialmente con la demecloxiciclina.

Para evitar algunos de los efectos indeseables de las tetraciclinas se han hecho grandes estudios aunque algunos han resultado negativos, otros han tenido éxito. Así se han ideado métodos como el de añadir a las cápsulas de tetraciclinas como fosfato de sodio, ácido cítrico ó metafosfato de sodio dando como resultado aumento en la absorción; también se le agrega a las tetraciclinas de uso parenteral amortiguadores a base de lactosa para evi

tar daño renal de concentración.

Cabe hacer mención que el uso de las tetraciclinas es muy favorecido en la práctica dental pero se recomienda no recurrir a éstas salvo en casos de necrosis de tejidos blandos buceles producidas por infecciones sensibles a éste antibiótico.

Dosis. Sólo se mencionarán las dosificaciones de las tetraciclinas mejor toleradas:

- Oxitetraciclina: 500 mg c/6horas por vía oral y 100mg c/8 hs por vía IM.
- Doxiciclina: 100 mg c/12 hs por vía oral.
- Minociclina: 100 mg c/12 hs. por vía oral
- Clorhidrato y fosfato de tetraciclina: 500 mg c/6hs por vía oral.

CLORAMFENICOL

El cloramfenicol fué obtenido a partir del estreptomyces venezuelae en 1947, actualmente se le produce en forma sintética. Siendo que el cloramfenicol rara vez es usado en Odontología, -- conviene hacer un análisis breve de éste producto para poder restringir su empleo clínico en caso de llegar a recurrir a él.

Desde su descubrimiento hasta la fecha se han elaborado sólo dos productos, pese al esfuerzo para disminuir sus efectos tóxicos. Estos compuestos son el cloramfenicol y el tiamfenicol.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación.

El cloramfenicol se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal y sin alteración alguna. Es altamente difusible, apareciendo en la mayoría de los tejidos y fluidos orgánicos así como en el feto. Después de su administración oral se alcanzan concentraciones máximas en el plasma de 1 a 2 horas y desapareciendo entre 12 y 18 horas.

Su unión a las proteínas plasmáticas ocurre de un 40 a un 50%. El riñón llega a tener una concentración alta siendo a veces 20 veces mayor que en el plasma.

La inactivación se lleva a cabo en el hígado por conjugación con ácidos glucorónicos.

La excreción urinaria es rápida y sucede por filtración glomerular; para el cloramfenicol no inactivado y sus metabolitos, son eliminados por secreción tubular.

Espectro Antibacteriano. El cloramfenicol es activo contra la mayoría de los gérmenes Gram negativos y Gram positivos, contra ri

cketassias. Es de primera elección en la fiebre tifoidea y paratifoidea y contra haemophilus influenzae, y tiene gran actividad contra la mayoría de las bacterias e.coli, klebsiella y enterobacter. Su uso en Odontología es muy raro, aunque es muy eficaz contra infecciones de la cavidad bucal producidas por espiroquetas, aunque no se debe recurrir a él solamente en caso de resistencia a los demás antibióticos específicos.

En la actualidad sólo se recurre al cloramfenicol para tratar la fiebre tifoidea ya que produce desaparición de la salmonella en la sangre al cabo de unas horas.

Toxicidad.

La toxicidad mas común por parte del cloramfenicol son en el aparato digestivo que pueden ser consecuencia de la acción directa del medicamento, o bien del desequilibrio ecológico que ocasiona sobre la flora normal del tracto digestivo, siendo sus manifestaciones, nauseas, vómitos, diarreas y en ocasiones ulcitis y estomatitis. Se ha llegado a presentar en pacientes cuya administración se prolonga: necrosis aguda del hígado, neuritis periférica acompañada de neuritis óptica, encontrándose también anemia hemolítica aguda.

La administración excesiva del antibiótico causa depresión de la médula osea produciendo un marcado retard en incorporación de hierro radiactivo dentro de los eritrocitos, disminución de los reticulocitos y una marcada deficiencia de todos los elementos formes de la sangre incluyendo las plaquetas. Estos trastornos son causantes de la anemia aplásica y agranulocitosis mortal. La-

administración de cloramfenicol a niños lactantes y prematuros, pueden causar distensión abdominal, letargo, trastornos respiratorios y cianosis, dichos trastornos constituyen el llamado síndrome gris del recién nacido, que en la mayoría de los casos es normal; esto se debe a la deficiencia a esta edad, tanto del hígado para conjugar la droga como del riñón para excretarlo.

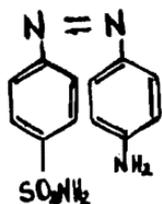


Fig. 1. Cloramfenicol y cloramfenicol glucuronido.

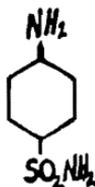
El síndrome gris del recién nacido se caracteriza por la aparición de distensión abdominal, letargo, trastornos respiratorios y cianosis. Este síndrome es causado por la administración de cloramfenicol a niños lactantes y prematuros, debido a la deficiencia de los órganos encargados de la excreción y conjugación de la droga.

SULFONAMIDAS.

Las sulfonamidas son compuestos sintéticos que se originaron a partir de una molécula de colorante llamado rojo de protosil, éste colorante al ser administrado en el organismo es transformado por ruptura en la unión azo ($N=N$) en sulfonamida (paraminobenzeno sulfonamida) que es el compuesto activo. Esto da por hecho que el rojo de protosil es inactivo contra bacterias "in vitro" y fué Domagk en 1935 quién descubrió la eficacia "in vivo" del protosil utilizandolo en ratones inoculados con estreptococos, descubrimiento que le valió obtener el premio nobel de medicina de 1938.



PRONTOSIL



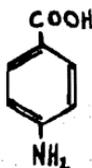
SULFANILAMIDA (1)

Mecanismo de acción.

La acción de las sulfonamidas se realiza por inhibición competitiva en aquellos microorganismos que requieren del metabolito PABA (ácido paraminobenzoico) para su formación de ácido fólico. Esta conversión es esencial en algunas bacterias para la producción de las purinas y síntesis de ácidos nucleí-

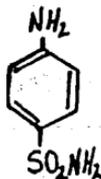
(1). Compuesto activo descompuesto por el hospedario y a su vez la primera sulfonamida descubierta.

ros. Las sulfonamidas con su semejanza con el tABA extracelular pueden entrar en reacción en lugar de éste y formar análogos no funcionales del ácido fólico, dando como consecuencia que el crecimiento del microorganismo sensible sea impedido.



(PABA)

Acido paraaminobenzoico



Sulfonamida

Clasificación

La clasificación de las sulfonamidas la haremos de acuerdo al tiempo de absorción y eliminación ya que es importante saber el tiempo que permanecen en el organismo pues su toxicidad depende en mucho de esta duración.

Sulfonamidas de Absorción rápida y Eliminación rápida (acción rápida)

- Sulfatiazol
- Sulfisoxazol

Sulfonamidas de Absorción rápida y Eliminación intermedia (acción intermedia)

- Sulfadiazina
- Sulfametoxazol
- Sulfameracina
- Sulfametacina

Sulfonamidas de Absorción rápida y Eliminación lenta (acción - prolongada)

Sulfametoxina

Sulfametoxipiridacina

Sulfonamidas inabsorbibles.

Ftalilsulfatiazol

Succinilsulfatiazol

Formosulfatiazol

Sulfaguanidina

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

La absorción de las sulfonamidas por lo general es rápida pues depende de su solubilidad, a excepción de las sulfonamidas insolubles, quienes no entran en solución al pH gastrointestinal. Las sulfonamidas solubles después de su administración bucal alcanzan concentraciones sanguíneas máximas de 2 a 4 horas.

La distribución es amplia en todos los tejidos y líquidos corporales incluyendo el líquido cefalorraquídeo y el SAC, la placenta y el feto alcanzan concentraciones significativas de estos compuestos. La unión a proteínas séricas se calcula de un 20 a 70% y es proporcional a la concentración de albúmina, siéndo mayor para las sulfonamidas cuya eliminación es lenta. Las sulfonamidas y la bilirrubina conjugada ocupan sitios-receptores similares en las proteínas plasmáticas, pero las sulfonamidas poseen mayor afinidad, por lo tanto desplazan a la bilirrubina no conjugada de la albúmina, pudiendo producir que los niveles de bilirrubina libre dañen permanentemente al tejido ce

rebral, esto puede suceder cuando se administran sulfonamidas en
infantes o madres gestantes muy cercanas a parto.

Las sulfonamidas se metabolizan principalmente en el hígado por la acción de la enzima acetilasa y por oxidación. Un pequeño porcentaje se metaboliza por conjugación con ácido glucurónico. El tiempo de acción de las sulfonamidas en el organismo aumenta su acetilación en el organismo por lo que las sulfas acetiladas son menos solubles que el fármaco original, no poseen actividad antibacteriana y por lo tanto potencialmente más tóxicas.

La eliminación de las sulfonamidas sucede principalmente por la orina, pero se producen algunas pérdidas en sudor, lágrimas, saliva y heces. La eliminación renal de las sulfonamidas activas o libres se filtra por glomerulo y la sulfas inactiva ocurre por secreción tubular aunque la sulfas acetilada se filtra en forma importante por glomerulo y puesto que no hay absorción tubular se produce una mayor concentración del fármaco acetilado y como no es soluble puede llegar a precipitarse en dichos tubos, dando como resultado cristaluria renal.

Espectro antibacteriano y empleo de las sulfonamidas.

Las sulfonamidas son agentes bacteriostáticos y son altamente sensibles la mayoría de los estreptococos del grupo A, el haemophilus influenzae, neumococos, e. coli, brucellae, corynebacterium diphtereae, actinomicetos y clamidias responsables de tracoma y conjuntivitis de inclusión.

El uso de las sulfonamidas unicamente está justificado-

en forma de trisulfas (sulfameracina, sulfadiazina y sulfametacina), esta combinación de sulfas ha dado muy buenos resultados y ha evitado daños renales. También la combinación sulfametoxa - sol-trimetropim, disminuye la cristaluria y posee aspecto antibacteriano más amplio.

El empleo de las sulfonamidas es cada vez menor a medida que se presentan antibióticos más potentes, sin embargo por su fácil adquisición y el bajo costo de las mismas hace que tengan un uso mayor, pero el empleo clínico de las sulfonamidas debiera estar limitado sólo para infecciones del tracto urinario producidas por E. Coli ó en terapia antipalúdica.

El empleo odontológico solo está justificado en la gingivitis ulceronecrosante aguda que no haya respondido al tratamiento con tetraciclina y ampicilina.

Reacciones adversas.

Las sulfonamidas pueden desarrollar numerosas reacciones cutáneas así como en mucosas. A los 10 ó 12 días del inicio de la terapia es común observar dermatitis generalizada morbiliforme, purpúrica, popular, vesicular, petequisal, urticaria y fotodermatitis; también pueden presentarse en el 1% de los pacientes que toman sulfonamidas efectos gastrointestinales como náusea, anorexia y vómito.

Puede haber trastornos sanguíneos que aunque son raros son potencialmente fatales, esto se puede evitar instruyendo a los pacientes que toman sulfonamidas que se elaboren periódicamente conteos sanguíneos especialmente durante los dos prime -

ros meses de tratamiento para que en caso de que se llegue a presentar hemolisis, agranulocitosis, hemoglobinuria ó neutropenia progresiva, suspendan inmediatamente el fármaco y consulten de inmediato al médico.

Además de las reacciones adversas ya descritas antes, las sulfonamidas podrían producir lesiones en el feto y el recién nacido. Otras de las reacciones indeseables serían la irritación epitelial del túbulo renal acompañado de hemorragia u obstrucción completa, esto es debido a que los cristales de la sulfonamida pueden precipitarse en los túbulos renales en la pelvis renal o en el uréter.

El desarrollo de la cristaluria depende de la concentración, tamaño y solubilidad de cada sulfonamida en orina. Las medidas que se toman para reducir la cristaluria renal es prescribiendo preparaciones triples de sulfonamidas y la preparación sulfametoxazol-trimetropim. Estas preparaciones no presentan la incidencia total de las reacciones que las de los fármacos solos, ahora bien, de llegar a administrar un fármaco sólo es preferible usar sulfonamidas de absorción y eliminación rápidas.

Dosis y Vías de Administración. Las trisulfas consisten en 170 mg de cada una de las integrantes y se recomienda administrar 510 mg cada 12 hs. El otro tipo de combinación se prepara en una relación de 5 partes de sulfas por 1 parte de trimetropim, es decir 400 mg de sulfametoxazol más 80 mg de trimetropim, esta combinación se recomienda administrarla cada 12 horas.

MACRÓLIDOS Y LINCOMICINAS

Debido a que éstos dos grupos de antimicrobianos com - parten la similitud de su espectro antibacteriano y otras propiedades farmacológicas, las estudiaremos en conjunto, aunque su estructura molecular es completamente distinta.

1. Antibióticos Macrólidos.

- a) Eritromicina
- b) Oleandomicina
- c) Leucomicina
- d) Espiramicina
- e) Carbomicina⁽¹⁾

2. Lincomicinas

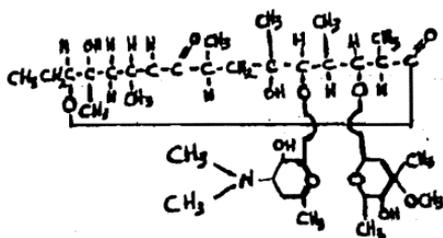
- a) Lincomicina
- b) Clindomicina

El grupo de antibióticos macrólidos, llamados así debido a que en su molécula poseen un anillo lactónico de gran tamaño. A pesar de que existen más de 40 antibióticos, sólo algunos de ellos tienen ^{*} utilidad clínica, y en la terapéutica odontológica el más importante de ellos es la eritromicina. Será el único antimicrobiano que mencionaremos en nuestro estudio.

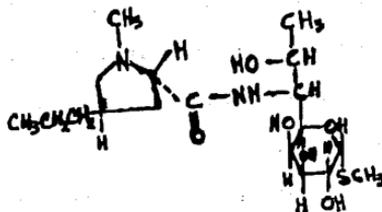
La lincomicina y la clindomicina no están relacionadas químicamente con los macrólidos y tienen una estructura molecular totalmente distinta y sólo la lincomicina es la más usada comúnmente en infecciones producidas en boca y es ésta a la que haremos referencia en nuestro estudio.

(1). No está disponible en el mercado debido a su altísima toxicidad.

ERITROMICINA



LINCOMICINA



La eritromicina fué aislada en 1952 del estreptomyces erytraus por Mc Guire y la lincomicina fué producida a partir del estreptomyces lincolnensis en 1962.

Mecanismo de Acción.

El mecanismo de acción de éstos dos antimicrobianos es similar, pues inhiben la síntesis de proteínas uniéndose a la porción ribosomal 50 S. La eritromicina puede bloquear la inhibición inducida por la lincomicina evitando ó desplazando su unión a los ribosomas.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

La eritromicina se absorbe adecuadamente del conducto gastrointestinal mientras que la lincomicina es absorbida apenas de un 20 a 40%, pero debido a que el jugo gástrico disminuye notablemente la absorción de ambos antimicrobianos, se reco-

mienda administrarlas cuando el estómago está vacío.

Estos dos antibióticos al cabo de 1 a 3 horas logran alcanzar niveles séricos máximos, pero la lincomicina posee una vida media mas corta de cerca de 17 horas y se difunde bien -- dentro de los tejidos y líquidos incluyendo los espacios pleural y peritoneal. Por su parte la eritromicina penetra favorablemente en meninges inflamadas, en cambio la lincomicina no alcanza concentraciones a ese nivel aún cuando la meningitis esté presente.

Tanto lincomicina como eritromicina producen concentraciones plasmáticas detectables en el feto. El metabolismo de la lincomicina es algo complejo y se biotransforma parcialmente en hígado por conjugación con sulfatos y ácidos glucurónicos, siendo su principal vía de excreción la orina en un 60% y la bilis 20 a 30%. La eritromicina se excreta en gran concentración en la bilis y en cantidades menores en la orina (2 a 5%) el resto posiblemente sea metabolizado.

Acción antimicrobiana y Aplicaciones clínicas.

Eritromicina. Este antimicrobiano se considera bacteriostático aunque ocupa un lugar intermedio en la escala bactericida-bacteriostática, siendo bacteriostática a bajas concentraciones y bactericida a concentraciones mayores.

Es altamente eficaz contra bacterias Gram positivas incluyendo a estreptococos piógenos del grupo A y estafilococos aureus y se considera ineficaz contra microorganismos Gram negativos. Es probablemente el fármaco de elección contra el my-

coplasma pneumonae (agente de Eaton) y resulta mucho más eficaz que la tetraciclina contra éste microorganismo.

Por otra parte la eritromicina se utiliza como sustituto de la penicilina en pacientes con hipersensibilidad a ésta. Esto no significa que sea sustituto en infecciones producidas por estafilococos aureus penicilino resistentes, pero un uso amplio contra este microorganismo no es recomendable debido a que éstos desarrollan fácilmente resistencia a la eritromicina, pero en cambio si son efectivas en infecciones debidas a diplococos pneumonae y estreptococos piógenos del grupo A. Es también eficaz contra neisseria gonorrhoeae, clostridium tetani y treponema pallidum.

En la terapeutica odontológica están indicados sólo para infecciones leves de los tejidos blandos.

Lincomicina. El espectro de actividad antibacteriana de la lincomicina es relativamente estrecho, comprendiendo a la mayoría de los estreptococos Gram positivos con excepción de los enterococos, entre el 85 y 95% de las cepas de estafilococos aureus son susceptibles a la lincomicina así como estreptococos piógenos del grupo A y el estreptococo viridians. Otras bacterias Gram positivas son menos susceptibles, pero pueden usarse con algunas ventajas como el clostridium tetani y el bacilo anthraxis.

La lincomicina al igual que la eritromicina están indicadas cuando se desea un tratamiento con antibióticos por vía bucal, cuando la penicilina produzca hipersensibilidad en los pacientes y al contrario de la eritromicina, la lincomicina re-

sulta de igual valor en infecciones estafilocócicas penicilino-resistentes; esto se debe a la aparente afinidad de la lincomicina por el hueso y la evidente ventaja de un tratamiento antibiótico a largo plazo por vía bucal.

La utilidad terapéutica para infecciones del sistema masticatorio es mayor que la eritromicina, ya que es bastante eficaz en caso de infecciones óseas como osteomielitis aguda ó crónica estafilocócica, así como infecciones leves ó moderadamente severas como absesos periodontales.

Toxicidad.

La eritromicina base puede considerarse como un antibiótico de baja toxicidad, no en cambio el estolato de eritromicina para el que sí se han demostrado reacciones hepatotóxicas severas, dichas manifestaciones aparecen generalmente una a dos semanas después de iniciada su administración, caracterizado por ictericia, generalmente por colestasis intra-hepática, con aumento de las transaminasas y eosinofilia; estos trastornos desaparecen al suspender el tratamiento, y reaparecen con mayor severidad si se repite. Es importante aclarar que a veces se observa antes del estado icterico dolor epigástrico agudo.

Las manifestaciones indeseables gastrointestinales son mas frecuentes con la eritromicina base, observandose náusea, vómito, cólicos intestinales y diarrea; también suele observarse glositis, estomatitis y queilosis.

La lincomicina está primordialmente relacionada a producir efectos en el tracto gastrointestinal siendo la diarrea-

la alteración más frecuente. También puede presentarse náusea, vómitos, proctocolitis y hemorragia. Es probable que esto se deba a la elevada concentración residual de lincomicina en el intestino producida por absorción incompleta y excreción biliar, algunos autores establecen que éstos trastornos están relacionados con el desarrollo excesivo de enterococos. Estas alteraciones gastrointestinales pueden crear un megacolon tóxico si se insiste en seguir la terapia a base de lincomicina y se ha comprobado que es más frecuente que se presenten éstos trastornos en personas seniles y en aquellos que están bajo el tratamiento de antidiarreicos.

Dosis y Vías de administración.

La dosis usual de la lincomicina para niños es de 50 mg por kilogramo de peso y por día, repartidos en tres tomas para la vía bucal y de 10 mg/kg/día repartidas en dos aplicaciones para la vía IM. Las dosis normales para adultos son de 80mg/kg y por día, repartidas en cuatro tomas para administración bucal, y de 600 mg dos veces al día por vía IM. Este producto se presenta en tabletas y cápsulas de 250 mg, jarabes de 50mg/ml y ampoyetas de 300 mg/ml.

La eritromicina se recomienda de 20 a 30 mg/kg al día repartidas en cuatro tomas para aplicación en niños en cualquiera de las formas farmacéuticas y de 50 mg/kg por día repartidas en cuatro tomas para administración en adultos. Las formas farmacéuticas las encontramos en tabletas y cápsulas de 250 y 500 miligramos y en ampoyetas de 300 mg/ml.

OTROS ANTIMICROBIANOS QUE PUEDEN
TENER APLICACION ODONTOLÓGICA.

RIFAMPINAS

- a) Rifampicina
- b) Rifamicina

Estos antibióticos son de elaboración prácticamente nueva y fueron producidos a partir del estreptomices mediterráneo en 1958, su estructura molecular es compleja y se derivan de la Rifampina B que pertenece a un grupo de antibióticos macrocíclicos complejo.

Mecanismo de Acción.

Inhiben la síntesis de proteínas por medio de la inhibición de la polimerasa de RNA de las células bacterianas; no se ha encontrado hasta la fecha que la polimerasa del RNA de las células mamíferas tengan unión a las rifampinas.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

Las rifampinas son completamente absorbidas del tracto gastrointestinal, pero la presencia de alimentos tiende a disminuir la absorción. Es bien difundida dentro de la mayoría de los líquidos y tejidos corporales, teniendo una concentración mayor en hígado; también alcanzan concentraciones altas en el riñón y en el parénquima pulmonar. Con respecto al líquido cefalorraquídeo ha tenido gran significación en infecciones meningéas pero no se ha demostrado que la concentración en el líquido cefalorraquídeo sea significativa. La barrera fetal no está exenta de éstos productos pues se han demostrado cifras significativas concentradas en feto.

La unión de éstos fármacos a las proteínas sucede de un 20 a un 65%. Los niveles máximos plasmáticos se alcanzan de las 2 a 4 horas y se mantienen cifras favorables antibacterianas - de las 12 hasta 18 horas.

Su metabolismo se lleva a cabo principalmente por una desacetilación a nivel hepático y su excreción sucede principalmente por bilis y algunos metabolitos pasan a la circulación enterohepática, quizá este fenómeno sea el responsable de la conservación de los niveles sanguíneos prolongados, aproximadamente un 30% se excreta en orina por secreción tubular y un 15% de las rifampinas administradas se llegan a eliminar sin transformación.

Actividad antimicrobiana y Usos clínicos.

Estos antimicrobianos tienen un efecto amplio siendo - las bacterias más sensibles las Gram positivas como gonococos, y meningococos, tiene también actividad contra las bacterias - Gram negativas como e.coli y algunas cepas de pseudomonas aeruginosas. Su mayor actividad antifécciosa es contra el mycobacterium tuberculosis, pues posee actividad inhibitoria altamente eficaz en concentraciones de .01 microgramos por mililitro, dicha concentración llega a permanecer hasta las 18 a 24 horas y ésta es fácilmente alcanzable en tratamientos bucales.

Dentro de los usos en la terapéutica odontológica ha resultado ser bastante eficaz en las gingivitis agudas producidas por bacterias Gram positivas y en la gingivitis ulceronecrosante aguda. Se ha reportado utilidad en la terapéutica endodón

ica para el tratamiento de conductos radiolares. También se ha utilizado como medicación preoperatoria en pacientes con reumatismo ó con enfermedades congénitas del corazón para prevenir la endocarditis bacteriana subaguda en aquellos pacientes en los cuáles se va a realizar una intervención quirúrgica o -dontológica como extracciones dentales ó intervenciones en maxilares.

En el tratamiento de la tuberculosis se recomienda no administrar rifampinas en conjunto con el ácido pirruinsalicílico(PAS) pues este fármaco interactúa con las rifampinas en la luz gastrointestinal, dando como resultado una reducción en la absorción.

Toxicidad.

Las rifampinas fuera de la toxicidad hepática, no se han demostrado efectos indeseables en el organismo, quizá su poco uso pero mientras se siga utilizando, casi con seguridad una mayor gama de efectos adversos irá apareciendo. Suele haber ligeras alteraciones gastrointestinales con el uso prolongado de estos fármacos como náuseas, vómitos y diarreas.

Dosis y vías de administración.

La dosis recomendada de este producto es de 20mg/kg/día para niños sin exeder de 600 mg/kg/día, repartidos en 2 ó 3 tomas, y para adultos se recomienda 600 a 900 mg diariamente por vía oral ó intramuscular repartida en tres tomas ó porciones.

La aplicación de este producto por la vía intramuscu--

lar provoca dolores severos en el sitio de inyección.

La forma farmacéutica de éste producto se expende en cápsulas de 300 mg y en ampoyetas de 300mg/3ml y 500gr/5ml para la vía intravenosa(1).

Éstos fármacos son quizá los más caros de los antimicrobianos existentes, lo cuál puede ser la causa que limite su uso, sobre todo en el tratamiento de la tuberculosis.

Es importante aclarar al paciente que durante el tratamiento con rifampinas, tanto heces como orina se verán teñidas de rojo, lo cuál será muy importante para la tranquilidad de él.

(1). Esta vía sólo se recomienda usarla en caso de septicemias.

BASES EXPERIMENTALES DE LA
ACCION ANTIMICROBIANA COMBINADA

Como última parte de este capítulo de antimicrobianos-- a continuación presentamos algunos puntos que consideramos de importancia con respecto a la combinación que suele hacerse -- con este tipo de fármacos.

El gran número disponible de potentes agentes antimicrobianos estimulan al experimentador a usar varias de éstas -- drogas simultáneamente en el mismo paciente. Para resolver el problema racionalmente, es importante reunir los hechos experimentales de las combinaciones de drogas antimicrobianas.

Cuando dos drogas actúan simultáneamente en una población microbiana, uno de los siguientes efectos puede observarse:

- 1) Indiferencia: ni se incrementa ni disminuye.
- 2) Sinergismo: la acción se ve incrementada
- 3) Antagonismo: la acción se ve disminuida

Varios laboratorios han indicado que la aeromicina, el cloramfenicol, la terramicina y las sulfamidas interfieren en la acción de la penicilina ó de la estreptomycin en el tubo -- de ensayo y en infecciones de animales de laboratorio. Un reporte convincente declara también la posible interferencia de la aeromicina con los efectos terapéuticos de la penicilina en meningitis neumococcica. Los siguientes enunciados se refieren al antagonismo entre agentes antimicrobianos:

- 1.- El fenómeno se observa sólo cuando una concentración bactericida ó terapéutica efectiva de una droga se agrega a la concentración relativamente inactiva de otra. Un exceso de cual --

quiera de los agentes inhibirán la interferencia y mantendrá niveles altos en la sangre de los animales.

2.- El agente que interfiere actúa en la microbiota al mismo tiempo ó antes que la droga efectiva, pero no después.

3.- No se basa en una interacción química de antibióticos pero sí en la naturaleza de los agentes que influyen en los procesos metabólicos y que son esenciales para una acción óptima de los agentes efectivos.

4.- El antagonismo entre agentes quimioterapéuticos está limitado a dosis y a tiempo.

El sinergismo antibiótico se relaciona mucho con la física por la necesidad de combinaciones apropiadas para curar ciertas infecciones causadas por microorganismos que responden a drogas simples, administradas en dosis grandes. Es difícil distinguir sinergismo y adición causados por pares de drogas.

Los siguientes enunciados se refieren al sinergismo entre agentes antimicrobianos.

1.- Los miembros de un par de drogas que causan sinergismo pueden no influir selectivamente en la población microbiana y probablemente no previenen la aparición de organismos resistentes a la droga (ej. en la combinación de ácido paraminosalícilico y estreptomycin en el bacilo tuberculoso). Un par de drogas que causan sinergismo actúan uniformemente en la población microbiana, resultando una rápida eliminación de los microorganismos. Una de las características es el rápido incremento de

1.- acción bactericida cuando un miembro del par se agrega al - otro "in vitro".

2.- Por tal acción los miembros de un par de drogas sinérgicas deben presentarse simultáneamente en una concentración conveniente.

3.- De los miembros de este par, sólo uno tiene un efecto medible en la concentración. El otro puede mostrar este efecto sólo en concentraciones altas.

4.- Cuando resulta sinergismo de un par de drogas dado contra cierta cantidad de microorganismos se observa este efecto.

Si son aceptadas todas estas combinaciones de las acciones farmacológicas de los antibióticos es posible designar antagonismo ó sinergismo a los efectos que causan las combinaciones de fármacos.

Los antibióticos clínicamente útiles y comunes se pueden agrupar así:

Grupo I. Penicilina, Estreptomina, Bacitracina y Neomicina.

Grupo II. Aeromicina, Cloramfenicol y Terramicina.

Los miembros del grupo I presentan sinergismo entre sí, no se inhiben. Nunca son antagonistas. Los del grupo II no presentan antagonismo ni sinergismo, sólo se observan efectos aditivos, quizá obtenidos por el aumento de la dosis de una simple droga. Las sulfamidas también quedan en el grupo II.

Cuando un miembro del grupo II, se agrega a uno del grupo I el resultado es una respuesta del microorganismo a la droga del grupo I y puede ser sinergismo (cuando el organismo es resis-

rente a drogas del grupo I) ó antagonista (cuando el organismo es susceptible a drogas del grupo II).

Debe quedar claro que todos los enunciados hechos concernientes a la combinación de la acción antimicrobiana pertenecen sólo a los efectos en cepas simples. Cuando varias clases de microorganismos están envueltas en un proceso, la acción simultánea de varias drogas, resulta un sistema muy complejo que no permite un análisis experimental exacto y racional.

El interés en éstas combinaciones ha inducido ha muchos laboratorios a experimentar con mezclas de agentes antimicrobianos en varias formas y dosis. Sin embargo el Idontólogo debe estar pendiente que éstas combinaciones sean las adecuadas, -- puesto que de lo contrario puede ser riesgoso para el tratamiento antifeccioso que ha instituido.

ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES.

Es posible que en la actualidad uno de los grupos de fármacos más usados sea el de los antisépticos y desinfectantes, y lo más raro es que suceda en una época en que el auge de los antibióticos es muy grande. Los desinfectantes se utilizaron mucho tiempo antes de descubrirse las bacterias. Los primeros germicidas utilizados fueron desodorantes, ya que los malos olores solían asociarse con enfermedades. El hipoclorito de sodio se utilizó para heridas infectadas ya en 1825 y se reconoció su empleo aproximadamente al mismo tiempo para purificar el agua. Cabe hacer la mención de que éstos fármacos se utilizaron -- por vía general para aprovechar sus efectos, pero tuvieron -- ser desplazados de inmediato debido a su alta toxicidad.

La terminología empleada hoy en día, es bastante imprecisa y -- su uso no refleja la etimología original. El término antiséptico, etimológicamente se refiere a los fármacos que impiden la putrefacción -- de materia orgánica, mientras que tanto los antisépticos como los desinfectantes matan o evitan el crecimiento de los microorganismos; los términos son ahora más restringidos en la terminología médica. Hoy en día la palabra antiséptico se emplea al hacer referencia a las sustancias que se aplican a los tejidos orgánicos, mientras que desinfectante connota una sustancia química aplicada a objetos inanimados como -- serfa instrumental quirúrgico. El término germicida se utiliza con -- frecuencia para referirse tanto a los antisépticos como a los desinfectantes.

El germicida ideal debe tener gran eficacia y un amplio espectro bacteriano y ser letal para las bacterias, esporas bacterianas, hongos, virus protozoarios. Para el caso de un antiséptico, el compuesto no debe ser dañino a los tejidos; debe ser activo en presencia de -- líquidos corporales, pero no decolorar los tejidos ni tener olor des-

trabaja. Los desinfectantes por lo tanto destruyen materia orgánica en los rincones y grietas, retener su actividad en presencia de materia orgánica (sangre, esputo, leche, etc.). Además los desinfectantes deben ser estables en solución y no ser corrosivos para los instrumentos quirúrgicos y otros materiales.

Potencia de los Antisépticos:

Antes de descubrirse los quimioterápicos, era grande la preocupación por obtener antisépticos cada vez mas potentes. Se hicieron enormes esfuerzos para sintetizar grandes compuestos que pudieran matar rápidamente bacterias a diluciones altas. Estos nuevos antisépticos en general se comparaban con el fenol que fué presentado por Lister en la década de 1860; la proporción de las diluciones necesarias para matar los microorganismos "in vitro" recibió el nombre de "Coeficiente Fenol". Estos esfuerzos tuvieron tanto éxito que se sintetizaron antisépticos centenares de veces mas potentes que el fenol para matar las bacterias en menos de diez minutos.

Sin embargo, cabe pensar que éste esfuerzo resultara equivocado, puesto que cualquier sustancia que podía matar bacterias en unos pocos minutos tenía también grandes efectos tóxicos sobre los tejidos del huésped. No es sorprendente, que incluso los antisépticos mas potentes fueron totalmente incapaces de curar una infección bacteriana generalizada, porque el método de prueba utilizado para su desarrollo estudiaba la potencia y no buscaba un índice terapéutico favorable.

Mecanismo de acción.

La actividad germicida depende de tres mecanismos de acción

básicos. Con frecuencia se dice que la coagulación de proteínas es el medio por el cual los organismos se destruyen y que éste debe ser el mayor efecto de la esterilización por humedad - calor. Muchos de los nuevos agentes, los surfactantes (&) actúan al destruir las características de permeabilidad normal de la membrana celular. Pero es probable que la mayoría de los servicios actúan directamente al interferir con los sistemas enzimáticos de las células bacterianas. Sin embargo, no es posible describir con precisión el mecanismo de acción de muchos de los germinocidas.

La clasificación de un grupo tan variado de compuestos como el de los antisépticos y desinfectantes, es difícil ya que un régimen muy rígido puede confundir en lugar de aclarar. Además de los agentes físicos, generalmente se encuentra más útil clasificarlos de acuerdo a su estructura química.

AGENTES FISICOS.

CALOR.- El vapor saturado de 2 atmósferas de presión a 120°C es el método sencillo más importantes para destruir organismos en uso clínico general; tanto las formas vegetativas como las esporas de la mayoría de las bacterias mueren luego de estar expuestas durante 20 minutos. El calor seco es mucho menos eficaz, pues requiere de tres horas a 140°C . El solo hervir de la presión atmosférica normal puede ser inadecuada para destruir organismos tales como los de la hepatitis infecciosa, por eso a nivel de consultorio se recomienda usar de preferencia jeringas y agujas desechables.

LUZ ULTRAVIOLETA.- El máximo efecto antibacteriano de la energía -

(&) Surfactantes. Compuestos que modifican la tensión superficial, un ejemplo son los jabones y detergentes.

de la luz se manifiesta en una longitud de onda alrededor de 2700-
 angstroms. Los organismos varían considerablemente su resistencia a
 la luz ultravioleta, siendo más susceptibles los microorganismos
 Gram(-) que no son esporas. Son resistentes los estafilococos, es-
 treptococos y virus. Aunque no tan conveniente y muy costosa para
 empleo general, la esterilización con luz se está utilizando para
 evitar la infección en los centros afectados para tratar quemadu-
 ras provenientes de la atmósfera.

Existe gran diversidad de compuestos dentro de los antisép-
 ticos y desinfectantes, que generalmente su clasificación se hace
 en base a su estructura química. Los grupos y principales fármacos
 son los siguientes:

FENOLES: Fenol, fenoles sustituidos; Cresoles, Creosota, Timol, Pa-
 raclorofenol.

ALCOHOLES Y ALDEHIDOS: Alcohol etílico, alcohol isopropílico, For-
 maldehído.

ACIDOS: Acido benzóico, ácido acético, ácido bórico, mandelato de
 metenamina, ácido nalidixico.

HALOGENOS Y COMPUESTOS HALOGENADOS: Yodo, Yodoformo, Hipoclorito
 sódico, Cloraminas.

AGENTES OXIDANTES: Peróxido de hidrógeno, Perbotato sódico, Clora-
 to potásico.

METALES PESADOS Y SUS SALES: Cloruro mercuríco, Nitrato de plata,
 Óxido de Zinc.

COMPUESTOS TENSIOACTIVOS: Cloruro de Benzalconio, Cloruro de cetil
 piridinio, Jabones, Detergentes.

DERIVADOS DEL FURANO: Nitrofurazona, Furazolidona.

COLORANTES: Violeta de Genciana, Azul de metileno.

Ahora bien, es importante hacer notar que este tipo de compuestos tienen usos muy específicos dentro del área odontológica; se utilizan en la desinfección de material e instrumental, así como en tratamientos especiales como la conductoterapia o endodoncia, en este campo es donde encuentran su mayor importancia; en la desinfección de conductos radiculares mediante la irrigación de éstos durante el tratamiento. Existen autores que aseguran que el éxito de un tratamiento de este tipo está determinado por la buena irrigación antiséptica y desde luego el tipo de antiséptico.

En base a lo anterior, en seguida presentaremos una serie de diversos compuestos antisépticos de mas uso dentro del área de la Endodoncia; dichos fármacos pertenecen a alguno de los diversos grupos ya mencionados.

Compuestos Fenólicos.

PARACLOROFENOL.- Se introdujo a la conductoterapia en 1891; su actividad antiséptica está determinada por su función fenólica y el ion cloro que en posición "para" es liberado lentamente. Como se ve, es un fenolado combinado con halógeno que funcionan de manera sinérgica. Su acción sedante y antiséptica ha sido demostrada. Suele usarse puro, pero normalmente se mezcla con el alcanfor el cual además de servir como vehículo, disminuye la ligera acción irritante del paraclorofenol. A pesar de ser dos compuestos cristalinos cuando son triturados juntos, forman un líquido aceitoso, color anbar y de olor a alcanfor característico, recibiendo el nombre de -- paraclorofenol alcanforado. Se emplea corrientemente en pulpectomías y terapia de dientes con pulpa necrótica, aunque en éstos casos puede existir la posibilidad de que al formarse gases, éstos impulsen los restos necróticos transapicalmente.

CREOSOTA.- La Creosota de haya es un líquido incoloro o amarillo-

claro con olor y sabor pronunciados y característicos. Está con --
 puesto de varios derivados fenólicos, siendo el principal de ellos
 el guayacol, el cual posee una acción farmacológica muy similar a -
 la creosota.

Es un buen antiséptico sedativo, anestésico y fungicida y-
 se emplea con mucha frecuencia en conductoterapia. El mayor proble
 ma es debido a su olor y sabor tan fuertes.

EUGENOL.- Es el 2- metoxi- 4 alifenol, constituye el principal --
 componente del aceite de clavos y es quizá el medicamento mas di -
 fundido y versátil de la terapéutica odontológica.

El eugenol puro es sedativo y antiséptico y puede emplear-
 se tanto en cavidades en operatoria dental como en conductoterapia.
 Mezclado con el óxido de zinc forma un cemento hidráulico de euge-
 nato de zinc o zinquenol, de diversas aplicaciones.

THOL.- Su fórmula química es 2- isopropil- 5 metilfenol; es su-
 mamente valioso en conductoterapia. Es sólido, cristalino, incol-
 oro y con un olor característico a tomillo, planta aromática de don
 de se puede obtener. Es muy soluble en alcohol y muy poco en agua.
 Es sedativo, ligeramente anestésico y es mucho mas potente que el fe
 nol; pero lo que lo hace mas importante es su extraordinaria esta-
 bilidad química y el ser muy bien tolerado por los tejidos denta -
 rios.

Algunos antisépticos utilizados son yodados. El yodo es un
 metaloide sólido, de color obscuro que se volatiliza a la tempera-
 tura ambiente, muy poco soluble en agua, algo mas en glicerina y-
 en alcohol, pero muy soluble en una solución acuosa de ioduros. Es
 por ello que en Odontología se emplean las soluciones ioduradas de
 energética acción antiséptica y fácil manejo.

Una de las soluciones iodo-ioduradas mas usadas es el Lugol, utilizadas en ionoforesis(&).

Tambien en la conductoterapia suelen usarse con gran frecuencia antisépticos del tipo de los halogenados, quizá el mas usado - en este grupo es el Hipoclorito de Sodio(NaOCl). Esta sustancia es muy soluble en agua y relativamente inestable. En endodoncia se utilizan soluciones hasta el 5% para la irrigación de conductos y a su gran actividad antiséptica se añade la liberación de oxígeno - naciente producido cuando se alterna con el peróxido de hidrógeno.

OXIDANTES.- En este grupo tenemos al Peróxido de Hidrógeno en agua oxigenada. La solución acuosa al 3% es un buen germicida mientras libere oxígeno, y al formar burbujas lleva a cabo una acción de limpieza y descombro muy util en la irrigación de conductos. El peróxido de hidrógeno al 30% en solución acuosa es muy cáustico y por su extraordinario poder oxidante se emplea en el blanqueamiento de dientes y en ocasiones para contener hemorragias pulpares.

FORMALDEHIDO.- Tambien conocido como formol es un compuesto derivado aldehídico. Se considera un gas de fuerte olor picante, cuya solución acuosa y muy cáustica se emplea al 40% y se conoce como formalina. Es un germicida muy potente contra toda clase de gérmenes y pierde poca actividad en presencia de materia orgánica. Pese a su capacidad irritativa se ha venido usando debidamente amortiguada con otros antisépticos fenólicos como el tricresol.

El Paraformaldehido es el polímero del formol y se presenta como un polvo blanco, inestable, que se convierte en --

(&) Ionoforesis, Ionoterapia o Electromedicación. Método de administración de medicamentos en el organismo usando como vehículo la corriente eléctrica.

formaldehído por contacto con el agua y la acción del calor.

Los compuestos de amonio cuaternario son los principales detergentes catiónicos; constituyen un grupo de potentes germicidas y su uso principal es como desinfectantes. Dentro de los más usados tenemos al cloruro de benzalcónio, el cetotribetil-amonio y el bromuro de cetildimetilammonio. Tienen baja tensión superficial, pero en conductoterapia son más activos que los otros antisépticos.

El uso que también se le ha dado a los derivados antisépticos, es con el fin de inhibir procesos infecciosos a nivel de estructuras bucofaríngeas. Existen una inmensa cantidad de productos comerciales donde generalmente éstos fármacos se encuentran combinados con otros como antibióticos o esteroides, para uso en el tratamiento de estomatitis, gingivitis, halitosis, etc.

Este tipo de productos tienen la gran desventaja de que al estar en contacto con líquidos orgánicos se ven grandemente atenuados en su actividad; por lo tanto en la cavidad oral sufren éste proceso de desactivación a causa de la saliva, además de que por ser irritantes a las mucosas deben diluirse, trayendo por ésta como consecuencia un mayor detrimento en su actividad.

Sin embargo, la venta de pomadas, colutorios y gargarismos con antisépticos tienen una gran demanda comercial, esto quizá se deba a la publicidad que se hace para estos, además de la ignorancia del público y de algunos médicos y odontólogos que los recetan constantemente sin tomar en cuenta lo dicho anteriormente.

A continuación mencionamos algunos de los preparados comerciales más usados:

ASCOXAL.

Fórmula: Ácido ascórbico 100 mg (caps. entéricas)
 Percarbonato sódico 70 mg
 Sulfato de cobre anhidro 0.2 mg

Astra Chemicals, S.A

ALOSAN POLVO

Fórmula: Perborato de sodio seco..... 68.635 g
 Bitartrato de sodio seco 29.415 g

Cooper Laboratories International INC

BUCOSAPT.

Fórmula: Cada 100 ml contienen:

Hexetidina..... 0,100 g
 Vehículo c.b.p....

Warner Chilcott Laboratories Div.

CEPACATNA.

Cada pastilla contiene:

Benzocaina 5.0 mg
 Cloruro de cetilpiridinio 1.4 mg

Cada 100 ml de solución contienen:

Benzocaina 400 mg
 Cloruro de cetilpiridinio 50 mg

Laboratorios Merrell.

CEPACOL

Solución: Clorhidrato de cetilpiridinio 1:4000, 14% de alcohol, amortiguadores de fosfatos y aromáticos.

Pastillas: Clorhidrato de cetilpiridinio 1:1500 y Alcohol bencílico al 0.3% en una base azucarada.

Laboratorios Merrell.

CORTICOSTEROIDES

CORTICOSTEROIDES.

Los corticosteroides son hormonas naturales secretadas por la corteza de las glándulas suprarrenales y evidentemente cumplen con funciones orgánicas de gran importancia. Ahora bien, en base a ciertas investigaciones se logró descubrir que estas hormonas en dosis suprafisiológicas podrían provocar efectos terapéuticos de gran valía. En base a esto, poco a poco se han venido sintetizando nuevos compuestos que desde luego reúnen mayor potencia que los naturales.

Sin embargo el uso de corticosteroides en la terapéutica debe hacerse de una manera adecuada debido a que éstos fármacos son capaces de alterar gran cantidad de fenómenos y de no hacerlo así se corre el riesgo de producir alteraciones perjudiciales en el organismo.

El uso que el Cirujano Dentista da a estos productos, es como antiinflamatorio. Sin embargo la aplicación de éstos fármacos producirá una gran variedad de acciones además de la antiinflamatoria, por lo que es necesario conocer a fondo este tipo de medicamento. Por lo tanto, en este capítulo se hará un estudio sobre los efectos fisiológicos y usos farmacológicos que se pueden dar a los esteroides naturales y sintéticos, y al finalizar se presentarán los productos comerciales más usados en clínica.

La glándula suprarrenal se compone de dos porciones: la médula que algunos fisiólogos consideran como un ganglio autónomo del sistema simpático debido a que secreta las catecolaminas -

noradrenalina y adrenalina. Mientras tanto la corteza que a su vez se divide en tres zonas secreta a los corticosteroides, a saber:

1. Zona Glomerular: Secreta Mineralocorticoides, donde el principal es la Aldosterona.

2. Zona Fascicular: Secreta Glucocorticoides, donde el principal es la Hidrocortisona ó Cortisol; además secreta a la Corticosterona.

3. Zona reticular: Secreta Andrógenos y Estrógenos.

La liberación de éstas sustancias está controlada por la hormona adenocorticotrófica (ACTH) que se encuentra en la hipófisis anterior; a su vez la ACTH está regulada por el factor liberador de corticotropina, el cuál es formada en el área de la eminencia media del hipotálamo, atravieza el sistema portehipotálamo-hipofisario y llega al lobulo anterior de la hipófisis, donde actúa sobre ciertas células que causan aumento en la síntesis y liberación de ACTH.

El aumento de cortisol ó corticosterona en plasma, o bien la administración de éstas, reprime la síntesis y la liberación de ACTH. La disminución del cortisol en el plasma es un estímulo para la liberación de ACTH, y una vez que se restablecen las concentraciones necesarias de cortisol se inhibe la liberación de ACTH.

La secreción de aldosterona se presenta por estímulos que provoquen alteraciones de la concentración de electrolitos del plasma, cambios de volumen circulante ó las dos circunstancias. La liberación de aldosterona puede ser provocada por el sistema renina-angiotensina. Las células yuxtglomerulares liberan renina, la-

que actúa sobre el alfa-2-globulina, produciéndose un decapeptido que es la angiotensina I, ésta pierde dos aminoácidos para producir la angiotensina II, fisiológicamente activa, que produce los efectos de potente vasodilatación y estimulación de las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal, productoras de aldosterona.

La aldosterona producida en respuesta al estímulo de la angiotensina II, aumenta la reabsorción de sodio y agua del túbulo distal del riñón, lo cual corrige el volumen sanguíneo y dejan de ser estimuladas las células yuxtaglomerulares.

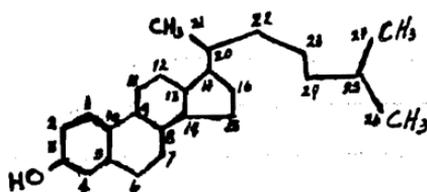
La actividad fisiológica de los andrógenos y estrógenos secretados por la corteza suprarrenal no son de gran importancia fisiológica en condiciones normales, puesto que las cantidades secretadas son insignificantes en comparación de las que producen las gónadas. Ahora bien, en trastornos patológicos de la glándula suprarrenal como el síndrome de Cushing, estas hormonas pueden ser importantes, sobre todo los andrógenos puesto que si el padecimiento es sufrido por una mujer, las acciones virilizantes de estas hormonas pueden manifestarse notoriamente.

Síntesis de Corticosteroides

La síntesis de los esteroides suprarrenales se lleva a cabo a través de varios pasos metabólicos comenzando con el colesterol, precursores de todas las hormonas estroidales. El colesterol puede ser sintetizado a partir de precursores en la corteza suprarrenal, sin embargo, parece ser que es el colesterol libre del plasma el utilizado para la biosíntesis. Las siguientes reacciones --

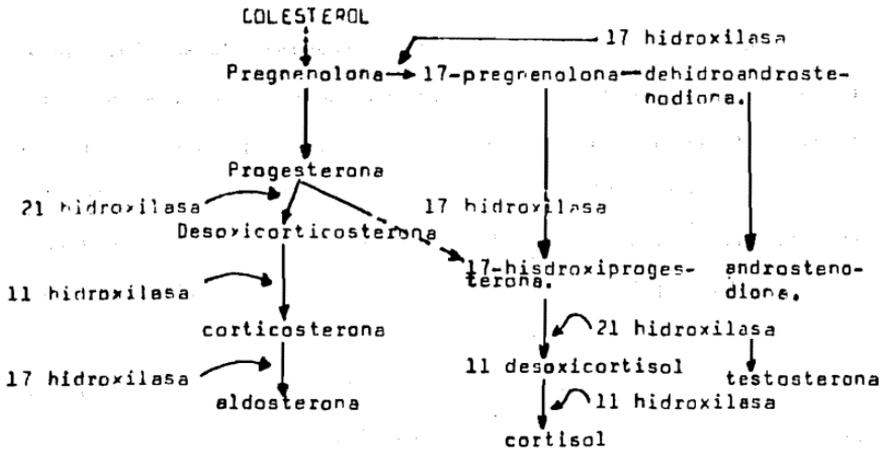
con frecuencia se les conoce como reacciones de la desmolasa,-- las cuales conducen a la ruptura de la cadena lateral del colesterol, resultando la formación de un esteroide de 21 átomos de carbono, la delta-5-pregnenolona; este compuesto puede producir hidroxilaciones en los carbonos 11, 17 y 21. El sitio intracelular de estas hidroxilaciones parecen ser las mitocondrias y los microsomas. Durante esta secuencia de reacciones, ya sea antes ó después de la hidroxilación, ocurre oxidación del grupo 3-beta-hidroxil, - con un cambio en la posición del doble enlace, de la posición 5-6 a la 4-5 y llegar finalmente a la formación de aldosterona. Los andrógenos son sintetizados por ruptura de la cadena lateral entre los carbonos 20 y 21 de la 17-hidroxipregnenolona y de la 17-hidroxiprogesterona con la subsecuente reducción de las 17-cetonas. Los estrógenos probablemente deriven de la testosterona por mecanismos semejantes a los que se llevan a cabo en las gónadas.

A continuación presentamos el esquema de la síntesis de esteroides suprarrenales y las fórmulas estructurales de los corticosteroides mas importantes.

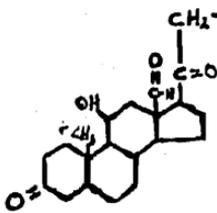


COLESTEROL

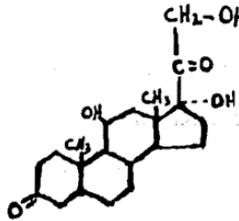




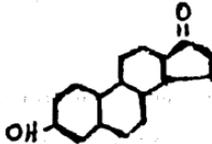
Estructura química de los corticosteroides más importantes:



ALDOSTERONA
(21 átomos de C)



CORTISOL
(21 átomos de C)



DEHIDROEDANDROSTERONA
(19 átomos de C)

Mecanismo de acción de los Glucocorticoides.

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción; algunos investigadores han sugerido que su acción se ejerce en la interfase lípido-agua de la membrana celular; las propiedades físico-químicas de los corticosteroides son compatibles con esta teoría. En este sitio su acción podría ser el controlar el paso de diversas sustancias químicas a través de la membrana celular externa y en la fase interna de la misma.

El cortisol es esencial para el mantenimiento de la vida ya que en su ausencia ocurren muchas alteraciones en los procesos metabólicos normales. Durante el stress, se secretan cantidades mayores de cortisol, su concentración en la sangre aumenta y los procesos metabólicos son facilitados para hacer frente al aumento de las diferentes demandas colocadas sobre ellos por el stress. Cuando los corticosteroides son eliminados completamente del organismo, como sería el caso de una adrenalectomía total, se reducen enormemente las velocidades de los procesos enzimáticos y metabólicos.

La administración de pequeñas cantidades de cortisol permite que algunas de estas reacciones se efectúen a velocidad normal y la administración de cantidades mayores no necesariamente aumenta la velocidad de la reacción.

Los corticosteroides tienen muchas acciones bioquímicas y fisiológicas con implicaciones farmacológicas dependiendo de la dosis y el tejido afectado. Afectan el sistema musculoesquelético bloqueando a la hormona del crecimiento en el hueso y antagonizan

los efectos de la vitamina D_3 e inhiben la síntesis de proteínas - necesarias para el desarrollo de la médula ósea. Se produce debilidad muscular por deficiencia ó exceso de glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal debido a que influyen directamente en los procesos metabólicos necesarios para el mantenimiento de la - contracción muscular normal.

El exceso de glucocorticoides puede causar miopatías esteroideas. Los efectos antianabólicos y catabólicos sobre el metabolismo proteico y la depresión de potasio parecen ser los factores importantes en su desarrollo.

También afectan importantemente el metabolismo de los carbohidratos y grasas, aumentan la glucogénesis produciendo intolerancia a la glucosa y causan hiperlipidemia. También afectan al - SNC, alterando la conducción nerviosa y producen cambios en la personalidad. Afectan el sistema gastrointestinal, alterando la mucosa gástrica e incrementando la producción de ácido gástrico.

La administración continua puede producir policitemia, -- trombocitosis y leucocitosis con aumento en el número total de -- granulocitos, así como decremento en los linfocitos y eosinófilos. El cortisol es esencial para la excreción de agua por los riñones a su vez el compartimento vascular es expandido por el efecto de mineralocorticoides.

Tienen propiedades antiinflamatorias que alteran la respuesta del tejido conectivo a una lesión. Este efecto combinado con lisis de los linfocitos, produce la producción de anticuerpos y -- disminuye la respuesta inmune. Por lo tanto debido a que los lin-

focitos son los encargados de ciertas reacciones inmunológicas, incluyendo el rechazo del tejido extraño, es necesaria la administración de corticosteroides en caso de trasplantes de órganos como sería el trasplante de un riñón o bien el trasplante de tejidos—encia por ejemplo—, inclusive en casos de reimplantes con el fin de evitar el fracaso de la intervención.

La deficiencia de glucocorticoides se manifiesta por debilidad y fatiga, náusea, vómito, deshidratación, hipotensión, calambres musculares, hiponatremia y disminución de los 17-hidrocorticoides, que no aumentan después de la estimulación con ACTH. Aumenta la pigmentación de la piel, lo que posiblemente se debe a la alta concentración de ACTH. La disminución de los andrógenos adrenales se indica por disminución en los niveles urinarios de los diecisiete corticosteroides y por pérdida del pelo púbico y de la libido. La deficiencia de la aldosterona se manifiesta por hipotensión, disminución de los niveles urinarios de aldosterona que no incrementa por la privación de sal.

Usos Terapéuticos No endócrinos.

El uso terapéutico de los corticosteroides naturales y sintéticos es en padecimientos que involucran alteración de la corteza suprarrenal y en tratamientos donde no está involucrada la glándula suprarrenal.

Los corticoides son ampliamente utilizados en desórdenes no específicos como reacciones alérgicas, problemas inflamatorios, enfermedades asociadas con autoinmunidad e inmunosupresión durante los trasplantes y algunos tipos de cáncer.

El efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides representa una de las propiedades más útiles en el tratamiento de enfermedades que tengan esta manifestación. Los esteroides inhiben la respuesta local celular, retardan la formación de fibroblastos y estabilizan las membranas lisosomales, por disminución en las células del plasma y de los linfocitos disminuye la respuesta inmune lo cual puede acentuar y perpetuar la inflamación. Por lo tanto controlar las manifestaciones de la inflamación más que evitar la destrucción del tejido y la fibrosis, como en la artritis reumatoide donde continua la destrucción progresiva de la articulación a pesar de su uso. Por lo tanto debe considerarse la naturaleza de la enfermedad y la causa del estímulo que provoca la inflamación para la administración correcta de glucocorticoides. Por ejemplo en una reacción aguda debe administrarse grandes dosis y continuar la administración hasta que desaparezca el estímulo causante de la inflamación.

Si la inflamación es crónica deben administrarse en periodos intermitentes, porque los padecimientos así se presentan y no hay necesidad de una administración continua.

Contraindicaciones

Los pacientes que reciben estos medicamentos se deben mantener en observación en lo que respecta a la hiperglucemia, glucosuria, edema ó hipertensión, hipopotasemia, úlcera péptica, osteoporosis e infecciones. Para reducir al mínimo los efectos indeseables son necesarios los exámenes clínicos con determinación de glucosa urinaria y potasio sérico. Es necesario una dieta abundante en proteínas e ingestión adecuada de calcio. No debe suspenderse sú-

bitamente la terapia, sobre todo cuando se han usado dosis mayores que las fisiológicas, ya que puede sobrevenir una exasperación del proceso patológico ó una insuficiencia adrenal.

Los corticosteroides pueden causar úlcera péptica con hemorragia ó perforación, cardiopatía ó hipertensión con insuficiencia cardiaca congestiva; no deben administrarse conjuntamente con diuréticos que agotan el potasio. No deben usarse en infecciones bacterianas sobre todo si son crónicas, y en infecciones por herpes simple., en pacientes sicóticos, con osteoporosis ó glaucoma.

Las vías de administración de los corticosteroides pueden ser la oral, intramuscular e intravenosa, principalmente, aunque se pueden administrar también en forma tópica en cremas y lociones, por vía oftálmica en gotas, ó por vía aérea en aerosoles.

Su absorción a la circulación sistémica ocurre con todas las formas de administración; en caso de los aerosoles la absorción es igual a la administración oral ó parenteral.

Ya que se han absorbido, son transportados unidos a alguna proteína específica ó a la albúmina. El metabolismo de los corticosteroides se lleva a cabo en el hígado, por reacciones, incluyendo hidroxilación, ruptura de la cadena lateral, reducción y esterificación; éstas reacciones disminuyen la liposolubilidad, aumentan la hidrosolubilidad y por ende facilitan su excreción por vía renal.

Los mecanismos de eliminación de éstos fármacos por el riñón incluyen la filtración glomerular y la secreción tubular, en forma de metabolitos ó productos de esterificación con ácido glucónico.

El uso terapéutico de los corticoides va a estar determinada básicamente por dos efectos; la retención de sodio y su efecto antiinflamatorio. A continuación presentamos una tabla en la que se comparan la potencia relativa para producir dichos efectos de los corticoides sintéticos con respecto a los naturales.

CORTICUESTEROIDE	RETENCION DE SODIO	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA.
Cortisol	1	1
Cortisona	0.8	0.65
Prednisolona	0.8	4
Metilprednisolona	0.5	5
Triamsinolona	0	5
Betametasona	0	25
Dexametasona	1	25
Parametasona	1	10
Aldosterona	3000	0
Desoxicorticosterona	100	0.5
Corticosterona	15	0.3
Fludrocortisona	800	15

NOTA.- El cortisol se toma como patrón para las comparaciones.

Principales Dosis y Preparados.

Acetato de Fludrocortisona. Es el mineralocorticoide sintético - mas potente, tiene también actividad glucocorticoide, pero su alta capacidad para retener sal imposibilita su uso como antiinflamatorio. Se expende para uso tópico en pomada al 0.1% y en solución oftálmica al 0.1%, en tabletas de 0.1 mg. La dosis oral para tratamiento de insuficiencia suprarrenal fluctua entre 0.1 y 0.3 mg al día.

Acetato de Hidrocortisona. Se expende para aplicación tópica en - pomada al 1 y 2.5%, pomada oftálmica al 0.5 y 1.5%, suspensión para inyección a 25 y 20 mg/ml en viales de 5 ml.

Acetato de Cortisona. Fue el primer glucocorticoide que se usó en terapéutica. Se expende para administración oral en tabletas de 5, 10 y 25 mg; para administración parenteral (IM) en suspensión en - 25 mg/ml, frascos de 10, 20 y 50 ml

Prednisona. Se expende en tabletas de 5 mg para administración bucal. Para aplicación tóptica hay crema al 0.5%, pomada al 0.5 y ag rosol al 16.6 mg en 50 mg.

Prednisona. Se expende sólo en tabletas digeribles de 1, 2.5 y 5mg

Metilprednisona. Se expende para uso bucal en cápsulas de 2 y 4-miligramos y tabletas de 2, 4 y 16 mg.

Triamsinolona. Se expende para administración bucal en tabletas - de 1, 2, 4, 8 y 16 mg; hay jarabe 2mg/15ml y crema para uso tóptico de 0.1 y 0.5%.

Acetato de Parametasona. Se expende en tabletas ingeribles de 1 y 2 mg.

Betametasona. Junto con la dexametasona son los glucocorticoides - mas potentes como antiinflamatorios. Se expende en tabletas para - ingestión de 0.6 mg y como jarabe 0.6 mg/5 ml.

Dexametasona. Se expende en tabletas para administración bucal de 0.5 y 0.75 mg.

A continuación se mencionan algunos compuestos comercia - les a base de corticoesteroides:

FLEBOCORTID "500" (frasco ampula)

Succinato sódico de hidrocortisona 668.50 mg
(equivalente a 500 mg de hidrocortisona
base, mas amortiguadores y conservadores.

Una ampoyeta con disolvente:
agua inyectable esterilizada 2 ml.

Productos Gedeon Richter (América), S.A.

CELESTONE (tabletas)

Betametasona 0,5 mg.

Schering Corporation, U.S.A.

Decadrón inyectable

Frasco ampula de 2 ml

Cada ml contiene 4 mg de fosfato sódico de dexametasona

Merck Sharp & Dohme de México, S.A de C.V.

Medrol (tabletas)

Metilprednisolona 4 mg

Exipiente c.b.p. 102 mg

UPJOHN, S.A. de C.V.

Haldrona (tabletas)

Acetato de parametasona 2 mg

Eli Lilly y Cía de México, S.A. de C.V.

Meticorten (tabletas)

Prednisolona 50 mg y 5 mg

Schering, S.A. de C.V.

Kenacort (tabletas)

Triamsinolona 1 mg 4 mg 8 mg

Exipiente c.b.p. 180 mg 300 mg 350 mg

E.R. Squibb & Sons de México, S.A de C.V.

Ultralán Oral (tabletas)

Fluocortolona 5 mg

Exipiente c.b.p. 1 tableta.

COAGULANTES DE ACCION

LOCAL Y GENERAL.

COAGULANTES DE ACCION LOCAL Y GENERAL

Es evidente que durante la práctica odontológica, continuamente nos vemos en apuros al efectuar intervenciones de tipo quirúrgico como - extracciones, legrados parodontales, frenilectomías o algún otro proceso - similar; especialmente esta dificultad es a causa del sangrado excesivo que - suele tener el paciente y el que nos es difícil suprimir con rapidez. - Ahora bien, este problema tan común se va agrandando cuando nos encontra - mos con pacientes que sufren alguna afección en los procesos de coagula - ción. Esto definitivamente es inevitable para el odontólogo, el cual tie - ne la obligación de atender a éstos pacientes, por lo tanto se hace neces - ario que conozca estos tipos de procesos patológicos, la fisiología de - la coagulación y por lo tanto pueda aplicar las medicaciones pertinentes.

Debido a lo expuesto en el párrafo anterior, en éste capítulo - haremos mención de los fármacos indicados en hemorragias, tomando en cuen - ta el origen de la misma.

Es sabido que en condiciones normales, cuando un vaso sanguíneo sufre una lesión, se desencadena una serie de reacciones donde intervie - nen diversos factores que tienen la función de provocar una hemostasis, - con lo cual el vaso se cierra y se evita la pérdida de sangre. Sin embarg - o, también sabemos que cualquier alteración en este sistema puede traer serias consecuencias en pacientes en los que su sangre está imposibi - litada para coagular. Ahora bien a continuación expondremos lo mas sobre - saliente respecto a los mecanismos de coagulación, posteriormente las pa - tologías mas comunes al respecto y finalmente la terapéutica medicamento - sa indicada.

Cuando un vaso sanguíneo se rompe o es dañado, esta lesión inicia una serie de reacciones que llevan a la formación de un coágulo. El evento iniciado es la constricción del vaso y la formación de un tapón - hemostático temporal de plaquetas, esto es seguido por la conversión del tapón en coágulo definitivo.

Cuando es dañado un vaso sanguíneo, el endotelio es destruido y es expuesto un estrato subyacente de colágeno, esta proteína atrae a las plaquetas, las que se adhieren a ella y liberan serotonina y adenosín difosfato (ADP), el que a su vez atrae a otras plaquetas y se forma un tapón laxo de plaquetas agregadas.

El mecanismo de coagulación responsable de la formación de fibrina implica una serie de reacciones complejas, donde intervienen una gran cantidad de factores, que a continuación mencionamos:

FACTOR

I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proaccelerina (factor labil)
VII	Proconvertina (factor estable)
VIII	Factor antihemofílico A
IX	Factor antihemofílico B de Christmas
X	Factor de Stuart-Prower
XI	Factor antihemofílico C
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizante de la fibrina de Laki-Lorand.

La reacción principal en la coagulación sanguínea es la conversión del fibrinógeno, proteína soluble del plasma, en fibrina insoluble. El proceso incluye la liberación de cuatro pequeños polipéptidos de cada molécula de fibrinógeno; la porción restante, el monómero de fibrina se polimeriza con otras moléculas de monómero para formar fibrina, la que es estabilizada en última instancia mediante la acción catalizadora del factor estabilizante de la fibrina.

La conversión de fibrinógeno a fibrina es catalizada por la trombina, que a su vez es formada por su precursora la protrombina me --

diente la acción del factor X activado generalmente por el factor VII - en la vía extrínseca de la coagulación.

Las enfermedades más comunes debidas a la deficiencia de los -- distintos factores de la coagulación son las siguientes: Afibrinogenemia, que es una deficiencia del factor I; Hipoprotrombinemia, característica de las enfermedades hepáticas, puesto que existe una disminución en la síntesis de protrombina por deficiencia de vitamina K; Hemofilia A o Hemofilia clásica, que es un defecto congénito debido a un gen anormal en el cromosoma X, esta enfermedad se transmite como un carácter ligado al sexo.

Como hemos visto, estas enfermedades pueden entonces causar problemas durante las intervenciones quirúrgicas, por lo tanto debemos saber la forma de tratarlas, utilizando los fármacos indicados en cada caso. También suelen haber hemorragias causadas por la ruptura de vasos -- sanguíneos durante el tratamiento que pueden ser tratados, mediante la utilización de fármacos de acción local. A continuación mencionaremos los principales fármacos de acción local y posteriormente los de acción general.

HEMOSTATICOS ABSORBIBLES.

Estos fármacos no intervienen en el mecanismo de la coagulación, pero detienen la hemorragia porque forman un coágulo artificial o proporcionan una matriz mecánica que facilita la coagulación cuando se aplica directamente a las superficies sangrantes. Estas sustancias se absorben en el sitio donde se aplican y por eso se les llama hemostáticos absorbibles. Debemos considerar que sirven para cohibir las pérdidas sanguíneas de vasos diminutos, pero no hemorragias provenientes de arterias o venas cuando hay mucha presión intravascular. Los principales son la esponja de gelatina absorbible, la celulosa oxidada, el fibrinógeno, la trombina y la tromboplastina.

LA ESPONJA DE GELATINA ABSORBIBLE (Gelfoam). Es una esponja de gelatina esteril, absorbible, insoluble en agua que se utiliza para controlar la hemorragia capilar. Se humedece con solución isotónica esteril de NaCl o con solución de trombina. Como se absorbe completamente en cuatro a seis semanas, puede dejarse en el sitio en que se ha colocado y cerrar la herida quirúrgica. Al contacto con los tejidos no produce formación excesiva de cicatriz ni reacciones celulares inconvenientes. Se prepara en conos, tapones, polvo y compresas.

LA CELULOSA OXIDADA (Hemo-pak, Oxidel). Es una gasa quirúrgica especialmente tratada que favorece la coagulación mediante una reacción entre la hemoglobina y el ácido celulósico. Se absorbe en dos a siete días al aplicarse en forma seca, pero cuando se coloca en gran cantidad la absorción puede llevarse seis semanas o más. No debe usarse combinada con trombina porque el bajo pH estorba la actividad de la trombina. No debe emplearse para taponar permanentemente ni en implantación de fracturas por dificultar la regeneración ósea y suele producir quistes; inhibe la epitelización y por tanto no debe usarse como apósito de superficie, sino solamente para controlar de inmediato la hemorragia. Se expende en compresas de algodón, almohadillas de gasa y tiras de gasa.

EL FIBRINOGENO. Fracción esteril de plasma humano normal, se usa para restablecer la concentración normal de fibrinógeno plasmático en las complicaciones producidas por afibrinogemia aguda.

LA TROMBINA. Se obtiene del plasma bovino, tiene muchas aplicaciones en cirugía. Puede combinarse con esponja de gelatina absorbible, usarse sola, en polvo o en solución para controlar la hemorragia capilar y favorecer la adherencia de las superficies tisulares. Es valiosa para fijar trasplantes cutáneos o mucosales en la boca. No es antígenica cuando se emplea en forma tópic. Se expende en polvo en frascos que contienen 1000 o 5000 unidades.

LA TROMBOPLASTINA (Trombofina). Es un polvo preparado por extracción

con acetona del tejido cerebral y pulmonar de conejos recién sacrificados. Contiene tromboplastina, que promueve la conversión de protrombina en trombina, se emplea en cirugía como hemostático local.

Como se mencionó con anterioridad existen trastornos sistémicos que pueden alterar de alguna manera la coagulación. Básicamente nos referimos a la hipoprotrombinemia, o sea deficiencia de protrombina, factor sintetizado en el hígado en presencia de vitamina K, o sea la causa fundamental de este trastorno es la deficiencia de esta vitamina. Otro caso es la hemofilia clásica o deficiencia del factor antihemofílico A. A continuación haremos referencia de algunos fármacos que nos son útiles en el tratamiento de pacientes con este tipo de alteraciones.

El uso terapéutico de la vitamina K se basa en la dificultad de la vitamina para corregir la tendencia hemorrágica o la hemorragia que acompaña a la deficiencia vitamínica. La deficiencia de la vitamina K y la deficiencia consiguiente de protrombina y factores conexos de la coagulación de la sangre puede resultar de la insuficiente ingestión, absorción o utilización de la vitamina o como consecuencia de la acción de un antagonista de la vitamina.

La hipoprotrombinemia resultante de la deficiencia de vitamina K en la alimentación es sumamente rara, pues la vitamina se encuentra en gran número de alimentos y es además sintetizada por las bacterias del intestino.

No obstante, la combinación de una dieta insuficiente y del prolongado uso de fármacos que inhiben la proliferación de la flora bacteriana intestinal pueden conducir a la deficiencia vitamínica. Ocasionalmente, el empleo de una sulfonamida poco absorbible o de un antibiótico de amplio espectro produce hipoprotrombinemia que responde fácilmente a pequeñas dosis de vitamina K y al restablecimiento de la flora normal del intestino.

Algunos productos comerciales que contienen vitamina K y que

se usan en casos de hipoprotrombinemia son: Hemosin K, del laboratorio Hormons S.A. Otros productos son Sinkavit y Sinkavit C del laboratorio Roche S.A. de C.V.

En casos de hemofilia clásica por deficiencia de factor antihemofílico A, productos comerciales como el Hemofil Hyland, de laboratorio Hyland S.A. de C.V. En casos de fragilidad vascular suelen utilizarse bioflavonoides como como el Flavit de laboratorio Hormons S.A.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Bevan, John A (et al)
Fundamentos de farmacología
2a edición.
Edit. Harla S.A de C.V.
México 1978
- 2.- Cohn, H
Terapeutica 1976
Edit. Slavet
Buenos Aires, Argentina 1976
- 3.- Cutting, W
Manual de farmacología
Edit. Montañez
Barcelona, 1966
- 4.- Drill, Victor A
farmacología Médica
2a edición
Edit. La prensa médica mexicana.
México, 1978
- 5.- Goldstain - Aronow
Farmacología
2a edición
Edit. Limusa
México 1978
- 6.- Goodman - Gillman
Bases farmacológicas de la terapéutica
5a edición
Edit. Interamericana
México 1974
- 7.- Goth, Andrés
Farmacología médica
8a Edición
Edit. Harper and Row publishers Inc.
Madrid, 1973
- 8.- Guyton, Arthur C
Fisiología Humana
4a edición
Edit. Interamericana
México 1975
- 9.- Houssay, Bernardo A (et al)
Fisiología Humana
3a edición
Edit. "El Ateneo"
México 1963

- 10.- Illescas, Frisbie R
Fármacos 1973
Ed. Comité de fármacos de la comisión técnica consultiva 1973
México 1973
- 11.- Litter, Manuel
Compendio de farmacología
10a reimprisión
Ed "El Ateneo"
Argentina 1974
- 12.- Litter, Manuel
Farmacología General
Edit. "El Ateneo"
Argentina, 1974
- 13.- Meyers, Frederick-Jawetz, Ernest
Manual de farmacología clínica.
3a edición
Edit El manual moderno
México, 1978
- 14.- Pardo, Efraín G (et al)
Manual de farmacología terapéutica
Edit. La prensa médica mexicana.
México, 1964
- 15.- Valdecases, F G (et al)
Basas farmacológicas de la terapéutica medicamentosa
Edit. Salvat
España, 1977
- 16.- Walter, A M - Heilmeyer
Manual de antibióticos y quimioterápicos en la terapéutica moderna.
Edit. Praxis, S.A
Barcelona 1968
- 17.- Smith, David (et Al)
Bacteriología de Zinser
2a edición
Edit. Uthea
México 1972
- Trabajos y Publicaciones periódicas:
- 18.- Academia Nacional de Medicina
Información terapéutica
vol. 1, Nú.13
México, julio 1979
- 19.- Anderson, A.S.
Origin of transferable drug-resistance factors in the enteric bacteriaceae.
Brit. Med. J. 2, 1289

- 20.- Basees para un mejor uso de antibi6ticos.
Rev. Aterci6n m6dica
Junio, 1975
p.p. 30-55, M6xico
- 21.- Houarhaud-Budens-Charbert
La resistance aux antibiotiques.
Rev.Frat 18 4707
1968
- 22.- Cohen, S.M. - Silver, R.P.
Studies on the molecular nature of R factors
Acad. Sci 482, 172
Ann. N.Y. 1971
- 23.- Edilberto P6rez Montoya
Consideraciones sobre farmacodinamia de anest6sicos locales
Dep. de Farmacologia CIEA, IPN
M6xico, 1976
- 24.- Farmacocin6tica de antimicrobianos
Clinicas m6dicas de Norteam6rica.
Edit. Interamericana
p.p. 480-485
M6xico, mayo 1974
- 25.- Grossman, I
Evaluation of penicillemia after of root canals with a poli-
antibi6tic.
J. Dent Res 46: 400-402
U.S.A. 1967
- 26.- Gurnery, B.F.
Chemotherapy in dental practise.
Semisynthetic penicillins: part 1
Dent.Dig. p.p. 562-564
U.S.A. 1967
- 27.- Gurnery, B.f.
Chemotherapy in dental practise.
Semisynthetic penicillins: part 2
Dent.Dig p.p. 33-34
U.S.A. 1968
- 28.- Heling- Rabimowitz
The frequency of appearance of beta hemolytic streptococci in
tonsillar fosse and gingivia related to toute of administra-
tion of penicillin
J. oral med. 20 : 84-86
U.S.A. 1970
- 29.- Jokinen, M.A.
Bacteremia following dental extraction and its prophylaxis
Sou. Pharmazie, toim. 66: 73-102
U.S.A. 1970

- 30.- Kayser, F.H.
Mode of resistance against beta-lactam antiobiotics in staphylococci.
Acad. Sci 182, 106
Ann. N.Y. 1971
- 31.- Klein, J - M. Funland
The new penicillins
J. med. 269: 10191065
New England, 1963
- 32.- Mc Dowd, J
Antibiotics.
JODA 46: 200-206
England, 1969
- 33.- M6ndez, Rafael
III Simposio Panamericano de farmacologfa terapeutica
S.L.P. M6xico, F. M6dica Fundation the Berns Convention 1966
- 34.- Panorama de la farmacologfa en el siglo XIX
M.D. en espaol
Publicaci6n mensual. edit. ECOSA
M6xico, Mayo 1978
- 35.- Stewart, G. I
Micromolecular Residous contributing to the allergency of penicillins and cephalosporins
Agent and Chemith, p.p. 543
USA, 1968
- 36.- Sorice, F
Isolano della candida albicans da varicliutriti organici - in curso di terapia con diversi antubiotici.
54 ava congress sol. Int. Med. Roma
- 37.- Tozer, R.A. - Aberd, M.B.
Antibiotics for prevention of bacterial endocoeli during dental treatment.
Lancet, p.p. 680-688
USA, 1966
- 38.- Vazquez Eruz, Beatriz
Trabajo escrito sobre corticoesteroides, para obtener el com-
bramiento de Prof. Asociado B en Farmacologfa.
ENEP, Iztacala, UNAM
1979