

318322

3

24



**UNIVERSIDAD LATINOAMERICANA**

**ESCUELA DE ODONTOLOGIA  
INCORPORADA A LA U.M.A.M.**

**ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS Y  
QUIMIOTERAPIA EN ODONTOLOGIA**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tesis Profesional**

Que para obtener el Título de

**CIRUJANO DENTISTA**

presenta

**ANA ROSA ALGABA REYES**



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

### CAPITULO I. DOLOR E INFLAMACION

#### 1.- Dolor.

- 1.1 Definición de dolor
- 1.2 Cualidades del dolor
- 1.3 Umbrales del dolor
- 1.4 Clasificación fisiológica de las fibras nerviosas.
- 1.5 Sensaciones somáticas
- 1.6 La corteza somestésica
- 1.7 La vía espinotalámica
- 1.8 Receptores del dolor
- 1.9 Hiperestesia
- 1.10 Dolor referido o transmitido

#### 2.- Inflamación.

- 2.1 Componentes vasculares de la inflamación
- 2.2 Cambios en el flujo sanguíneo por el lecho vascular.
- 2.3 Exudación de líquido
- 2.4 Inflamación aguda
- 2.5 Inflamación crónica
- 2.6 Exudado celular
- 2.7 Mediadores químicos de la inflamación : histamina, serotonina, cininas y prostaglandinas.

### CAPITULO II. ANALGESICOS

#### 1.- Narcóticos.

- 1.1 Clasificación de los analgésicos narcóticos.
- 1.2 Historia
- 1.3 Alcaloides naturales del opio :
  - 1.3a Morfina
  - 1.3b Codeína
- 1.4 Derivados sintéticos de los opiáceos :
  - 1.4a Heroína
  - 1.4b Hidrocodona
  - 1.4c Dihidromorfinona
  - 1.4d Metildihidromorfinona

- 1.5 Medicamentos sintéticos derivados de los opiáceos:
  - 1.5a Fenazocina
  - 1.5b Meperidina
  - 1.5c Alfaprodina, Anileridina, Piminodina, Difenoxilato.
  - 1.5d Metadona
  - 1.5e Levorfanol
- 1.6 Medicamentos sintéticos de tipo opiáceo con poca potencia y poca tendencia a la toxicomanía:
  - 1.6a Propoxifeno
  - 1.6b Etoheptacina
  - 1.6c Pentazocina
- 1.7 Antagonistas de narcóticos:
  - 1.7a Nalorfina
  - 1.7b Levalorfan
  - 1.7c Naloxona

2.- No Narcóticos.

- 2.1 Salicilatos
- 2.2 Compuestos de la pirazolona
  - 2.2a Antipirina
  - 2.2b Aminopirina
  - 2.2c Dipirona
  - 2.2d Fenilbutazona
  - 2.2e Oxifenbutazona
- 2.3 Derivados del para-aminofenol
- 2.4 Acido mefenámico
- 2.5 Ibuprofeno

CAPITULO III. ANTIINFLAMATORIOS

- 1.- Drogas antiinflamatorias
- 2.- Esteroides
  - 2.1 Efectos del cortisol en la inflamación
  - 2.2 Terapéutica antiinflamatoria e inmunosupresora con corticosteroides.
  - 2.3 Análogos de corticosteroides útiles en terapéutica.
- 3.- No esteroides
  - 3.1 Mecanismo de acción de drogas antiinflamatorias de tipo aspirina.
  - 3.2 Efectos secundarios y toxicidad de drogas de tipo aspirina y drogas que no son salicilatos.

#### CAPITULO IV. QUIMIOTERAPIA, AGENTES ANTIMICROBIANOS

- 1.- Generalidades, propiedades del antibiótico ideal, conceptos generales, clasificación y mecanismo de acción, y resistencia.
- 2.- Clasificación de los microbios
- 3.- Penicilinas: Química, mecanismo de acción, resistencia a las penicilinas, absorción, distribución, excreción, preparados y vías de administración.
- 4.- Penicilinas semisintéticas:
  - 4.1 Penicilina V
  - 4.2 Feneticilina
  - 4.3 Meticilina
  - 4.4 Isoxazolilpenicilinas
  - 4.5 Nafcilina
  - 4.6 Ampicilina y sus congéneres
  - 4.7 Carbenicilina
  - 4.8 Penicilinas resistentes a la penicilina.
  - 4.9 Toxicidad y reacciones de hipersensibilidad.
  - 4.10 Usos terapéuticos y profilácticos
- 5.- Cefalosporinas
- 6.- Tetraciclinas
- 7.- Cloramfenicol
- 8.- Macrólidos:
  - 8.1 Eritromicina
  - 8.2 Lincomicina
  - 8.3 Clindamicina
  - 8.4 Vancomicina
- 9.- Aminoglucósidos:
  - 9.1 Estreptomina
  - 9.2 Gentamicina
  - 9.3 Tobramicina
  - 9.4 Kanamicina

#### BIBLIOGRAFIA.

## CAPITULO I

### DOLOR E INFLAMACION

#### 1.- DOLOR.

##### 1.1 Definición de dolor.

La definición más elocuente de dolor es la que dice que es una molestia que sentimos, la cual puede provenir del daño del tejido producido por condiciones externas; como por ejemplo golpearse el dedo de un pie, quemarse un dedo, recibir un golpe, etc.

El dolor es una experiencia subjetiva que se interpreta como síntoma de lesión tisular actual o inminente. El dolor producido por un estímulo externo desencadena reacciones de alejamiento y excitación reflejas y conscientes; por lo tanto, tiene una función útil señalando la presencia de un estímulo lesivo.

Aunque el daño a los tejidos no es condición necesaria ni suficiente para experimentar dolor, la mayor parte de las formas de los estímulos que producen dolor son potencialmente dañinas. Una estimulación intensa de carácter térmico, acústico y eléctrico, en ciertas condiciones, puede dar como resultado un daño corporal serio. Existen excepciones, desde un punto de vista evolutivo, la percepción del dolor es una importante ventaja de carácter biológico para la supervivencia del organismo. Dejar de percibir el dolor es sumamente inadaptativo, referencia de un daño autoinfligido, a causa de una insensibilidad patológica al dolor ( o sea no sentir el dolor).

El dolor producido por un estímulo endógeno indica trastorno patológico subyacente. Si es continuo e intenso, demuestra la

existencia de algún trastorno fundamental grave, causa de        miedo y ansiedad; en el hombre estos son componentes impor --  
tantes de la percepción del dolor.

Se sabe que es posible provocar el dolor mediante diversos        tipos de estímulos, aunque no se han determinado las caracte       rísticas exactas de los estímulos que excitan a las células        receptoras. Una de las hipótesis en cuanto a la recepción del dolor dice que los receptores sensoriales del mismo dolor no son específicos para reaccionar a una forma simple de ener       gía.

Como el dolor va en correspondencia con las formas más inten       sas de estimulación, se produce a causa de una sobreestimula       ción de cualquier receptor cutáneo. Sin embargo, la sobrees       timulación en sí no es suficiente para explicar la producción del dolor porque éste puede ocurrir sin una estimulación in       tensa y no necesariamente sobrevenir con ella.

Otra hipótesis es suponer que el dolor es una experiencia        perceptual única que resulta de la excitación de un receptor especializado; un nociceptor (un receptor cuya estimulación efectiva produce daño al cuerpo y cuyas sensaciones son moles       tas), que puede ser provocado por una gran variedad de estímu       los.

## 1.2 Cualidades del dolor.

Es posible el dolor de la mayor parte de las demás ex        periencias sensoriales o incluso distinguir entre clases de        dolor.

La presencia de dos vías para el dolor, una lenta y otra rá       pida, explica la observación fisiológica de que existen dos        clases de dolor. Un estímulo dolorosa causa una sensación ví       va, aguda, localizada, seguida de una sensación sorda, dolorosa

difusa y desagradable. Estas dos sensaciones son llamadas in distintamente dolor rápido y lento o primero y segundo dolor. Mientras más lejos del encéfalo se aplique el estímulo, ma--  
yor es la separación temporal de los dos componentes.

El dolor se ha clasificado en tres tipos principales: punzante, de quemadura y dolor continuo. Otros términos utilizados para describir los diferentes tipos de dolor inclu--  
yen pulsátil, nauseoso, calambre, agudo, eléctrico, etc.

El dolor punzante se percibe cuando una aguja penetra en la piel, o cuando la piel se corta con un objeto cortante.

El dolor urente se percibe cuando la piel sufre quemadura.

El dolor continuo no se percibe en la superficie del cuerpo sino que es un dolor profundo que causa diversos grados de molestia. El dolor de poca intensidad en zonas amplias del cuerpo puede sumarse dando origen a una sensación muy moles  
ta.

### 1.3 Umbrales del dolor.

Umbral es el mínimo estímulo que se debe aplicar para producir una mínima respuesta.

En fisiología es un determinado valor límite mínimo por deba  
jo del cual no se produce un cierto fenómeno.

A causa de las marcadas diferencias individuales en las expe  
riencia del dolor, resulta difícil establecer enunciados ge  
nerales en cuanto a la cantidad de aplicación de estímulo, necesaria para producir una respuesta dolorosa, así como pa--  
ra evaluar la sensibilidad diferencial. Esta dificultad radi  
ca en el hecho de que estímulos muy diferentes pueden provo--  
car dolor y de esta manera puede no producir uniformemente la  
misma característica de dolor. También, el mismo estímulo en



diferentes intensidades puede producir experiencias dolorosas diferentes. Además, si se daña el tejido, los efectos co laterales como la inflamación y la entumescencia son una com plicación más para evaluar la experiencia dolorosa.

Se ha demostrado que el umbral del dolor está influido por la estimulación del sistema auditivo o sea el fenómeno llamado audio analgesia. En un estudio se vió que para un número significativo de pacientes con problemas dentales, el dolor producido por la operatoria dental y la extracción de los dientes se eliminaba por completo al presentar al paciente el sonido de manera adecuada por medio de audífonos. En el experimento el paciente oía música estereofónica y un ruido de disfraz (silbante) cuyo nivel de intensidad, él mismo tenía que graduar a fin de disfrazar el dolor; las instrucciones eran aumentar el nivel de ruido la primera vez que se sentía el dolor hasta sentir el alivio. La estimulación del sonido transmitida de esta manera ha servido como analgésico efectivo único para las operaciones dentales.

Los umbrales del dolor no solamente pueden ser afectados por la magnitud de la estimulación dolorosa sino por la manera en que se distribuye esa estimulación.

Con estímulos aplicados en un sitio único, el dolor resultante es mayor que cuando se aplican intensidades iguales de estímulos a lugares anatómicos separados.

Existen factores subjetivos que también afectan a la percepción del dolor :

La sugestibilidad, la actitud, la expectativa, la atención y distracción, la ansiedad y las variables motivacionales tienen profundos efectos sobre la percepción del dolor.

Es por esto que una lesión que sufre por ejemplo, en una guerra o en los deportes una persona, puede no provocar el mismo grado de dolor que una herida que se sufre en un ambiente

más tranquilo.

#### 1.4 Clasificación fisiológica de las fibras nerviosas.

Las fibras se dividen en tipos A, B y C; las fibras de tipo A se subdividen en fibras  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ .

Las fibras de tipo A son las fibras mielinizadas gruesas, de conducción rápida, típica de los nervios raquídeos. Las de tipo B difieren de las fibras más delgadas del tipo A solamente por el hecho de que no presentan un potencial ulterior negativo después de la estimulación; pero también son fibras mielinizadas. Constituyen las fibras de los nervios vegetativos preganglionares.

Las fibras de tipo C son fibras nerviosas no miélnicas muy delgadas que conducen impulsos a baja velocidad. Constituyen más de la mitad de los nervios sensitivos y también todas las fibras neurovegetativas posganglionares. Pueden transmitir cantidades enormes de información desde la superficie del cuerpo, aunque sus velocidades de transmisión son muy lentas.

#### 1.5 Sensaciones somáticas.

Los sentidos somáticos son los mecanismos nerviosos que recogen información sensorial del cuerpo. Las sensaciones somáticas se pueden clasificar en tres tipos fisiológicos diferentes, son :

- 1) Los sentidos somáticos mecanoreceptivos, estimulados por desplazamiento mecánico de algún tejido corporal.
- 2) Los sentidos termoreceptivos, que descubren calor y frío.
- 3) El sentido del dolor, que es activado por cualquier factor que lesione los tejidos.

### 1.6 La corteza somestésica.

El área de la corteza cerebral en la cual se proyectan los impulsos sensoriales primarios se llama corteza somestésica. En el ser humano, se halla principalmente en las partes anteriores de los lóbulos parietales. Se sabe de dos zonas distintas y separadas que reciben fibras nerviosas aferentes (conducen el impulso nervioso hacia el sistema nervioso central) directas de los núcleos de relevo del tálamo: las llamadas zona sensitiva somática I y zona sensitiva somática II.

Las áreas de la corteza cerebral parietal inmediatamente por detrás del área sensorial somática I, y por encima del área sensorial somática II, desempeñan papeles importantes describiendo la información sensorial que penetra en las áreas sensoriales somáticas. Por lo tanto, éstas áreas se llaman áreas de asociación somática.

### 1.7 La vía espinotalámica.

La vía espinotalámica se divide en tres haces diferentes:

- 1) el haz espinotalámico ventral
- 2) el haz espinotalámico lateral
- 3) el haz espinoreticular

Haz espinotalámico lateral:

Al penetrar en la médula por las raíces posteriores, las fibras se dirigen hacia arriba durante uno a dos segmentos de dolor y temperatura y luego acaban en la substancia gris de las astas posteriores. A ese nivel, las señales pasan a través de una o más neuronas locales; la última manda fibras largas que cruzan hacia el cordón lateral del lado opuesto, donde forman el haz espinotalámico lateral; finalmente acaban

en los núcleos intralaminares del tálamo. Pero unas pocas de estas fibras (especialmente las fibras delta del dolor) acaban en la porción más caudal del complejo ventrobasal.

### 1.8 Receptores del dolor.

Los receptores para el dolor son las terminaciones nerviosas libres que se encuentran en casi todos los tejidos del organismo. Los impulsos dolorosos son transmitidos al sistema nervioso central por fibras de tipo A y de tipo C. Las fibras de tipo A son mielinizadas, son delta, que conducen con velocidad de 12-30 m/seg; están encargadas del dolor rápido o primero, experimentando cuando la piel entra en contacto con un estímulo lesivo.

Las fibras de tipo C, son amielínicas, conducen con velocidad de 0.5-2 m/seg y dan origen al dolor lento o segundo, sor do, más difuso.

Ambos grupos de fibras terminan en el fascículo espinotalámico lateral donde relevan a sus neuronas y los impulsos dolorosos ascienden a través de este fascículo y de los núcleos posteroexternos ventrales del tálamo. De ahí, ellos se proyectan en la circunvolución postrolándica de la corteza cerebral.

Las vías precisas que siguen el sistema que señala el dolor, y el mecanismo por virtud del cual el sistema nervioso central analiza la sensación, no son bien conocidos. Ambos tipos de fibras de dolor de primer orden como las de los órganos internos, entran en la substancia gelatinosa en las raíces dorsales de la substancia gris, junto con las fibras que transportan sensación de temperatura. Neuronas de segundo orden en los haces espinotalámicos laterales conducen los impulsos asociados con ambos, dolor y temperatura, hacia el tálamo.

Está comprobada la existencia de un mecanismo complejo de control a nivel de la substancia gelatinosa. Ramas de las fibras de tipo A y tipo C forman sinápsis con células de la substancia gelatinosa. Las fibras C terminan en células de transmisión, a las cuales las fibras A mandan una rama. Las fibras A excitan, mientras que las fibras C inhiben, las células de la substancia gelatinosa. Ambas fibras A y C, excitan la célula de transmisión, pero esta excitación puede ser frenada por inhibición presináptica de fibras de la substancia gelatinosa. Fibras de la célula de transmisión llevan impulsos hacia el tálamo. La sensibilidad de las células de la substancia gelatinosa para impulsos transportados por fibras A y C de primer orden, está controlada por fibras descendentes procedentes de centros altos.

Es de experiencia común que la sensibilidad dolorosa varía según los momentos. Desde el tálamo, neuronas de tercer orden llevan impulsos dolorosos a las circunvoluciones posteriores de la corteza cerebral.

En el hombre despierto la estimulación eléctrica de la corteza no desencadena sensaciones dolorosas, y las reacciones al dolor persisten en ausencia de corteza cerebral. Por lo tanto, el tálamo probablemente sea la región principal donde se integra el ingreso doloroso. Sin embargo, las áreas corticales receptoras parecen tener a su cargo la interpretación exacta y el sentido subjetivo del dolor.

El dolor frecuentemente puede dissociarse de su efecto subjetivo desagradable por una operación que se conoce con el nombre de lobotomía prefrontal, en la cual se han cortado las conexiones profundas entre los lóbulos frontales y el resto del cerebro. Los pacientes señalan que todavía perciben dolor, pero que ya no les perturba.

### 1.9 Hiperestesia.

Los receptores del dolor se adaptan poco o nada. En ciertas circunstancias, el umbral para excitación de fibras dolorosas va disminuyendo progresivamente a medida que persiste el estímulo doloroso, haciendo que estos receptores sean cada vez más activados con el tiempo. Este aumento de sensibilidad de los receptores del dolor se llama hiperalgesia. Es un proceso en el cual los mecanismos sensoriales están facilitados, de manera que resultan excesivamente sensibles para estímulos adecuados. Cuando el proceso sólo incluye sensación dolorosa, el fenómeno se denomina hiperalgesia. En este caso estímulos ligeros, normalmente inocuos, producen dolor. Se presenta en muchos estados patológicos y probablemente dependa de producción por el proceso inflamatorio de productos químicos endógenos (como cininas y prostaglandinas), que causan hipopolarización y, por lo tanto, aumentan la excitación de las terminaciones nerviosas del dolor.

### 1.10 Dolor referido o transmitido.

Muchas veces una persona percibe dolor en una parte del cuerpo muy alejada de los tejidos que causan dolor. Este suele llamarse dolor referido o transmitido. En ocasiones, el dolor puede incluso referirse de un área superficial del cuerpo a otra, pero más frecuentemente en uno de los órganos viscerales y se refiere a un área de la superficie corporal. El dolor también puede originarse en una víscera y referirse a otra zona profunda del cuerpo que no coincida con la localización de la víscera origen del dolor. Cuando las fibras dolorosas viscerales son estimuladas intensamente, las sensaciones dolorosas de las vísceras se difunden hacia alguna de las neuronas que conducen sensaciones

dolorosas solamente desde la piel, y el paciente tiene la sensación de que el dolor se origina realmente en la propia piel. También es posible que algún dolor referido dependa de impulsos viscerales y cutáneos a nivel del tálamo, más bien que en la médula espinal.

## 2.- INFLAMACION.

El proceso que se pone en marcha cuando el tejido vivo es atacado por un agente lesivo se llama inflamación. Tiene la finalidad de eliminar o neutralizar al agente perjudicial y a sus efectos y reparar el tejido dañado.

La inflamación es una reacción defensiva contra toda lesión celular resultante. La inflamación incluye los cambios tisulares que se producen en respuesta a un insulto.

Los medios y los sistemas para provocar la respuesta inflamatoria incluyen traumatismo mecánico (especialmente aplastamiento), radiación (térmica, radiactiva), lesión química directa (productos químicos, caústicos y corrosivos), organismos invasores (virus, bacterias, parásitos) y finalmente reacciones de tipo antígeno-anticuerpo. Además algunas sustancias elaboradas dentro del cuerpo pueden causar inflamación.

Los signos y síntomas clásicos de la inflamación en alguna parte del cuerpo, fueron enunciados ya en el año 200 de nuestra era como enrojecimiento, calor, tumefacción, dolor y pérdida o alteración de la función.

Para designar la inflamación de cualquier parte del cuerpo, se añade el sufijo -itis a la parte en la cual se diagnostica la inflamación; por ejemplo: amigdalitis, laringitis, artritis, colitis, etc.

Las reacciones inflamatorias se dividen en dos tipos : agudas y crónicas.

En la inflamación se describen tres fases: lesión, reacción y reparación.

Cuando hay daño de cualquiera de los tejidos corporales, la reacción que tiende a limitar la propagación y a vencerla requiere leucocitos y plasma sanguíneo, células y sustancias intercelulares de tejido conectivo y, en particular, lo que se llama lecho vascular terminal, que incluye las arteriolas que forman el lecho capilar y las vénulas que lo drenan.

## 2.1 Componentes vasculares de la inflamación.

Inmediatamente después de la lesión inicial recibida por el tejido puede haber vasoconstricción pasajera, pero va seguida de una vasodilatación local, sin incremento del riego sanguíneo. En tejidos superficiales esto origina en rojecimiento (rubor) y aumento de temperatura (calor). Los mediadores de la dilatación incluyen histamina, cininas y prostaglandinas. La lesión de las células cebadas en el tejido libera histamina. En la piel humana la reacción inflamatoria inmediata es de tipo rubor-inflamación-pápula, que incluye el reflejo axónico.

Cuando la reacción se desarrolla, en particular después de un estímulo inflamatorio intenso, entran en juego otros mediadores, fuera de la histamina, que conservan la vasodilatación.

A medida que la respuesta inflamatoria progresa tienen lugar cierto número de cambios. El endotelio vascular se hincha y aumenta su permeabilidad: la pérdida de líquido plasmático hacia el tejido aumenta la viscosidad de la sangre, y pla-



quetas sanguíneas y leucocitos tienden a fijarse a la pared endotelial alterada. Los eritrocitos se acumulan incrementando la viscosidad; las plaquetas se reúnen y pueden iniciar la coagulación local; liberan serotonina y compuestos adrenérgicos que aumentan su efecto sobre la reacción vascular. Puede depositarse fibrina con los acúmulos plaquetarios y el vaso llegarse a ocluir por un trombo. La captación de los factores que intervienen en la coagulación facilita más todavía la formación de cininas.

## 2.2 Cambios en el flujo sanguíneo por el lecho vascular.

Un lecho vascular es complejo porque las arteriolas están conectadas a vénulas por conductos de exclusión de pared delgada, y de las porciones proximales de éstos nacen muchos capilares de una red.

Hay células de músculo liso en la pared de las arteriolas y en las porciones proximales de estos conductos, de modo que las dos clases de vasos, participan íntimamente para regular el flujo de sangre por los capilares.

Después de una lesión, el lecho vascular terminal se abre y hay aumento pasajero del flujo sanguíneo, seguido, a su vez, de flujo lento. En esta etapa el endotelio que reviste las vénulas se torna permeable, lo cual permite que escape el plasma a la substancia intercelular circundante.

El escape ocurre entre los bordes de células endoteliales contiguas donde no están unidas por uniones de fascia ocluyente (las regiones de fusión entre los bordes laterales de las células adyacentes, rodean de manera completa cada célula cerca de la superficie luminal. Donde ésta clase de unión no rodea completamente una célula, se denomina unión ocluyente o estrecha), pero también puede ocurrir a través del

citoplasma dañado de las células endoteliales si las paredes capilares han presentado lesión directa por el agente que produce la inflamación.

El escape a través de las paredes de vénulas intactas se explica, en parte, por la liberación local de histamina y otras sustancias vasoactivas de efecto semejante. El escape de plasma de las vénulas hacia la substancia intercelular se llama exudación.

### 2.3 Exudación de líquido( edema inflamatorio).

El aumento de presión capilar causado por la vasodilatación local incrementa el paso de líquido desde el plasma hacia los tejidos. Además el aumento de permeabilidad del endotelio origina un incremento substancial del desplazamiento de proteína plasmática hacia el tejido. Este incremento de permeabilidad tiene lugar en el endotelio de las vénulas como en los capilares.

La presión osmótica del exudado inflamatorio aumenta muy por encima de la correspondiente al líquido tisular normal por la mayor concentración de proteína plasmática, y también por la desintegración de macromoléculas de la substancia intersticial fundamental, con liberación de constituyentes de células lesionadas. Por lo tanto, aumenta el paso de líquido del plasma hacia los tejidos.

La difusión aumentada del líquido tisular en la región inflamada todavía se incrementa por la desintegración de la substancia fundamental.

El flujo de linfa desde la región inflamada aumenta, llevando material soluble y células hacia ganglios linfáticos regionales. El exudado líquido es causa del signo inflamatorio "tumor" (hinchazón).

#### 2.4 Inflamación aguda.

El enrojecimiento y el aumento de la temperatura local que se advierten en los tejidos de la inflamación aguda se explican porque aumenta el volumen de sangre que fluye por el lecho vascular terminal. Esto, a su vez, depende de dilatación de las arteriolas y las vénulas que en estado normal controlan la circulación por el lecho. La hinchazón en el sitio de la inflamación aguda depende de exudación del plasma.

El calor, el enrojecimiento y la tumefacción en la reacción inflamatoria local dependen de algo que es producido por el cuerpo. Las sustancias que actúan por ejemplo, en el sitio de infección para producir los cambios que explican el calor, el enrojecimiento y la hinchazón se llaman mediadores químicos de la reacción inflamatoria aguda. Son de diversas clases. Unos se denominan aminas vasoactivas. La histamina es una amina liberada por las células cebadas en las cercanías del foco. Otra es la serotonina, liberada por las plaquetas. Participan otros mediadores químicos, cuya formación comprende interacciones entre péptidos y proteína del plasma.

El dolor de la inflamación aguda depende, en parte del estiramiento de terminaciones nerviosas por productos que causan dolor del proceso inflamatorio.

#### 2.5 Inflamación crónica.

Si el estímulo inicial de una reacción inflamatoria no se elimina por la reacción, o por un control adecuado, persiste un estado constante de inflamación. De manera característica, hay una abundancia de tejido granulomatoso, exudado, monocitosis con muchas células gigantes

multinucleares formadas por su fusión, linfocitos y acumulación de células plasmáticas. La invasión de tejido conectivo origina la formación de mucho tejido fibroso (fibrosis). Puede haber hiperplasia de tejido parenquimatoso vecino si el tejido que contiene el tejido inflamatorio crónico tiene capacidad de autorregeneración. También hay hiperplasia del sistema reticuloendotelial y de tejido linfoide : estas hiperplasias pueden ser generalizadas o relativamente localizadas, según el lugar y la naturaleza del proceso inflamatorio crónico.

Los elementos tisulares que son atacados pueden generar anticuerpos autoinmunes, o bien una respuesta autoinmune mediada por células, y las reacciones con los componentes antigénicos de los tejidos aumentan el estímulo inflamatorio, originando una desintegración continuada de tejido y logrando la persistencia del estímulo antigénico para la respuesta inmune.

Pueden producirse cambios del cuadro sanguíneo a consecuencia de la reacción inflamatoria crónica : habrá anemia en presencia de pérdida de sangre (estados ulcerosos), linfocitosis (por estímulo inmune), leucopenia (por utilización de los leucocitos), leucocitosis (por los estímulos a la producción de leucocitos ) con neutrofilia y eosinofilia. El aumento de la proporción globulina/ albúmina (por incrementar se la producción de globulina y perderse albúmina en el exudado inflamatorio) produce aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos.

## 2.6 Exudado celular.

La tendencia de los leucocitos a pegarse al endotelio capilar en las primeras etapas de la respuesta inflamatoria va aumentando hasta que se adhiere todo un revestimiento de

los mismos (marginación). Luego fuerzan la pared por actividad ameboide. Primero atraviesan hacia los tejidos los neutrófilos polimorfonucleares, después los monocitos, que van hacia las células lesionadas que iniciaron la respuesta inflamatoria. Los histiocitos tisulares (células reticulo-endoteliales) emigran hacia los focos inflamatorios. El movimiento ameboide de estas células fagocíticas está dirigido por quimiotaxia, interviniendo uno o más factores humorales. La leucotaxina, una mezcla de polipéptidos extraídos de exudados inflamatorios, es un posible candidato, y resulta quimiotáctica in vitro, pero no parece serlo in vivo. El factor de permeabilidad de ganglio linfático (LNPF) se ha culpado de la respuesta inflamatoria que ocurre en reacciones de hipersensibilidad mediada por células.

Los restos de células lesionadas son aprisionados por fagocitosis como material extraño, sobre todo después de opsonización (las enzimas del complemento atacan la superficie de las bacterias y otros antígenos, haciéndolas muy susceptibles para fagocitosis por neutrófilos y macrófagos. Este proceso se llama opsonización) cuando son antigénicos. Las prostaglandinas son leucotácticas como las forman los leucocitos, han de intervenir sosteniendo la exudación celular. La acumulación de polimorfonucleares muertos con algunos productos de degradación del tejido infectado puede explicar la formación de la substancia semilíquida de color amarillo cremoso llamada pus.

Algunos productos formados por la degradación de polimorfonucleares y toxinas bacterianas se llaman pirógeno, porque si son absorbidos en el cuerpo y llevados al centro, semejante al termostato que controla la temperatura e el cerebro, lo afectan de modo que aumenta la temperatura corporal y el sujeto tiene fiebre.

El exudado celular puede formar pus, en la inflamación denominada supurada, cuando el agente inflamatorio es tóxico para las células fagocíticas. El pus forma un absceso que se rodea de una capa fibrosa con muchos macrófagos y células plasmáticas.

Cuando la inflamación supurada incluye una superficie epitelial, se forma una úlcera.

El proceso de reparación después de la reacción inflamatoria incluye primero la supresión de fibrina, células de pus, material extraño, etc., por los macrófagos. Si este proceso se retrasa, se establece una reacción de granulación, de manera que la región lesionada es invadida por tejido conectivo de nuevo crecimiento.

Finalmente el proceso reparador logra la resolución (recuperación de la organización anterior del tejido y de sus funciones) o la formación de cicatriz (consolidación de tejido conectivo fibroso).

El dolor de la inflamación puede depender de estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas por sustancias como histamina, serotonina, cininas, pH bajo y  $K^+$  procedentes de células lesionadas: estas mismas sustancias son candidatos a mediadores de la respuesta vascular en la inflamación.

La hinchazón proporciona otro estímulo para las terminaciones nerviosas sensitivas y contribuye al dolor. Las prostaglandinas disminuyen el umbral de las terminaciones sensoriales para sustancias dolorígenas. El umbral para el dolor en la vecindad de una zona inflamatoria está disminuido; esto es, existe hiperalgesia. El dolor empeora con el movimiento de la región inflamada y ésta es la causa principal de la pérdida de función.

## 2.7 Mediadores químicos de la inflamación.

### \* Histamina.

La histamina fue sintetizada primeramente por Winadaus en 1906. Se comprobó que existía en el cornezuelo como producto de contaminación bacteriana. La histamina está ampliamente distribuida en el cuerpo. Su concentración varía según las especies. En el hombre la máxima se encuentra en pulmones, piel y estómago.

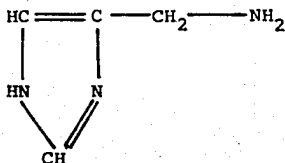
Diversos alimentos pueden contener histamina, y las bacterias intestinales pueden producirlas en grandes cantidades, pero la histamina absorbida es transformada rápidamente y no contribuye a las reservas corporales de esta amina.

La histamina posee actividad farmacológica intensa. Dilata vasos sanguíneos pequeños (arteriolas), pero en general el músculo liso en otros lugares se contrae por acción de la histamina. Constituye un estimulante de la secreción de ácido por la mucosa gástrica.

La histamina interviene como mediador humoral en muchos procesos patológicos, y las drogas antihistamínicas pueden mejorar las acciones de la histamina en tales procesos.

### - Biosíntesis de la histamina:

La histamina se forma a partir del aminoácido histidina por descarboxilación. Su estructura es la siguiente :



Hay dos enzimas que pueden catalizar la reacción por descarboxilación: la descarboxilasa de L-histidina, muy específica y activa, y la menos específica y la menos activa, descarboxilasa de aminoácidos aromáticos.

La descarboxilasa histidina está ampliamente distribuida en los tejidos; existe en las células cebadas que almacenan histamina, en las células de la mucosa gástrica, y en las células de tejidos en crecimiento activo, como los embrionarios y algunos tumores.

La actividad de descarboxilasa de histidina en algunos tejidos aumenta en situaciones de alarma y estados infecciosos.

Diversos microorganismos poseen enzimas que descarboxilan la histidina y que son la causa del contenido de histamina en muchos alimentos.

Bacterias normalmente presentes en la flora intestinal tienen intensa actividad descarboxilante de la histidina, y convierten la histidina libre en histamina, que puede ser absorbida y eliminada como tal en la orina.

- Inhibición de la biosíntesis de histamina:

La descarboxilasa de histidina es inhibida por los análogos  $\alpha$ -metilo y  $\alpha$ -hidracilo de la histidina; estos inhibidores son relativamente específicos, y poseen poca actividad sobre la descarboxilasa en aminoácidos aromáticos.

- Liberadores de histamina:

La liberación de histamina desde los gránulos de las células cebadas puede efectuarse en dos etapas: en la primera, los gránulos bruscamente vacían; en la segunda, cuando los gránulos quedan expuestos a los cationes del medio extracelular, la histamina se libera por intercambio iónico. La amina se conserva fija dentro del gránulo por fuerzas electrostáticas.



Aunque la liberación de los gránulos suele acompañarse de liberación de histamina, es posible que también tenga lugar una liberación de la amina dentro de la célula.

La histamina es liberada de las células cebadas por agentes físicos, químicos, reacciones de tipo antígeno-anticuerpo, y diversos medicamentos.

-Acciones de la histamina:

La histamina es un poderoso dilatador de arteriolas terminales; produce caída de la resistencia periférica y repleción intensa de capilares. Las venas son constreñidas. El retorno venoso disminuye y la presión en las vénulas tiende a aumentar.

La histamina aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción. Con pequeñas dosis de histamina la caída de la resistencia periférica disminuye y la presión arterial. Grandes dosis de histamina producen intensa caída de la presión arterial, y la sangre se acumula en los capilares, la permeabilidad capilar aumenta y se pierde líquido de la circulación pasando a los tejidos; por lo tanto el volumen de sangre circulante disminuye.

En el hombre la inyección intravenosa de histamina tiene como consecuencia bochorno de la piel, primero de cara, luego de cuello, torso y extremidades.

La inyección intradérmica de histamina provoca una serie de acontecimientos denominados la triple respuesta. Los vasos sanguíneos afectados por la histamina se dilatan y producen enrojecimiento. Los vasos sanguíneos vecinos se dilatan y producen un eritema o bochorno.

La permeabilidad aumentada de los vasos sanguíneos ampliamente dilatados en la zona de bochorno produce acumulación de líquido tisular; el edema local así originado se llama

pápula. Por lo tanto los tres componentes de la triple respuesta son enrojecimiento, inflamación y pápula.

En el hombre la histamina normalmente produce disnea a consecuencia de una ligera broncoconstricción. Esto es porque provoca una contracción del músculo liso de los bronquios. La histamina aumenta las secreciones de las mucosas, quizá por dilatación de los vasos sanguíneos correspondientes; también estimula las secreciones lagrimales, salivales, pépticas y pancreáticas.

#### \* Serotonina.

El suero de la sangre coagulada contiene una sustancia vasoconstrictora que no existe en el plasma. Este descubrimiento se hizo hace más de un siglo. La sustancia vasoconstrictora del suero es liberada por las plaquetas que se desintegran durante el proceso de coagulación. Se ha denominado "vasoconstrictina" o "vasotonina" para indicar su acción o "trombocitina" para señalar su origen. En 1948 se aisló del suero la sustancia activa en forma pura y se le dió el nombre de serotonina.

La serotonina se identificó como la 5-hidroxitriptamina (5-HT). La serotonina tiene por nombre químico 3-(2-aminoetil)-5-hidroxiindol.

#### - Biosíntesis de la serotonina:

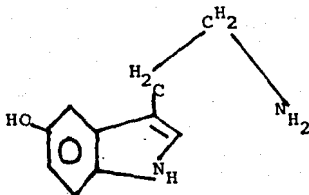
La serotonina proviene del aminoácido triptofano, que se hidroxila para formar 5-hidroxitriptofano (5-HTP = precursor de 5-hidroxitriptamina) y luego se descarboxila proporcionando la amina. Normalmente el 1% del triptofano se convierte en serotonina.

La serotonina se forma a partir de 5-hidroxitriptofano en

una reacción catalizada por descarboxilasa de aminoácidos aromáticos.

La monoaminoxidasa es la enzima principal que interviene en la inactivación de la serotonina.

La estructura de la serotonina es :



- Acciones de la serotonina:

La serotonina es un poderoso vasoconstrictor, excepto en los vasos sanguíneos del músculo esquelético y en el corazón (vasos coronarios), que son dilatados. Como vasoconstrictor es relativamente más activa en el músculo liso de las venas que el de las arteriolas, de manera que la sangre se acumula en los capilares sobre todo en la piel, donde causa borchorno.

Puede provocar un aumento de presión en arteria pulmonar, corazón derecho y venosa central, y una disminución temporal de llenado de corazón izquierdo y de gasto cardiaco izquierdo.

Los vasos sanguíneos del riñón están constreñidos por la serotonina y se inhibe la formación de orina.

La serotonina ejerce acción directa sobre el corazón aislado, aumentando la frecuencia y la fuerza de los latidos.

La serotonina es un estimulante ganglionar que libera cate-

colaminas de la médula suprarrenal. Estimula quimiorreceptores sensitivos en corazón y pulmones, y desencadena un reflejo que produce bradicardia y vasodilatación periférica. La respuesta a la inyección intravenosa de serotonina depende de la dosis, especie y las condiciones del medio.

La serotonina aumenta el tono y la motilidad de la mayor parte del tubo digestivo y facilita el reflejo peristáltico. La serotonina suele producir un breve aumento del volumen respiratorio por minuto al estimular los quimiorreceptores carotídeos y aórticos.

La serotonina provoca vasoconstricción local, es decir, produce hemostasia.

#### \* Cininas.

Se incluyen en este grupo polipéptidos que contienen 8 a 12 unidades de aminoácidos en secuencia lineal, se forman en los tejidos y poseen intensa actividad farmacológica sobre el músculo liso de diversos tipos. El término cinina se refiere a su actividad sobre el músculo liso.

Las principales substancias que se incluyen en el grupo de cininas polipeptídicas son calidina y bradicinina, angiotensina y substancia P.

Se estableció que la calicreína tiene las propiedades de una enzima que actúa sobre un precursor plasmático para producir una substancia farmacológicamente activa, que es la calidina.

Se comprobó que la Tripsina y algunos venenos de serpiente (que contienen enzimas proteolíticas parecidas a la Tripsina) liberan una proteína plasmática, una substancia que provoca la contracción lenta de preparaciones aisladas de fleón de cobayo. Denominaron a esta substancia bradicinina, refiriendo a la contracción lenta.

Las sustancias bradiginina y calidina se aislaron en 1961 y se comprobó que eran polipéptidos muy relacionados. De hecho la calidina original era una mezcla de bradiginina y lisil-bradiginina. Ahora el nombre de calidina se utiliza para referirse específicamente a la lisil-bradiginina. La calidina se convierte rápidamente en bradiginina por acción de una aminopeptidasa del plasma.

- Acciones de cininas plasmáticas:

En inyección intravenosa, la bradiginina actúa directamente sobre el músculo liso arteriolar periférico, produciendo dilatación y, por lo tanto, caída de la presión arterial; pero el efecto depresor es opuesto a la acción presora mediada por el sistema nervioso central. La inyección en la arteria carótida o en los ventrículos cerebrales provoca aumento de presión arterial.

También estimula los ganglios simpáticos y las células cromafines en algunas especies.

La bradiginina es un poderoso vasoconstrictor de venas y se ha empleado preparaciones de venas aisladas para su biovaloración. La permeabilidad capilar aumenta; por lo tanto el ritmo de formación de linfa se incrementa por acción de la bradiginina. Las inyecciones intradérmicas producen eritema y pápula; la bradiginina tiene una potencia unas diez veces mayor que la histamina.

La bradiginina aplicada a terminaciones nerviosas sensitivas expuestas en la piel humana, causa dolor. La aspirina y drogas antiinflamatorias similares antagonizan la acción dolorígena de la bradiginina. Se piensa que esto depende de inhibir la síntesis de prostaglandinas que potencian la acción dolorígena de la bradiginina, más bien que de un bloque directo de la respuesta a la misma.

Se ha sugerido que la bradicinina es liberada a consecuencia de la disminución de pH que tiene lugar en el músculo isquémico o activo.

Puede mediar la vasodilatación y también puede corresponderle el dolor que se percibe si la vasodilatación es inadecuada.

El sistema plasmático de formación de cinina es activado por lesión tisular y otras causas de reacción inflamatoria. La hiperemia, el edema y el dolor de una zona inflamatoria pudieran estar mediados por la bradicinina. Esta existe en exudados inflamatorios y en líquido sinovial de articulaciones artríticas.

No hay antagonistas específicos, pero cierto número de drogas con actividad antihistamínica y antiserotonínica también tienen acción antibradicinina: incluyen la dimetotiacina y substancias relacionadas.

#### \* Prostaglandinas.

En 1930 se comprobó que el líquido seminal humano y los extractos de glándulas sexuales accesorias de carnero tenían acción estimulante sobre el músculo liso del útero e intestino, y provocaban caída de la presión arterial después de la inyección intravenosa. El principio activo se caracterizó como un material ácido complejo soluble en solventes de líquidos, y se le dió el nombre de prostaglandina. Se pueden obtener substancias parecidas a la prostaglandina de muchos tejidos, incluyendo cerebro y otros tejidos nerviosos, pulmón, riñón, suprarrenales y bazo.

Las prostaglandinas principales obtenidas de tejidos humanos se han denominado prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) y prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_2$ ).

Las letras E y F se emplearon originalmente al comprobar que los dos tipos de prostaglandinas podían separarse por reparto diferencial entre éter(E) y amortiguador de fosfato (F).

Hay otras tres series de prostaglandinas denominadas A, B, C. Las prostaglandinas A y B provienen de PGE por tratamiento ácido (A) y alcalino (B) respectivamente. Las prostaglandinas A y C son isómeras de las correspondientes PGB obtenidas por tratamiento con alcalinos.

- Biosíntesis de prostaglandinas:

Las prostaglandinas se sintetizan en los tejidos a partir de ácidos grasos insaturados de cadena larga. Las prostaglandinas se forman a partir de células y tejidos intactos empleando extractos de pulmón, tubo digestivo y médula renal de varios mamíferos.

La síntesis de prostaglandinas es inhibida por la aspirina, indometacina y el salicilato sódico.

- Reacciones inflamatorias:

Las prostaglandinas son liberadas junto con otras sustancias activas en diversos tipos de reacciones inflamatorias de hipersensibilidad.

En el hombre se libera una mezcla de prostaglandinas  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $F_1$  y  $F_2$  en lugares de eczema alérgico.

Las prostaglandinas liberadas median algunas manifestaciones de la reacción inflamatoria, por ejemplo, en la uveítis, donde hay aumento de la presión intraocular y una constricción de la pupila rebelde a la acción de la atropina; inyecciones intradérmicas de prostaglandina producen una respuesta inflamatoria con bochorno (por vasodilatación local), y pápulas por aumento de permeabilidad capilar. Las  $PGE_s$  son más potentes que las  $PGF_s$ ; la broncoconstricción que ocurre en reac-

ciones pulmonares de hipersensibilidad, podría depender de liberación de  $\text{PGF}_2\alpha$ ; la migración de leucocitos, como se produce en zonas inflamatorias, es estimulada por  $\text{PGE}_1$ .

La síntesis de prostaglandinas en la inflamación se considera secundaria a la liberación de ácidos grasos precursores de los complejos lípidos por acción de enzimas lisosómicas, en particular fosfolipasa A.

Las prostaglandinas también ejercen algunos efectos antiinflamatorios:  $\text{PGE}_1$  y  $\text{PGA}_2$  inhiben la liberación de enzimas lisosómicas de los leucocitos en respuesta al factor reumatoide (una IgM) y suprimen la artritis que acompaña.  $\text{PGE}_1$  y  $\text{PGE}_2$  inhiben la liberación de histamina por antígeno de los basófilos asociada con IgE de donadores alérgicos.



## CAPITULO II

## ANALGESICOS

Las drogas con acción predominantemente supresora del dolor se denominan analgésicos y se clasifican dependiendo de su lugar de acción.

Se clasifican en narcóticos (acción central) y en no narcóticos (acción periférica).

La clasificación de los analgésicos como narcóticos y no narcóticos se basa en consideraciones legales. Desde un punto de vista médico, sería más útil clasificar a las drogas analgésicas como intensas o ligeras. La mayor parte de los analgésicos narcóticos son intensos y los no narcóticos son ligeros.

No hay ningún fármaco que sea un analgésico ideal, pero si lo hubiera tendría las siguientes propiedades :

- 1.- Una capacidad máxima para aliviar el dolor y disminuir la ansiedad con el mismo.
- 2.- Rápida absorción y una eficacia prolongada.
- 3.- Ausencia de efectos colaterales.
- 4.- No causar adicción.
- 5.- Mínima inducción de tolerancia.
- 6.- Eficaz por todas las vías de administración pero particularmente por la oral.

## 1.- ANALGESICOS NARCOTICOS.

Los principales fármacos del grupo de los narcóticos son derivados o relacionados químicamente con los alcaloides del opio. Estos fármacos son analgésicos potentes, pueden causar tolerancia y dependencia física a menos que se admi-

nistren con cautela. También producen efectos colaterales que pudieran tener consecuencias serias.

La verdadera forma de acción de los fármacos narcóticos es todavía dudosa, aunque sus efectos tan extensos ciertamente indican una interferencia con la neurotransmisión en varias formas.

La idea de un desciframiento central de un impulso aferente por un receptor específico para el dolor podría explicar en parte el efecto analgésico y probablemente el eufórico. Las investigaciones recientes han demostrado la presencia en el cerebro de sustancia parecidas a la morfina (endorfinas y encefalinas) las cuales probablemente actúan como inhibidoras de las neuronas que son receptoras específicas del dolor. Estas sustancias también afectan las conexiones neuronales asociadas con el estado de ánimo y la respuesta al dolor, reduciendo al mínimo esta respuesta y produciendo una sensación de bienestar. La morfina y otros narcóticos pueden producir analgesia y euforia mediante una acción similar. Es probable que se combinen con los receptores específicos, dando que los antagonistas de los narcóticos inmediatamente interviene la acción de éstos, lo cual indicaría desplazamiento del narcótico desde un sitio de unión específico.

### 1.1 Clasificación de los analgésicos narcóticos.

Los analgésicos narcóticos se dividen en cinco categorías:

#### 1) Alcaloides naturales del opio:

- Morfina
- Codeína

- 2) Derivados sintéticos de los opiáceos:
  - Dihidromorfinona (Dilaudid)
  - Herofina
  - Metildihidromorfinona (metopon)
  - Hidrocodona (Hycodan)
- 3) Medicamentos sintéticos derivados de los opiáceos:
  - Fenazocina (Prinadol)
  - Meperidina (Demerol)
  - Alfaprodina (Nisentil)
  - Anileridina (Leritine)
  - Priminodina (Alvodine)
  - Difenoxilato
  - Metadona (Dolophine)
  - Levorfanol (Levo-Dromoran)
- 4) Medicamentos sintéticos de tipo opio con poca potencia y poca tendencia a la toxicomanía:
  - Propoxifeno (Darvon)
  - Etoheptacina (Zactane)
  - Pentazocina (Talwin)
- 5) Antagonistas de narcóticos:
  - Nalorfina (Nalline)
  - Levalorfan (Lorfan)
  - Clorhidrato de naloxona (Narcan)

## 1.2 Historia.

El opio (de la palabra griega para jugo) es el exudado desecado de las cápsulas de la amapola, Papaver Somniferum, que es planta o medicamento indígena en Asia Menor, pero ahora es ampliamente cultivada. Los alcaloides del opio constituyen aproximadamente 25% en peso, y de ellos hay más de 20. Sólo hay cuatro que tengan empleo medicinal que son, la mor-

fina, codeína, papaverina y noscapina (narcotina).

El opio alivia el dolor y la ansiedad, facilita el sueño y provoca una sensación general de paz y bienestar. Sus efectos psicológicos ya se conocieron en Babilonia (400 a.J.C.) y se utilizó para tranquilizar a las criaturas en el viejo Egipto antes del año 200 a.J.C., empleo que persistió en Europa hasta comienzos del siglo XX. En las viejas culturas griega y romana se utilizaba para favorecer el sueño. Los comerciantes de Arabia introdujeron el opio en China, en el año 1000 d.J.C., y se utilizaba para el tratamiento de la diarrea.

El médico suizo Paracelso, tenía una opinión tan elevada del valor medicinal del opio que le dió el nombre Láudano (latín ,Laudare= alabanza) para preparados que lo contenían. El nombre láudano más tarde se limitó a la simple tintura alcohólica del opio.

En 1803, un farmacéutico germano, Serturner, aisló el principal alcaloide del opio y lo llamó morfina (según morfeo, el Dios griego de los sueños). El nombre de morfina se utiliza ahora, teniendo presente que los alcaloides terminan en ina. La noscapina fue extraída por Robiquen en 1817, y la codeína en 1832; la tebaína fue extraída por Pelletier en 1835, y la Papaverina, por Merck en 1848. A mediados del siglo XIX los preparados del opio para uso medicinal, fueron siendo sustituidos por alcaloides puros.

### 1.3 Alcaloides del opio.

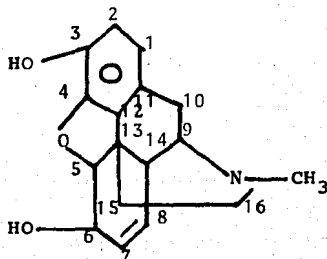
Los alcaloides del opio se dividen arbitrariamente en dos clases químicas diferentes, derivados fenantránicos y derivados bencilisoquinolina, que difieren en sus propiedades farmacológicas.

Los principales derivados fenantrénicos son la morfina (9 - 17% en peso del opio), la codeína (0.3-4%) y la tebaína. La morfina es el alcaloide más importante, y causa principal de las acciones farmacológicas del opio. La codeína (metilmorfina) tiene acciones similares, pero más débiles. Difiere químicamente de la morfina solamente porque el OH fenólico en el carbono 3 es substituído por un grupo metilo. La tebaína difiere de la morfina por cuanto ambos grupos OH es tan metilados y hay dos sobles enlaces en el anillo C entre carbonos 6 y 7 y entre 8 y 14. La tebaína está desprovista de acción analgésica y no se emplea en medicina.

Los principales derivados bencilisoquinolínicos del opio son la papaverina y la noscapina. Ninguno de ellos poseen acción analgésica, aunque parece que la papaverina potencia la acción analgésica de la morfina.

### 1.3a Morfina.

La morfina se sintetizó en 1952. Los dos grupos hidroxilo, uno fenólico y otro alcohólico, tienen gran importancia, ya que algunos derivados naturales de la morfina se obtienen por simples modificaciones de uno o ambos. El sulfato de morfina es la sal más utilizada en los Estados Unidos. La estructura química de la morfina es:



Las principales reacciones farmacológicas de la morfina son:

- Efectos sobre el sistema nervioso central:

- a) Analgesia
- b) Euforia o disforia
- c) Sedación o sueño
- d) Depresión del reflejo de la tos
- e) Depresión del centro respiratorio
- f) Depresor del centro vasomotor con hipotensión
- g) Depresión de algunos reflejos espinales y facilitación de otros.
- h) Liberación de hormona antidiurética , causa de oliguria.
- i) Disminución de liberación de corticotrofina y hormonas gonadotróficas hipofisarias.
- j) Miosis
- k) Náuseas y vómitos por estimulación de la zona quimiorreceptora desencadenante, seguida luego de depresión del centro del vómito.
- l) Tolerancia y dependencia

- Efectos periféricos:

- a) Disminución de la motilidad y aumento del tono de las vías digestivas con cierre de esfínteres.
- b) Disminución de secreciones glandulares del tubo digestivo.
- c) Espasmo de vías biliares y contracción del esfínter de Oddi.
- d) Aumento del tono del músculo detrusor de la vejiga , causa de urgencia urinaria, pero incremento del tono del esfínter vesical que provoca dificultad para orinar.
- e) Constricción de bronquios.
- f) Dilatación de vasos sanguíneos cutáneos, (incluyendo yenas), de cara y cuello y parte alta del tórax, por lo

que hay aumento local de la temperatura cutánea, con sudor.

- g) Prurito, sobre todo de nariz y carrillos, dependiente de la liberación de histamina.
- h) Contracción de los músculos erectores del pelo, causando piloerección.
- i) Prolongación del parto y aumento de la mortalidad neonatal.

- Los usos terapéuticos principales de la morfina son :

- a) aliviar el dolor visceral y traumático
- b) aliviar la ansiedad en casos de procesos graves, como choque, hematemesis o ataque cardíaco.
- c) controlar la diarrea
- d) suprimir la tos
- e) aliviar la disnea en la insuficiencia ventricular izquierda aguda y el edema pulmonar.
- f) aliviar la ansiedad en agonizantes

- Acción analgésica:

La indicación principal para la morfina es el alivio de un dolor agudo-intenso. La morfina y drogas relacionadas también pueden estar indicadas para tratar el intenso dolor crónico que acompaña a procesos malignos. El uso de morfina y productos relacionados en combinación con drogas de tipo atropínico (por ejemplo, hioscina y morfina) como medicación preoperatoria probablemente no esté justificado en ausencia de dolor. En dosis suficientes la morfina puede elevar experimentalmente el umbral de una serie de estímulos dolorosos, incluyendo calor, corrientes eléctricas, presión intensa, radiación térmica o isquemia. Sin embargo, con dosis terapéu-

ticas la percepción del estímulo doloroso no siempre disminuye, aunque si cambian las reacciones alteradas ante dicho estímulo. Dosis moderadas de morfina son eficaces aliviando el dolor patológico y aumentando la capacidad para tolerar el dolor experimental, aunque la sensación dolorosa siga percibiéndose. Por lo tanto, la morfina parece actuar primero sobre los sistemas neuronales a los cuales corresponden las respuestas efectivas (ansiedad, miedo, pánico) a estímulos nocivos; pero, además, disminuye la intensidad de la sensación específica.

Cuando se administra morfina por vía subcutánea a una persona normal en cantidad de 10 a 15 mg, produce en algunas somnolencia y euforia, en otras ansiedad y náuseas. El individuo puede dormirse, sus respiraciones se vuelven lentas y sus pupilas se contraen.

La dosis óptima de morfina para el adulto medio es de 8 a 15 mg. Puede elevar el umbral de la percepción dolorosa en 60 a 70 por 100. Se ha comprobado que 10 mg de morfina alivian el dolor posoperatorio moderado hasta en un 90 por 100 de los pacientes. Este porcentaje disminuye hasta 70 por 100 en el dolor posoperatorio intenso. Una dosis de 15 mg puede elevar este porcentaje hasta 80.

#### + Lugar de acción:

El lugar de acción analgésica de la morfina está en el sistema nervioso central. No afecta la sensibilidad de receptores sensoriales para el dolor, ni modifica la conducción de impulsos nerviosos a lo largo de las fibras aferentes. A nivel de la médula espinal la morfina disminuye reflejos polisinápticos (reflejos flexor y extensor cruzado), en dosis que carecen de efecto, o que facilitan reflejos monosinápticos (reflejo rotuliano). La depresión de reflejos espinales polisinápticos actuando a nivel de la médula requiere dosis mayores



de morfina que las necesarias para una acción analgésica, pero el mecanismo de acción puede ser similar. La morfina posiblemente disminuya la liberación de transmisor en inter-neuronas espinales hasta un nivel en el cual está deprimida la sumación temporal necesaria para activar la rama eferente del reflejo. La morfina deprime las respuestas corticales a la estimulación repetitiva de aferentes viscerales, y altera el tipo de respuestas corticales de reclutamiento hasta estimular el sistema de proyección tálamo cortical.

La morfina también atenúa o suprime los cambios eléctricos en la amígdala y el hipocampo producidos por estimulación dolorosa. Estas reacciones sobre estructuras corticales y límbicas puede reflejar la capacidad de la morfina para alterar la reacción subjetiva al dolor.

- Efectos endocrinológicos inducidos por acciones hipotalámica y central :

La morfina tiende a disminuir la respuesta del hipotálamo, a la estimulación aferente, más no altera en grado importante la respuesta a estimulación eléctrica directa. En el hombre, la temperatura corporal disminuye ligeramente con dosis terapéuticas de morfina.

La morfina y la mayor parte de los narcóticos hacen que se libere la hormona antidiurética y por ello causan oliguria. Este efecto es mediado por el hipotálamo y puede ser producido por la inyección de cantidades mínimas de morfina en el núcleo supraóptico. La retención urinaria que sigue de la administración de morfina depende de dificultad para la micción y percepción de los estímulos que la provocan.

Los efectos agudos de los opioides sobre la liberación de corticotropina (ACTH) y la actividad corticosuprarenal son inconstantes y dependen de la especie y las circunstancias.

de administración. Sin embargo, la morfina puede inhibir la respuesta corticosuprarrenal al estado de alarma y el cuadro diurno de liberación. En el ser humano, la morfina administrada crónicamente deprime la función corticosuprarrenal, probablemente al actuar sobre la adenohipófisis, y de esta manera disminuye la concentración plasmática y en la orina de 17-hidroxicorticosteroides y 17 cetosteroides.

En el ser humano, la dosis de morfina en límites terapéuticos pueden producir elevación moderada de la concentración de azúcar en sangre.

- Efectos sobre la respiración :

La morfina deprime la respiración incluso en dosis terapéuticas normales, y la muerte por intoxicación aguda, resulta de paro respiratorio.

La morfina es un depresor primario y continuo de la respiración, por acción directa de los centros respiratorios del tallo cerebral. La depresión respiratoria se advierte aún con dosis demasiado pequeñas para producir sueño o trastornar la conciencia y aumenta progresivamente con el incremento de la dosis.

La depresión respiratoria máxima ocurre aproximadamente durante los primeros siete minutos que siguen a la administración intravenosa de morfina, pero puede tardar hasta 30 minutos cuando la vía de administración es intramuscular y hasta 90 minutos con la inyección subcutánea. La sensibilidad de los centros respiratorios comienza a normalizarse en dos a tres horas, pero el volumen respiratorio por minuto es notablemente bajo durante cuatro o cinco horas consecutivas a las dosis terapéuticas.

El mecanismo de la depresión respiratoria entraña reducción en la capacidad de respuesta de los centros respiratorios

del tallo cerebral al aumento de la presión parcial de dióxido de carbono. También deprime los centros protuberanciales y bulbares reguladores del ritmo respiratorio y la capacidad de los centros respiratorios del bulbo para responder a la estimulación eléctrica.

La influencia de varios estímulos aferentes al centro respiratorio no resulta afectada en el mismo grado. La estimulación hipóxica de los quimiorreceptores puede aún ser efectiva cuando el centro respiratorio muestra una respuesta disminuida al  $\text{CO}_2$ . Cuando el estímulo principal de la respiración es la hipoxia, la inhalación de  $\text{O}_2$  a alta tensión produce apnea.

- Acción béquica:

La morfina deprime directamente el centro de la tos en el bulbo. Esta acción no guarda relación con su acción depresora respiratoria o analgésica, y se dispone de drogas contra la tos que no producen depresión respiratoria ni acción analgésica. Por lo tanto, ahora raramente se emplea la morfina para calmar la tos.

- Excitación:

Dosis altas de morfina producen convulsiones. Las estructuras supramedulares son más sensibles al efecto convulsionante que la médula espinal, puesto que las dosis convulsionantes producen ataques por encima del nivel de la sección medular pero no por debajo.

Los efectos excitatorios pudieran ser la causa de la rigidez muscular que se observa al utilizar para anestesia dosis altas de meperidina o fentanil.

- Efectos sobre las pupilas:

Las pupilas son constreñidas por la morfina, y esta acción es contrarrestada por la atropina. La constricción pupilar es una consecuencia de la acción del medicamento sobre el sistema nervioso central.

La morfina aumenta mucho la reacción de la pupila a la luz, pero también se produce algo de miosis en la obscuridad total. Después de dosis tóxicas de opioides, hay fuerte miosis y son patognomónicas las pupilas puntiformes; sin embargo, cuando sobreviene la asfixia, se produce midriasis en grado considerable. La tolerancia a la acción miótica de la morfina no es grande y el morfínómano continúa teniendo las pupilas constreñidas.

- Efectos gastrointestinales:

La morfina tiende a aumentar el tono del músculo liso intestinal y disminuir los movimientos propulsores. La morfina retrasa el vaciamiento gástrico reduciendo la motilidad del estómago y contrayendo el píloro, probablemente también el duodeno. El estreñimiento causado por la morfina puede depender de varios factores que son:

- 1) Aumento del tono y disminución de la actividad propulsora en todo el tubo digestivo.
- 2) Percepción incompleta de los estímulos sensoriales, que en otro caso desencadenarían el reflejo de la defecación.

La morfina disminuye la secreción del ácido clorhídrico. Las secreciones pancreática y biliar disminuyen con la morfina y la digestión del alimento en el intestino delgado se demora. Después de la hipertonicidad suele seguir un período de atonía relativa. Hay mayor absorción de agua, a causa del retraso en el tránsito del contenido intestinal y aumenta por ello la viscosidad del tmo.

Las ondas peristálticas propulsivas del colon disminuyen o desaparecen por la acción de la morfina y el tono aumenta hasta llegar al espasmo, que demora el paso del contenido y origina la defecación de las heces que a su vez retarda su avance por el colon. La amplitud de las contracciones rítmicas no propulsivas del colon suele aumentar. El tono del esfínter anal aumenta notablemente y esto, aunado a la inatención a los estímulos sensitivos normales en el reflejo de la defecación como resultado de las acciones centrales del fármaco, contribuye aún más al estreñimiento causado por la morfina.

- Piel:

Dosis terapéuticas de morfina dilatan los vasos sanguíneos cutáneos. La piel de la cara, del cuello y de la parte superior del tórax se enrojecen y se pone caliente. Estas alteraciones de la circulación cutánea quizás sean debidas a la liberación de histamina y pueden causar el prurito y la sudación que suele ocurrir al administrar morfina. La liberación de histamina probablemente explique la urticaria que se observa en el sitio de inyección.

- Efectos cardiovasculares:

Los efectos cardiovasculares de la morfina suelen carecer de importancia si se administra en dosis terapéuticas. El medicamento se emplea muchas veces en enfermos cardíacos para aliviar el dolor del infarto miocárdico y en el tratamiento del edema pulmonar agudo de origen cardíaco. Después de administrar grandes dosis, la morfina puede causar depresión vasomotora central. La hipoxia quizá desempeñe un importante papel en la caída de la presión arterial, pero en la acción hipotensora brusca que se observa después

de la inyección intravenosa intervienen mecanismos más complejos. La morfina puede causar sus efectos por vía refleja, iniciando la actividad aferente en el nervio vago.

La frecuencia cardíaca permanece inalterada o aumenta ligeramente y no hay un efecto consistente en el gasto cardíaco. La morfina debe de usarse con cuidado en pacientes cuyo volumen sanguíneo se encuentra disminuído, ya que estos son propensos a la hipotensión.

- Acción nauseante y emética:

Las náuseas y vómitos causados por la morfina son efectos colaterales causados por la estimulación directa de la zona quimiorreceptora disparadora (ZQD) para la emésis en el área posterior del bulbo. El efecto vomitivo de la morfina es contrarrestado por antagonistas de narcóticos.

Además de estimular la ZQD, la morfina deprime el centro del vómito; por eso, después de haber administrado dosis terapéuticas es poco frecuente que las dosis sucesivas produzcan vómito.

- Metabolismo:

La morfina se absorbe fácilmente después de la inyección subcutánea o intramuscular. Se calcula que el 60 por 100, aproximadamente, de la morfina inyectada subcutáneamente es absorbida durante los 30 primeros minutos. La absorción es influida fuertemente por la circulación subcutánea. La absorción por el tubo digestivo es lenta.

Alrededor del 90 por 100 de una dosis administrada puede recuperarse en la orina en forma conjugada; un pequeño porcentaje puede obtenerse en las heces. La excreción biliar puede explicar la presencia de morfina en las heces.

La morfina se absorbe relativamente mal después de ingestión,

y suele administrarse por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, en una dosis inicial de 19 mg. Después de la inyección subcutánea, la concentración máxima en el encéfalo tiene lugar al cabo de unos 45 minutos. La morfina libre rápidamente abandona la sangre y se concentra en el riñón, pulmón, hígado, bazo y músculo esquelético. Debido a la masa que constituyen, los músculos esqueléticos captan la fracción principal, aunque la concentración de morfina en el músculo esquelético sigue siendo menor que en otros tejidos. Si bien el cerebro es el lugar de acción de la morfina, solo una parte relativamente pequeña de la dosis administrada atraviesa la barrera hematoencefálica.

La vía principal del metabolismo es la conjugación con el ácido glucurónico para formar 3-monoglucurónico de morfina, que es eliminado principalmente con la orina después de filtrado por el glomérulo. Los túbulos renales secretan una pequeña cantidad de morfina libre y de morfina conjugada; otra pequeña cantidad pasa a la bilis y es eliminada con las heces. El 90%, de una dosis de morfina es eliminada durante las primeras 24 horas siguientes.

- Tolerancia y dependencia:

La tolerancia y la dependencia física para la morfina se desarrollarán rápidamente y muchas veces van precedidas y acompañadas de dependencia psicológica o emocional de gran intensidad.

Los individuos que han adquirido tolerancia para la morfina también son tolerantes para otros analgésicos de tipo morfínico, ya que hay tolerancia cruzada entre drogas del mismo grupo.

La tolerancia, caracterizada por una disminución de intensidad y un acortamiento del período de analgesia, euforia,

sedación y depresión respiratoria causados por la morfina, se desarrolla rápidamente cuando se repiten las dosis, y se acompaña de un aumento neto de la dosis mortal media. En morfinómanos, la tolerancia alcanza grados extremos; se llegan a tomar dosis de 300-600 mg (30 a 60 veces de la dosis normal). El desarrollo de tolerancia puede atribuirse en gran parte a una adaptación de sistemas neuronales que son afectados por la morfina.

No se desarrolla tolerancia para las acciones constrictoras gastrointestinales o pupilares de la morfina, ni tampoco para los efectos excitantes de la misma.

Si la administración de morfina se prolonga, tanto una persona normal como un toxicómano necesitarán dosis progresivamente mayores de la misma para obtener los mismos efectos subjetivos.

La dependencia física de la morfina ya comienza a descubrirse al cabo de 24 horas si se va administrando cada 4 horas. Una dependencia grave suele necesitar semanas o meses para desarrollarse. El peligro disminuye si la dosis de morfina se administra muy espaciadamente. Puede desarrollarse grave dependencia psíquica en pacientes emocionalmente perturbados que se volverán físicamente dependientes a consecuencia del uso compulsivo de morfina.

La supresión de morfina en un persona que ya sufre dependencia física produce un síndrome característico. Los síntomas del síndrome de supresión en diversos sentidos son opuestos a los efectos de la morfina; como si la supresión de la droga a la cual se ha adaptado el cuerpo, produjera un rebote en sentido opuesto. Cuando un individuo con dependencia carece de su primera dosis tiene sensación de miedo intenso. En plazo de 8 a 16 horas después de suprimir la droga aumentan la nerviosidad e irritabilidad y comienzan la an--



siedad y el miedo. En ojos y nariz aumenta la secreción como en un resfriado grave. Las pupilas se dilatan, hay crisis recurrentes de piloerección.

A las 36 horas los músculos esqueléticos empiezan movimientos temblorosos y se desarrollan fuertes calambres en piernas y abdomen. Hay vómito intenso e incontrolado, saliveo, micciones repetitivas. El paciente no puede dormir. La frecuencia respiratoria aumenta y presión arterial y temperatura se elevan. La glucemia y el metabolismo basal aumentan. El síndrome alcanza el máximo al plazo de 48 a 78 horas; más tarde va cediendo poco a poco durante los 10 días siguientes. La prevención de la recidiva requiere psicoterapia y rehabilitación.

El tratamiento inicial de un individuo con dependencia suele requerir cambiar la morfina por otra droga del mismo tipo, pero que produzca un síndrome de supresión menos molesto.

Cuando se desarrolla tolerancia y dependencia, las neuronas del cerebro en alguna forma aumentan su actividad para compensar la acción depresora de la droga, de manera que se desarrolla tolerancia. Cuando la influencia restrictiva se suprime, interrumpiendo la droga o antagonizándola se produce una compensación excesiva, con lo cual aparece el síndrome de supresión.

Se ha comprobado que la morfina deprime la liberación de acetilcolina por las neuronas cerebrales; algunos investigadores consideran que se produce tolerancia cuando mecanismos compensadores restablecen un ritmo normal de liberación de acetilcolina a pesar de la restricción impuesta por la morfina. Se considera que la brusca supresión de la morfina produce por rebote una intensa liberación de acetilcolina, causa de los síntomas de supresión.

## 1.3b Codeína.

La codeína es un alcaloide natural de opio; sin embargo, la cantidad que existe en el producto natural es demasiado pequeña para cubrir la demanda, y la mayor parte de la codeína que se usa en el comercio se prepara metilando morfina.

La codeína se parece a la morfina por cuanto posee acciones analgésicas, béquica y antidiarreica. Sin embargo, es mucho menos potente y resulta inadecuada contra el dolor intenso, incluso empleando las dosis máximas toleradas. La codeína difiere de la morfina por cuanto raramente causa dependencia grave, y dosis elevadas producen excitación en lugar de depresión.

Una ventaja importante de la codeína es que resulta relativamente más eficaz que la morfina por vía bucal. La dosis bucal de codeína sólo es 50% mayor que la dosis parenteral de eficacia similar. La codeína se absorbe mejor que la morfina por el aparato digestivo, pero otro factor contribuyente a su eficacia relativamente mayor por vía bucal es que se metaboliza más lentamente debido al grupo metoxi en posición 3, que impide la conjugación glucurónida a este nivel. La codeína es metabolizada parcialmente dando morfina (aproximadamente 10%) pero no se sabe hasta que punto ésta contribuya en el hombre. La codeína se usa como analgésico para dolores ligeros (sola o en combinación con aspirina y paracetamol), también como béquico y antidiarreico.

El fosfato de codeína se utiliza ampliamente por la boca en dosis de 15 a 64 mg para dolores moderadamente intensos cuando los analgésicos no adictivos resultan ineficaces. Se administra por vía subcutánea para el dolor intenso.

En el cuerpo la codeína es desmetilada en parte hasta morfina, y en parte en norcodeína. Las formas conjugadas de estos compuestos se eliminan por la orina.

#### 1.4 Derivados sintéticos de los opiáceos.

##### 1.4a Heroína o diacetilmorfina.

La heroína se prepara por acetilación de ambos grupos OH de la morfina. Fue sintetizada primeramente en 1874. Entró en el comercio en 1898 como remedio para la tos y para tratar la dependencia de la morfina, pues tal dependencia simplemente se transfiere a la diacetilmorfina y puede ser más intensa todavía.

La heroína es un supresor de la tos más potente que la morfina. Se comprobó que la heroína comparte las acciones análgicas, eufóricas, sedantes y depresoras respiratorias de la morfina, y es más potente que ella.

Existe la impresión clínica de que tiene menor tendencia que la morfina a provocar vómito, disforia y estreñimiento, pero éste hecho no está comprobado.

La heroína es más soluble en los lípidos que la morfina; por lo tanto, se absorbe mejor administrada por la boca. En el cuerpo se convierte primero en monoacetilmorfina, luego en morfina, y la mayor parte de datos existentes indican que sus acciones farmacológicas dependen principalmente de la morfina liberada.

##### 1.4b Hidrocodona.

En este compuesto el grupo hidroxilo en el carbono 6 de la codeína está substituído por un oxígeno de carbonilo formado por una cetona, y en el doble enlace 7,8 se ha saturado. El compuesto se prepara a partir de la tebaína. Posee actividad analgésica similar a la codeína, pero se utiliza principalmente como béquico. La dosis bucal recomendada para el adulto es de 5 a 15 mg; puede administrarse 3 ó 4 veces al día.

#### 1.4c Dihidromorfinona.

Se prepara a partir de la hidrocodona y oxicodona. Es hasta diez veces más potente que la morfina como analgésico. Su acción depresora respiratoria es también mayor, aunque puede causar menos náuseas y menos estreñimiento. La dosis para inyección hipodérmica son aproximadamente la décima parte de la dosis de morfina, es decir, 1 a 2 mg.

#### 1.4d Metildihidromorfinona.

Este compuesto deriva de la tebafina. Es más poderosa que la morfina, pero no tiene ventajas sobre ellas, excepto que es eficaz por vía bucal; por lo que casi no se emplea.

#### 1.5 Medicamentos sintéticos derivados de los opiáceos.

##### 1.5a Fenazocina.

Fue el primer compuesto de los benzomorfanos que entró en el comercio para empleo clínico. Es unas tres veces más potente que la morfina en cuanto a actividad analgésica, y más eficaz que ella administrada por vía bucal.

##### 1.5b Meperidina.

Es el primer elemento de la serie fenilpiperidina; se sintetizó al final de la década de 1930. Originalmente se le estudió como atropínico, pero se descubrió que tenía considerable acción analgésica. En su estructura química es muy poco parecido a la morfina y durante mucho tiempo se consideró que no poseía muchos de los efectos indeseables de este alcaloide. Fue el primer analgésico completamente sintético que pudo substituir a la morfina en muchas situaciones clínicas.

La meperidina ejerce sus principales acciones farmacológicas en el sistema nervioso central. En dosis terapéuticas produce analgesia, sedación, euforia, depresión respiratoria y otros efectos parecidos en el sistema nervioso central que produce la morfina.

La meperidina es menos potente que la morfina; los efectos de una dosis usual (50-100 mg) durante 2 a 4 horas. La meperidina se administra por vía bucal, intramuscular o subcutánea; generalmente es menos eficaz por vía bucal. Produce tolerancia y dependencia del mismo tipo que la morfina y es equivalente a ella en estos aspectos empleando dosis analgésicas.

Produce menos constricción pupilar que la morfina porque su acción de tipo atropínico contrarresta el efecto estimulante sobre la pupila del núcleo del tercer par craneal. Otras manifestaciones de su acción de tipo atropínico son la boca seca y la sed.

En dosis terapéuticas, la meperidina no produce efectos secundarios importantes en el aparato cardiovascular. Con la administración intravenosa de meperidina, aumenta el riego sanguíneo periférico y disminuye la resistencia periférica arterial y venosa.

La meperidina tiene efecto espasmógeno en ciertos órganos de musculatura lisa.

La meperidina se absorbe bien cualquiera que sea la vía de administración. Cuando es la bucal y en dosis aisladas, el nivel máximo en el plasma se alcanza en la primera o en la segunda hora después de la administración. Cuando se utiliza la vía venosa, la concentración plasmática disminuye con rapidez en la primera o segunda hora y después poco a poco. Aproximadamente 40 por 100 de la meperidina se liga a las proteínas del plasma. La meperidina se metaboliza en el hígado.

### 1.5c Alfaprodina, Anileridina, Piminodina, Difenoxilato.

Son miembros de la serie fenilpiperidina. La alfaprodina se parece a la meperidina. Su acción analgésica es rápida y breve, pero no se ha demostrado que sea superior a la meperidina.

La anileridina guarda relación con la meperidina, pero es ligeramente más activa. La dosis bucal en adultos es de 25 a 50 mg. Puede darse por vía intramuscular en dosis de 40 mg para dolores intensos.

La piminodina, guarda químicamente relación con la meperidina. Se utiliza fundamentalmente como analgésico por vía bucal o por inyección.

El difenoxilato posee acción analgésica, se utiliza casi estrictamente como antidiarreico.

### 1.5d Metadona.

Las propiedades farmacológicas de la metadona son cualitativamente semejantes a las de la morfina. La potencia analgésica de la metadona depende principalmente del isómero levógiro. La iscometadona difiere de la metadona solamente por la posición del grupo metílico en la cadena lateral. Las propiedades sobresalientes de la metadona son su eficaz actividad analgésica, su eficacia por la vía bucal y la extendida duración de su acción para anular los síntomas de abstinencia en personas con dependencia física, y la tendencia a mostrar efectos persistentes con la administración repetida.

También causa sedación y depresión respiratoria y actúa en el músculo liso y en el aparato cardiovascular en la misma forma que la morfina. Posee acción sedante ligeramente menor que la de la morfina.

A diferencia de la morfina, la metadona es casi tan activa por vía bucal que por vía parenteral. El uso prolongado origina tolerancia y dependencia de tipo morfinico. La metadona se utiliza como analgésico y supresor de la tos. Tiene particular valor en el tratamiento de la morfinomanía. Las dos drogas, morfina y metadona, muestran tolerancia cruzada, de manera que es posible substituir la morfina por metadona sin desencadenar el síndrome de abstinencia. Luego la metadona puede irse disminuyendo con precaución. Como su acción es prolongada, el síndrome de supresión de metadona es de comienzo relativamente más lento, dura mayor tiempo y tiene menor intensidad.

Diez minutos después de la inyección subcutánea, en el plasma se encuentra una concentración apreciable de metadona. También se absorbe bien por el aparato gastrointestinal y puede descubrirse en el plasma en un término de 30 minutos de la ingestión; alcanza concentración máxima en cuatro horas. Después de dosis terapéuticas, el 85 por 100 de la metadona se conjuga a proteínas plasmáticas. Después sale rápidamente de la sangre y se localiza en pulmones, hígado, riñones y bazo; es pequeña la parte que llega al cerebro. La metadona es excretada por la bilis y orina.

#### 1.5e Levorfanol.

Es un medicamento sintético en estrecha relación química con la morfina. El isómero levógiro es unas cinco veces más analgésico que la morfina; por lo que se administra en dosis de 2 mg. La acción dura algo más que la de la morfina. La depresión respiratoria y la tendencia a la toxicomanía son grandes, pero las acciones emética y de estreñimiento son moderadas.

1.6 Medicamentos sintéticos de tipo opiáceo de poca potencia y poca tendencia a la toxicomanía.

1.6a Propoxifeno.

Se utiliza mucho, generalmente en combinación con aspirina, fenacetina y cafeína, el denominado Darvon Compuesto. El propoxifeno puro es un analgésico más débil que la codeína. Es posible que este medicamento produzca tolerancia y adicción.

El propoxifeno produce analgesia actuando sobre el sistema nervioso central. Produce otros efectos sobre el sistema nervioso central cualitativamente semejantes a los observados con la codeína y otros opioides. Carece de acción anti-pirética o antiinflamatoria importante. La dosis suficiente de propoxifeno dentro de sus indicaciones es de 32 a 64 mg. El propoxifeno se absorbe después de la administración bucal o parenteral. Hay concentración plasmática en término de una hora, alcanza cifras máximas en unas dos horas y después disminuye lentamente. La semivida del propoxifeno después de la administración bucal es aproximadamente de tres y media horas; valor doble del obtenido después de la inyección intravenosa. Con la administración bucal repetida cada 6 horas, aumenta la concentración plasmática que alcanza un estado uniforme después de unos dos días. En dosis terapéuticas, el propoxifeno no produce efectos importantes en el sistema cardiovascular. Por vía bucal, como depresor de la respiración tiene aproximadamente la tercera parte de la potencia que la codeína administrada por la misma vía. Dosis moderadamente tóxicas suelen producir depresión del sistema nervioso central y de la respiración, pero en dosis aún mayores el cuadro se complica por convulsiones además de la depresión respiratoria.



El peligro de abuso con el propoxifeno es menos que con la codeína. Dosis muy grandes (800 mg diarios) reducen la intensidad del síndrome de supresión de la morfina algo menos eficazmente que la dosis de 1 500 mg de codeína. Los efectos secundarios desagradables y las psicosis tóxicas que aparecen con el propoxifeno impiden usarlo en dosis grandes.

#### 1.6b Etoheptacina.

Guarda relación con la meperidina y, con el propoxifeno. Tiene poca tendencia a la adicción y poca potencia.

#### 1.6c Pentazocina.

Es un analgésico sintético estructuralmente relacionado con la fenazocina. Es 3 ó 4 veces menos potente que la morfina como analgésico, y unas 50 veces menos activo que la nalorfina como antagonista. Su equilibrio de acción es en favor de la analgesia más bien que del antagonismo, pero su actividad antagonística intrínseca es suficiente para que tenga ventaja sobre la morfina, como analgésico en algunas situaciones, sobre todo cuando resulta particularmente indeseable la producción de dependencia. Sin embargo, la pentazocina no es muy eficaz para aliviar dolores intensos y carece del efecto euforizante de la morfina.

Los principales efectos indeseables de la pentazocina son: sedación, sudor, vértigo y aturdimiento. Pueden producirse náuseas y el vómito es poco frecuente. Después del empleo prolongado de morfina o de algún analgésico relacionado el brusco cambio a pentazocina puede desencadenar un síndrome de abstinencia.

La pentazocina es metabolizada principalmente en el hígado.

el 30% es eliminado en forma de conjugados glucurónicos y \_  
menos del 13% aparece en la orina.

## 1.7 Antagonistas de narcóticos.

### 1.7a Nalorfina.

En 1914 se señaló que la substitución del grupo metilo del átomo de nitrógeno de la codeína por un grupo alilo  $(-\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2)$  producía un compuesto (N-alilnorcodeína) capaz de antagonizar la mayor parte de las acciones de la morfina. Treinta años más tarde se preparó el derivado equivalente de la morfina (N-alilnormorfina, nalorfina) y en experimentos con animales se comprobó que era un antagonista más potente que la N-alilnorcodeína de las acciones de la morfina y analgésicos similares.

Como antagonista la nalorfina tiene una potencia múltiple de la que posee la N-alilnorcodeína. La nalorfina demostró su utilidad en casos de dosificación excesiva de morfina y analgésicos similares. La nalorfina posee actividad de tipo morfínico y, de hecho, tiene aproximadamente igual potencia que la morfina como analgésico.

El tipo de interacción producido cuando se administran juntas nalorfina y morfina depende de la proporción de las dos drogas. Hay antagonismo parcial cuando la proporción de dosis (nalorfina:morfina es de 1:8 ; hay antagonismo completo cuando la proporción es de 1:4 ; y hay efecto analgésico aditivo cuando la proporción es de 1:1).

Cuando la nalorfina es administrada en el hombre que es adicto a la morfina, se desencadena un síndrome de supresión agudo. Esta observación hace pensar que un analgésico que también posee acción antagonista pudiera no conllevar la tendencia de la adicción característica de la morfina.

La nalorfina no es sustituto útil de la morfina porque en dosis analgésicas produce efectos secundarios intolerables, incluyendo una potente reacción disfórica caracterizada por pensamientos incontrolados, incapacidad de concentrarse, irritabilidad y ansiedad, aprehensión y sensación de muerte inminente. Se cree que probablemente la acción de antídoto del medicamento puede depender de inhibición por competencia, substituyendo drogas poderosas con un compuesto débil que tiene mayor afinidad por los receptores. El medicamento de por sí no es estimulante respiratorio en las personas normales y no debe utilizarse en intoxicaciones por barbitúricos u otros hipnóticos o anestésicos.

La nalorfina se administra en dosis de 5 a 10 mg, generalmente por vía venosa en pacientes intoxicados, la dosis no pasará de 40 mg.

Los antagonistas del tipo de nalorfina son muy eficaces contra la depresión respiratoria grave producida por opioides pero no contra la benigna.

Dosis pequeñas (5 a 15 mg) de nalorfina en el ser humano producen algunos efectos neurovegetativos semejantes a los causados por la morfina. Disminuye la temperatura corporal, disminuye algo la frecuencia cardiaca y hay miosis. El volumen respiratorio por minuto y la sensibilidad del centro respiratorio a  $CO_2$  disminuyen en la misma medida que la observada después de dosis bajas de morfina. Algunos antagonistas del tipo de la nalorfina producen diuresis al inhibir la liberación de ADH.

Los efectos subjetivos de la nalorfina en el ser humano dependen principalmente de la dosis, el sujeto y la situación. La nalorfina impide o anula los efectos sobre el sistema nervioso central y aparato gastrointestinal de los opioides. El antagonismo de los efectos antidiurético, hipotérmico y an-

titusivo de la morfina puede ser disimulado por la capacidad de la nalorfina para producir las mismas acciones.

La nalorfina es mucho más eficaz después de la administración parenteral que la bucal, probablemente a causa de la biotransformación rápida en el hígado. Después de la administración parenteral de nalorfina, las concentraciones en el cerebro son 3 a 4 veces mayores que después de dosis comparables de morfina. Las concentraciones cerebrales disminuyen rápidamente y después de 4 horas sólo se advierten cantidades insignificantes.

#### 1.7b Levalorfán.

Es un antagonista de la morfina muy similar en sus indicaciones a la nalorfina. Guarda la misma relación con el levorfanol, que la nalorfina con la morfina, tanto química como farmacológicamente.

El levalorfán es varias veces más potente que la nalorfina como antagonista, y su potencia analgésica es comparable. El comienzo y la duración de acción del levalorfán son semejantes a los de la nalorfina. Las indicaciones terapéuticas del levalorfán son idénticas a las de la nalorfina.

#### 1.7c Naloxona.

Es un antagonista de los narcóticos, derivado N-alfílico del clorhidrato de oximorfona. Este fármaco es casi un antagonista puro.

La naloxona invierte la acción depresora respiratoria de los narcóticos relacionados con la morfina, meperidina y metadona. La naloxona no provoca acción respiratoria, constricción

pupilar, sedación ni analgesia. Antagoniza las acciones de la pentazocina. Aunque la naloxona no antagoniza los efectos depresores respiratorios de los barbitúricos e hipnóticos, no los agrava. La naloxona provoca un síndrome de abstinencia si se administra a pacientes toxicómanos para productos de tipo opiáceo.

La naloxona es útil en la intoxicación aguda por morfina, y con el fin de evitar el recaer en la dependencia. Es de 100 a 1000 veces menos activa por vía bucal que por vía parenteral. Se han preparado fórmulas combinadas de analgésicos activos por vía bucal con naloxona, basándose en que la poca actividad bucal con naloxona no impide el efecto analgésico de la mezcla tomada por vía oral, pero sí evita el efecto euforizante cuando se inyecta.

La naloxona carece casi por completo de efectos agonistas. En el ser humano, dosis subcutáneas de 12 mg no producen efectos subjetivos patentes, y 24 mg causan sólo algo de somnolencia. Se han administrado dosis bucales de más de 1 g sin producir efectos subjetivos o fisiológicos mayores. Dosis pequeñas (0.4 a 0.8 mg) de naloxona administradas por vía intramuscular o intravenosa impiden o anulan rápidamente los efectos de opioides. En pacientes de depresión respiratoria, hay aumento de la frecuencia de la respiración en término de uno o dos minutos. Desaparecen los efectos sedantes y si la presión arterial está disminuida, se vuelve normal. Dosis de 1 mg de naloxona por vía intravenosa bloquea completamente los efectos de 25 mg de heroína. El efecto antagonista dura de 1 a 4 horas, dependiendo de la dosis de naloxona.

En personas que dependen de opioides, dosis subcutáneas de naloxona (0.5 mg) desencadenan síndrome de abstinencia de moderado a grave.

Los efectos de la naloxona se observan casi inmediatamente \_ después de la administración intravenosa. El fármaco se me-- taboliza en el hígado por conjugación con ácido glucurónico. El fármaco se absorbe después de la administración bucal, pe-- ro se metaboliza muy rápidamente en el primer paso por el hí gado, por lo cual sólo tiene la mitad de la potencia que cuan do se administra por vía parenteral. Dosis bucales mayores \_ de 1 g se metaboliza casi completamente en menos de 24 horas. La naloxona es el fármaco de elección en la mayor parte de \_ las circunstancias en las cuales se necesita efecto antago-- nista de opioides.

## 2.- ANALGESICOS NO NARCOTICOS.

En comparación con los analgésicos narcóticos, existe \_ un grupo de medicamentos analgésicos muy utilizados, los cua les tienen propiedades antipiréticas, y la mayor parte son \_ también antiinflamatorios. Estas drogas analgésicas-antipiré ticas pertenecen a cuatro clases químicas:

- 1) Salicílicos
- 2) Pirazolonas
- 3) Derivados del para-aminofenol
- 4) Acido mefenámico e Ibuprofeno

Estas drogas, administradas por vía oral, alivian únicamente el dolor benigno y moderado, en su mayor parte por efecto an tiinflamatorio periférico; no se caracterizan por tolerancia importante ni por predisposición a la dependencia física.

## 2.1 Salicilatos.

El ácido salicílico o ácido o-hidroxibenzoico es un compuesto orgánico simple que ejerce notables efectos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios, antirreumáticos y uricosúricos en el hombre. Es prototipo de los salicilatos y de otros fármacos con efectos semejantes.

La palabra salicilato proviene del nombre botánico de la familia del sauce, Salicaceae. En el siglo XVIII se descubrieron en Inglaterra las propiedades terapéuticas de la corteza del sauce. La corteza del sauce contiene un glucósido amargo llamado salicilina. Por hidrólisis, la salicilina libera glucosa y alcohol salicílico (saligenina). El ácido salicílico fue preparado a partir de la saligenina y después fue sintetizado a partir del fenol. El salicilato de sodio fue usado por primera vez como antipirético en la fiebre reumática.

El ácido acetilsalicílico fue introducido en medicina con el nombre de ASPIRINA en 1899. Es más activa que el salicilato sódico.

### - Química:

El ácido salicílico (ácido ortohidroxibenzoico) es tan irritante que sólo puede usarse externamente; tiene acción bacteriostática, fúngica y queratolítica. Se usa por vía externa para combatir algunos trastornos de la piel. Por ser tan irritante se han sintetizado varios derivados del ácido para uso general. Estos forman dos grupos, ésteres del ácido salicílico, que se obtienen por substitución en el grupo carboxilo; y ésters salicílicos de ácidos orgánicos, en los que el grupo carboxilo del ácido es conservado y la substitución se hace en el OH fenólico. La aspirina es un éster acético del ácido salicílico.

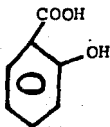
Todos los compuestos se nombran colectivamente "salicilatos".

o fármacos "salicíflicos"; el radical salicilo es  $C_6H_4(OH) \cdot CO \cdot O^-$ .

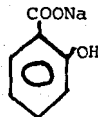
Los salicilatos producen sus efectos típicos por su contenido de ácido salicífico, aunque algunos de los efectos de la aspirina dependen de su capacidad para acetilar proteínas. Las sustituciones que se hagan en el grupo carboxilo o en el hidroxilo sirven para modificar su potencia o toxicidad. La posición orto del OH es un carácter importante para la acción del salicilato. El ácido benzoico,  $C_6H_5COOH$ , tiene las mismas acciones del ácido salicífico, pero es mucho más débil.

#### FORMULAS ESTRUCTURALES DE SALICILATOS Y SALICILAMIDA:

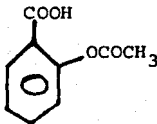
Acido Salicífico



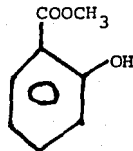
Salicilato de Sodio



Aspirina



Salicilato de Metilo





- Absorción:

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

La velocidad de absorción está regida por la rapidez de desintegración y disolución si se administran tabletas; también el pH en la superficie de la mucosa y tiempo de vaciamiento gástrico.

La absorción de salicilatos es por difusión pasiva, principalmente de las moléculas liposolubles no disociadas (ácido salicílico y ácido acetilsalicílico) a través de las membranas gastrointestinales, por lo cual está bajo el efecto del pH gástrico. Esto es, el pH de los salicilatos es bajo (pH de la aspirina = 3.56) y, por lo tanto, están en forma predominantemente no ionizada, más soluble en los lípidos, con el pH bajo del contenido gástrico (pH 1.0). El pH del contenido intestinal se halla en el lado alcalino de la neutralidad y los salicilatos están muy ionizados. La absorción prosigue; de hecho, es mayor que la del estómago a pesar del pH menos favorable, debido a la superficie de absorción mucho mayor a nivel del intestino delgado. Por lo tanto, cualquier técnica que acelere el vaciamiento gástrico hace más rápida la absorción. Por ejemplo, la aspirina es poco soluble (1 en 300 de agua), por lo tanto, su ritmo de disolución depende mucho de la pequeñez de las partículas.

Existen tabletas de aspirina soluble y de aspirina amortiguada. Estas tabletas contienen aspirina, ácido cítrico anhidro, bicarbonato sódico, carbono cálcico o aspirina y bicarbonato cálcico.

Las proporciones son tales que en la solución estos compuestos producen acetilsalicilato cálcico, citrato cálcico y carbonato cálcico, o acetilsalicilato sódico, citrato sódico y bicarbonato sódico respectivamente. El álcali de estos preparados aumenta el pH del estómago, por lo tanto, tiende a retrasar la absorción por aumentar la ionización de la droga. Esto queda compensado por su mejor distribución sobre la mucosa gástrica dependiente de la mayor solubilidad y porque la droga pasa más rápidamente al intestino.

La aspirina es un medicamento adecuado para lograr concentraciones elevadas de ácido salicílico en los tejidos sin provocar los efectos secundarios que acompañan la ingestión de ácido salicílico, muy irritante.

La absorción rectal es incompleta, por lo que no se recomienda utilizar esta vía de administración cuando se necesitan altas concentraciones de la substancia en el plasma.

El ácido salicílico se absorbe rápidamente en la piel intacta.

Cuando las moléculas de salicilato no ionizadas entran en las células de la mucosa gástrica, se disocian y pasan a la forma ionizada por el alto pH (7.0) intracelular; la concentración del anión salicilato en las células puede ser de 15 a 20 veces la del lumen gástrico, de lo que puede resultar la lesión de la mucosa gástrica,

#### - Distribución:

Después de absorberse, el salicilato se distribuye rápidamente en todos los tejidos y en la mayor parte de los líquidos extracelulares principalmente por procesos pasivos que dependen del pH. Se encuentra en los líquidos sinovial, cefaloraquídeo y peritoneal, en la saliva y en la leche. El salicilato experimenta transporte activo por un sistema de

capacidad baja y saturable para salir del líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo. Atravieza fácilmente la barrera placentaria. No se secreta en el jugo gástrico. Sólo indicios de salicilato aparecen en el sudor, bilis y las heces.

Las concentraciones máximas tienen lugar en el plasma, riñón, hígado, corazón y pulmones. Los salicilatos atraviezan todas las membranas celulares por un proceso que parece depender de la insulina.

El volumen medio de distribución de la aspirina y del salicilato sódico en personas normales es de aproximadamente 150 ml/ kg de peso corporal, un valor igual al espacio (extra celular) de la insulina; como el salicilato se halla en las células de varios tejidos, esto significa que la distribución es muy desigual en el organismo. La concentración de salicilato en el líquido intracelular es menor que en el plasma, en parte a causa del pH más bajo del primero.

El salicilato no se acumula en los líquidos patológicos; por lo que no hay una distribución selectiva en los lugares del efecto terapéutico.

La aspirina ingerida se absorbe como tal, pero alguna cantidad se absorbe como ácido salicílico, que resulta de hidrólisis por esterases en las mucosas gástrica e intestinal y el hígado. Puede detectarse en el plasma por poco tiempo. El éster se hidroliza rápidamente en el plasma, hígado, eritrocitos y lentamente en el líquido sinovial. Por la rapidez de la hidrólisis, los niveles de aspirina en el plasma son siempre muy bajos y raramente exceden de 2 mg/100 ml con las dosis terapéuticas ordinarias.

La aspirina tiene por sí misma actividad farmacológica y no requiere para sus efectos la formación del ácido salicílico por hidrólisis.

El salicilato de metilo es rápidamente hidrolizado con pro ducción de este ácido, principalmente en el hígado. Del 50% al 80% del ácido salicílico en el plasma está unido a sus proteínas, principalmente la albúmina. La hipalbuminemia se acompaña de una alta concentración de salicilato libre en el plasma. El salicilato establece competencia con tiroxina, triyodotironina, penicilina, tiopental, fenitoína, bilirrubina, triptófano, algunos péptidos, ácido úrico y naproxeno en lo que se refiere a sitios de conjugación en las proteínas plasmáticas. La aspirina inalterada se liga a las proteínas del plasma en muy pequeño grado; pero acetila la albúmina del plasma humano in vivo por reacción con el grupo  $\epsilon$ -amino de la lisina, lo que puede alterar el carácter antigénico de la albúmina y tener relación con el síndrome de la hipersensibilidad a la aspirina.

#### - Biotransformación y Excreción:

El salicilato se metaboliza principalmente en el retículo endoplásmico de las células hepáticas. La cantidad metabolizada depende del ritmo de eliminación urinaria de salicilato y, por lo tanto, del pH de la orina. En orina alcalina hasta el 85% de la dosis administrada es eliminada rápidamente con salicilato sin modificación, mientras que con pH normal se elimina sin cambio menos del 25%.

Los tres principales productos metabólicos de los salicilatos son ácidos salicílicos, el glucurónido fenólico y el acilglucurónido. Además, una pequeña parte se oxida y pasa a ácido gentísico (o sea, ácido 2,5-dihidroxibenzoico), así como a ácidos 2,3-dihidroxibenzoico y 2,3,5-trihidroxibenzoico. Estos metabolitos se eliminan por la orina; los conjugados y el ácido gentísico se han identificado también en

el plasma, hígado y algunos otros tejidos. La concentración de los metabolitos en el plasma es muy baja y rara vez pasa de 1 por 100 de salicilato del plasma.

Los salicilatos se excretan principalmente por el riñón y en cantidades muy pequeñas por la saliva y otras vías. Casi toda la cantidad administrada aparece en la orina como salicilato libre inalterado, y como los cuatro metabolitos; las cantidades relativas de los cuales varían con el estado de salud o enfermedad, con la dosis y con el pH de la orina. Los metabolitos del salicilato pasan rápidamente a través del glomérulo hacia la orina tubular. El salicilato libre se difunde lentamente a través de los glomérulos, y también es secretado a través de la pared del túbulo proximal hacia la orina tubular por un mecanismo de transporte facilitado por portador para ácidos orgánicos. Si la orina tubular es ácida la ionización del ácido salicílico queda suprimida, y la forma no ionizada, soluble en los lípidos, es reabsorbida parcialmente hacia el torrente vascular. La reabsorción es tanto mayor cuando menor la diuresis. En la orina alcalina la mayor parte del ácido salicílico está ionizado, y el ión salicilato persiste en dicha orina.

Por lo tanto, la eliminación renal de salicilato se acelera por la poliuria o por la orina alcalina. Resulta más lenta por insuficiencia renal, oliguria y orina ácida, y por la presencia de otros ácidos orgánicos débiles que establecen competencia con el mecanismo de transporte a nivel del túbulo proximal.

#### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.-

##### - Analgesia:

Los tipos de dolor susceptibles al alivio por salicila

tos son los poco intensos, de origen circunscrito o difuso, en particular son, cefalea, mialgia, atralgia y otros dolores que nacen en estructuras tegumentarias y no en las vísceras. Los salicilatos se utilizan más para analgesia que cualquier otra clase de medicamentos. Tienen la ventaja de que el uso crónico no origina tolerancia ni adicción, y que la toxicidad es menor que la de analgésicos más potentes. Los salicilatos alivian el dolor por efecto periférico y sobre el sistema nervioso central. El alivio del dolor resulta de modificación de la causa del mismo en el sitio de origen, que por lo general presenta inflamación. Los salicilatos, al inhibir la síntesis de prostaglandinas que ocurre en los tejidos inflamados, impiden la sensibilización de los receptores del dolor a estímulos mecánicos o a sustancias químicas, como la bradicinina, que participa como mediador en la respuesta dolorosa. Los salicilatos poseen propiedad analgésica neta y útil. El dolor patológico es más susceptible al alivio con salicilatos que el dolor producido experimentalmente.

- Antipiresis:

Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal; el efecto antipirético es rápido y eficaz en pacientes febriles. La regulación de la temperatura corporal exige balance entre la producción y la pérdida de calor. En el sistema nervioso central los núcleos hipotalámicos, tienen un papel indispensable en la regulación de los mecanismos periféricos que participan en la producción y la pérdida del calor corporal. El hipotálamo regula el punto fijo en el cual se mantiene la temperatura corporal. En la fiebre persiste el balance entre la producción y la pérdida calórica, excepto que el punto fijo esté en nivel

más alto. Los salicilatos actúan para volver a fijar el termostato para la temperatura normal. No se inhibe la producción de calor, pero aumenta la disipación calórica por aumento del riego sanguíneo periférico y la sudación.

Los salicilatos en dosis moderadas disminuyen el aumento de la temperatura corporal, pero también aumentan la utilización de oxígeno y el metabolismo, y en dosis tóxicas producen efecto pirético que origina sudación, la cual aumenta la deshidratación.

El efecto antipirético no depende de acción directa sobre las neuronas hipotalámicas, pues no disminuyen la temperatura corporal normal ni impiden la fiebre producida por enfriamiento local del hipotálamo. El efecto antipirético parece tener relación con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. La prostaglandina E<sub>1</sub> es pirógeno potente cuando se inyecta en la porción anterior del hipotálamo o los ventrículos cerebrales, la misma región en la cual actúan los pirógenos, y este efecto no es bloqueado por antipiréticos. Los pirógenos causan producción de una sustancia semejante a la prostaglandina E en el cerebro, efecto inhibido por los salicilatos.

#### - Efectos neurológicos:

Con dosis elevadas, el salicilato tiene efectos tóxicos en el sistema nervioso central que consisten en estimulación seguida de depresión. Puede haber confusión, mareo, zumbido de oídos, sordera a los tonos altos, delirio, psicosis, estupor y coma.

El zumbido y la pérdida de audición se debe al aumento de la presión en el laberinto y el efecto sobre las células ciliadas del caracol. Hay una estrecha relación entre la pérdida de audición en decibeles y la concentración del salicila

to en el plasma, excepto en casos de hipersensibilidad al medicamento. Tal pérdida es reversible en 2 ó 3 días después de la supresión del salicilato.

Los salicilatos producen náuseas y vómitos que resultan de estímulos receptores accesibles desde el líquido cefalorraquídeo, probablemente en la zona quimiorreceptora desencadenante. Aparecen náusea y vómitos cuando la concentración de salicilato en el plasma es de aproximadamente 270 mg/ml, pero estos mismo efectos pueden ocurrir con niveles menores del medicamento cuando hay irritación gástrica local.

#### - Respiración:

Los efectos de los salicilatos en la respiración contribuyen a los graves trastornos del equilibrio ácido-base, caracterizados por el envenenamiento por estos medicamentos. Los salicilatos estimulan la respiración de modo directo e indirecto. Dosis terapéuticas de salicilatos aumentan el consumo de oxígeno y la producción de  $\text{CO}_2$ . Este efecto ocurre primariamente en el músculo esquelético como resultado del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa producido por los salicilatos. El aumento de la producción de  $\text{CO}_2$  estimula la respiración. La aumentada ventilación alveolar compensa el aumento de producción de  $\text{CO}_2$  y así la presión del  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ) del plasma no se altera. El aumento inicial de la ventilación alveolar se caracteriza por la mayor profundidad de la respiración y sólo por ligero aumento de la frecuencia respiratoria. Si se administra un barbitúrico o morfina para disminuir la respuesta respiratoria al  $\text{CO}_2$ , aumenta la presión del  $\text{CO}_2$  del plasma y se produce acidosis respiratoria. Al llegar el salicilato al bulbo, estimula directamente el centro respiratorio. Esto produce una hiperventilación que se manifiesta por aumento de la profundidad y de la frecuen



cia respiratoria. Durante la fase inicial de la intoxicación por salicilato, la ventilación alveolar y la frecuencia respiratoria pueden aumentar al doble. Durante la última fase de la estimulación central directa, el volumen respiratorio por minuto llega al décuplo, disminuye la presión del  $\text{CO}_2$  alveolar y del plasma y se produce alcalosis respiratoria.

La compensación de la alcalosis respiratoria sobreviene rápidamente; la excreción renal de bicarbonato acompañado de sodio y de potasio aumenta, el bicarbonato del plasma disminuye y el pH sanguíneo se normaliza. Esta es la etapa de alcalosis respiratoria compensada.

La intensidad de la alcalosis respiratoria es proporcional a la dosis de salicilato y a la duración del tratamiento.

La disminución del bicarbonato plasmático es importante, por cuanto disminuye uno de los sistemas amortiguadores principales, y el cuerpo es más vulnerable para la acidosis que se produce con dosis elevadas de salicilato, especialmente en niños.

Dosis muy elevadas y tóxicas de salicilatos ejercen sobre la respiración un efecto opuesto; la respiración se deprime por acción inhibitoria sobre los centros respiratorios. El aumento de producción de  $\text{CO}_2$  luego supera la eliminación con el aire espirado; la  $\text{PCO}_2$  plasmática aumenta y disminuye el pH de la sangre. Como la concentración de bicarbonato es baja a consecuencia de la secreción renal aumentada, hay acidosis respiratoria no compensada. Además, se produce acidosis metabólica por acumulación de ácidos que tienen tres orígenes principales:

1. el ácido salicílico es ionizado al pH de la sangre y las dosis tóxicas desplazan de 2 a 3 ml por litro de bicarbonato plasmático.
2. dosis tóxicas de salicilato provocan colapso vascular y ,

en consecuencia, insuficiencia renal, de manera que se acumulan ácidos fuertes de origen metabólico (sulfúrico y fosfórico).

3. dosis tóxicas de salicilato interfieren con el metabolismo de los carbohidratos y esto hace que se acumulen metabolitos como ácidos pirúvico, láctico y acetoacético.

- Aparato cardiovascular:

En dosis terapéuticas los salicilatos no tienen acción directa importante en el aparato cardiovascular. En grandes dosis dilatan los vasos periféricos por acción directa sobre las fibras musculares lisas. En cantidades tóxicas deprimen la circulación directamente y por parálisis vasomotora central. Se produce insuficiencia del aumento del gasto cardíaco y el trabajo del corazón a consecuencia de incrementarse el consumo periférico de oxígeno.

- Efectos gastrointestinales:

Los salicilatos tienen tendencia a causar irritación de la mucosa gástrica, malestar epigástrico, náuseas y vómitos.

El salicilato puede causar úlcera gástrica y hemorragia. Con dosis altas de salicilatos hay exacerbación de síntomas de úlcera péptica (pirosis y dispepsia), hemorragia gastrointestinal y gastritis erosiva, efectos que con dosis bajas pueden ocurrir, aunque raramente como reacción de hipersensibilidad. La hemorragia gástrica producida por salicilato es indolora y a menudo se manifiesta por pérdida de sangre en las heces y puede originar anemia por deficiencia de hierro. Se desconoce el mecanismo por el cual la concentración local alta de salicilato lesiona las células de la mucosa gástrica. La acidez gástrica tienen papel importante y también partici

pan otros factores. El salicilato desorganiza la barrera de la mucosa gástrica normal contra la difusión retrógrada de iones hidrógeno y el escape de otros iones, que a su vez pueden lesionar los capilares de la submucosa, lo cual va seguido de necrosis y hemorragia. Otros factores provocados por salicilatos incluyen inhibición de la secreción de moco gástrico protector, aumento de la hemorragia como resultado de inhibición de la conglomeración plaquetaria y disminución de la síntesis de prostaglandinas, que inhiben la secreción gástrica ácida. La frecuencia de hemorragia es máxima con salicilatos insolubles que tienden a depositarse en los pliegues de la mucosa gástrica.

La pérdida oculta de sangre puede disminuirse o impedirse al administrar la aspirina en solución o en una presentación que permita desintegración y disolución del medicamento.

- Efectos hepáticos y renales:

Los salicilatos aumentan el volumen de bilis que se excreta, pero disminuyen la excreción total de colato; esta acción colerética se debe a una acción directa en las células hepáticas.

En la intoxicación por salicilatos puede ocurrir infiltración grasa del hígado y los riñones.

Los cambios en la orina son poco frecuentes y la función renal normal no se modifica. Después de dosis tóxicas grandes, el salicilato aumenta la depuración de agua, sodio, cloruro, potasio, urato y fosfato; todo esto independientemente, en parte, de la alcalosis respiratoria que produce; también disminuye la resorción de la glucosa, al igual que la capacidad de los riñones de concentrar orina. Si la alcalosis y la saluresis son intensas y duraderas, pueden ocurrir deshidratación y oliguria; puede sobrevenir una insuficiencia renal

durante el envenenamiento con salicilatos.

Dosis grandes de salicilatos inicialmente aumentan el número de eritrocitos y células epiteliales tubulares en la orina.

- Efectos hematológicos:

La administración de salicilatos no modifica el número de leucocitos ni eritrocitos, valor hematócrito o concentración de hemoglobina, ni produce metahemoglobinemia. La concentración plasmática de hierro disminuye y el tiempo de supervivencia eritrocítico se acorta por dosis de 3 a 4 gr al día.

Los salicilatos aumentan el tiempo de hemorragia disminuyendo la adhesividad de las plaquetas; esto no depende de hipoprotrombinemia.

La aspirina bloquea la adherencia de plaquetas al tejido conectivo o a las fibras colágenas, posiblemente al inhibir la glucosil-transferasa que se presenta en las membranas plaquetarias. La aspirina también inhibe la liberación de ADP de las plaquetas y la conglomeración resultante producida por tejido conectivo o colágena.

El efecto de la aspirina puede ser irreversible, lo cual explica la inhibición de la conglomeración de plaquetas y el alargamiento del tiempo de sangrado durante varios días después de una dosis.

No se debe de administrar aspirina a pacientes con daño hepático grave, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K, porque la inhibición de la hemostasia por plaquetas puede producir hemorragia.

Los salicilatos en dosis grandes (más de 6 gr al día) disminuyen la concentración plasmática de protrombina; esto se puede impedir por medio de vitamina K.

- Efectos endócrinos:

- a) Médula suprarrenal.- El salicilato en grandes dosis activa los centros simpáticos centrales y causa liberación de adrenalina en la médula suprarrenal. La adrenalina liberada es en parte la causa de la hiperglucemia y la depleción de glucógeno hepático.
- b) Corteza suprarrenal.- Dosis grandes de salicilato estimulan las secreciones de esteroides por la corteza suprarrenal por un efecto sobre el hipotálamo y aumentan la concentración plasmática de corticoesteroides libres al desplazarlos de las proteínas plasmáticas.
- c) Glándula tiroidea.- La administración crónica de salicilatos disminuye la concentración de yodo ligado a proteínas del plasma, la absorción tiroidea de yodo y la depuración de este elemento, pero aumenta el consumo de oxígeno y la velocidad con que desaparece la tiroxina de la circulación.

Aumentan la concentración plasmática de tiroxina y triyodotironina libres. Esto inhibe la secreción de tirotrófica, lo cual origina la disminución de actividad tiroidea, captación de yodo y liberación de hormona.

+ SALICILATO Y EMBARAZO.-

No existen pruebas de que los salicilatos en dosis terapéuticas causen daño al feto humano y su uso no está contraindicado en la persona embarazada.

El tratamiento crónico con dosis grandes de salicilatos en embarazadas a causa de artritis reumatoide aumenta la duración de la gestación y la frecuencia de posmadurez, alarga el parto espontáneo, posiblemente por inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

#### + HIPERSENSIBILIDAD.-

Aproximadamente una persona de cada 500 manifiesta algún tipo de hipersensibilidad a salicilatos; la aspirina es el compuesto que con mayor frecuencia la produce; la hipersensibilidad al salicilato de sodio y al ácido salicílico es poco frecuente y la sensibilidad cruzada entre estos fármacos y la aspirina ocurre pocas veces.

La hipersensibilidad se manifiesta en forma de erupciones cutáneas y fenómenos anafilácticos, esto ocurre con pequeñas dosis de salicilato.

Las respuestas alérgicas también se manifiestan por angioedema y asma. Si ocurre inflamación laríngea, aparecen síntomas alarmantes de asfixia. No es raro el edema de párpados, lengua, labios, cara y conducto digestivo.

Muchos pacientes que reaccionan a la aspirina tienen antecedentes de enfermedad alérgica, principalmente asma. El asma es la principal manifestación alérgica en la mayoría de las personas sensibles a la aspirina y puede causar la muerte.

La hipersensibilidad a la aspirina no puede averiguarse con pruebas cutáneas. La hipersensibilidad a la aspirina probablemente entrañe acetilación de proteínas para producir una sustancia antigénica; una impureza en la aspirina, el ácido acetil-salicílico, es otro posible compuesto inmunógeno que participe en las reacciones alérgicas a la sustancia. Para el tratamiento de las reacciones alérgicas, la adrenalina es la sustancia de elección, ya que controla la urticaria y el angioedema.

#### + INTOXICACION POR SALICILATO.-

Las causas de intoxicación por salicilato incluyen: abuso del medicamento, insuficiencia renal o hepática, hipo-

protrombinemia u otro trastorno hemorrágico.

Todos los salicilatos, excepto el salicilato de fenilo, producen el mismo tipo de intoxicación. La dosis letal varía según la preparación. La dosis letal de salicilato de metilo es mucho menor que la del salicilato de sodio. Para los niños puede ser peligrosa o mortal una dosis de 4 ml (4.7 gr) de salicilato de metilo.

Algunos adultos han muerto después de tomar 10 gr de aspirina. Los síntomas de toxicidad ligera se manifiestan con concentraciones sanguíneas de 0.2 mg/ml y mayores son mortales.

Signos y síntomas.-

La intoxicación leve se llama salicilismo y ocurre sólo cuando se administran repetidamente grandes dosis de salicilatos. El síndrome completo consiste en cefalea, mareos, zumbido de oídos, audición disminuida, visión oscurecida, confusión, la sed, hiperventilación, náuseas, vómitos y a veces diarrea.

Cuando la intoxicación es más intensa se caracteriza por trastornos del SNC, erupciones cutáneas y alteraciones del equilibrio ácido-básico.

Dentro de los trastornos al SNC encontramos, inquietud, locuacidad, incoherencia del habla, aprensión, vértigo, temblores, delirio, alucinaciones, convulsiones generalizadas y coma.

Las erupciones cutáneas que se presentan son de índole eritematoso, escarlatiniforme, eccematoides y descamativa.

Los síntomas gastrointestinales son malestar epigástrico, náuseas, vómitos, anorexia y, con menor frecuencia, dolor abdominal.

Lo más importante de la intoxicación por salicilato es el trastorno del equilibrio ácido-base y de la estructura electrolítica del plasma.

Los trastornos metabólicos más intensos ocurren en los lac

tantes y en los pre-escolares que se intoxican por sobredosis en un tratamiento para alguna enfermedad febril. Cuanto mayor es la dosis del fármaco y más tiempo dura la intoxicación, más intensos son los efectos metabólicos y la acidosis.

Los síntomas sobresalientes de envenenamiento por salicilato de metilo son excitación central, hiperpnea intensa e hiperpirexia. El olor de este fármaco se percibe en la orina, aliento y en el vómito.

El envenenamiento con ácido salicílico difiere sólo en que por la intensa irritación que produce, los síntomas gastrointestinales son más acentuados. Las principales manifestaciones de intoxicación con salicilato de fenilo son debidas al fenol que se libera por hidrólisis, en los tejidos.

#### Tratamiento.-

El tratamiento es en gran parte sintomático y no del todo satisfactorio. La absorción del salicilato por el aparato gastrointestinal puede disminuirse por vómitos, lavado gástrico. Como la hipertemia y la deshidratación son peligrosas, el tratamiento inicial es corregir la función renal adecuada. Se aplicarán medios físicos para disminuir la fiebre. Se administra líquido por vía venosa. Se debe de corregir la acidosis, esto se hace administrando por vía intravenosa solución de bicarbonato.

La administración de glucosa es esencial para controlar la acidosis metabólica. La transfusión de plasma puede ser beneficiosa, sobre todo si aparece el síndrome de choque.

En la intoxicación grave son más eficaces las medidas extrarenales para extraer el salicilato, como exsanguinotransfusión, diálisis peritoneal y hemodiálisis.



+ USOS TERAPEUTICOS.-

- a) Antipiresis: El tratamiento antipirético es para los casos en que la fiebre puede ser nociva y para los pacientes que experimentan alivio cuando baja la fiebre. El efecto del salicilato no es específico y no influye en el curso de la enfermedad.
- La dosis antipirética de salicilato para adulto es de 325 mg a 1 g por vía oral cada 4 horas; para niños, es de 10 a 20 mg/Kg cada 6 horas, sin exceder de 3.6 g como dosis diaria total.
- b) Analgesia: El salicilato se emplea en el alivio no específico de algunas formas de dolor: cefalea, artritis, dismenorrea, neuralgia y mialgia. Se prescribe en las mismas dosis y forma que para la antipiresis.
- c) Infecciones respiratorias leves: El salicilato no modifica el curso de un resfriado común ni de las infecciones de las vías respiratorias superiores. El paciente se siente mejor porque disminuye la fiebre y alivia la cefalea y los dolores musculares.
- d) Gota: El salicilato ya no se usa contra la gota.
- e) Fiebre reumática: En esta enfermedad los salicilatos reprimen el proceso exudativo agudo de la enfermedad, pero no modifican la evolución progresiva de ésta. Con dosis suficientes, de 24 a 48 horas se alivia parcialmente o completamente el dolor, la inflamación, la inmovilidad, el calor local y el enrojecimiento de las articulaciones afectadas; la fiebre y la frecuencia del pulso disminuyen y el paciente se siente mejor.
- Para mantener una concentración plasmática adecuada de salicilato conviene dar una dosis de 250 a 350 mg/100 ml. Para adultos basta una cantidad total diaria de 5 a 8 gr fraccionada en dosis de 1g.

A los niños se les administra de 100 a 125 mg/Kg al día, cada 4 a 6 horas.

Se administra la dosis completa por lo menos durante dos semanas después de que el paciente esté asintomático; el fármaco se suspende gradualmente en un lapso de 7 días. La administración de salicilatos y corticoesteroides es porque tienen efectos aditivos.

f) Artritis reumatoide: Los salicilatos además de la analgesia que producen, reducen la inflamación de los tejidos articulares. Dosis bastante grandes se deben de administrar, de 5 a 6 g diarios de salicilato.

## 2.2 Compuestos de la Pirazolona.

Los compuestos derivados de la pirazolona comprenden:

- Antipirina
- Aminopirina
- Dipirona
- Fenilbutazona
- Oxifenbutazona
- Sulfinpirazona

### 2.2a Antipirina.

La antipirina es un derivado afin a la fenilpirazolona. introdujo en la medicina como analgésico y antiinflamatorio.

La antipirina se emplea en mezclas analgésicas.

Antipirina, por guardar íntima relación con la aminopirina

no es mejor que fármacos más inocuos, no se recomienda

antipirina como analgésico y antipirético.

Reducir el agua corporal total y la actividad ósmicas hepáticas de función mixta.

La antipirina se absorbe rápida y de manera prácticamente completa en el tubo digestivo. Se alcanza una concentración plasmática en 1 ó 2 horas ; se conjuga en menos de 10 por 100 a las proteínas plasmáticas y se distribuye en diversos tejidos proporcionalmente a la concentración de agua. Se elimina por la orina sólo aproximadamente 5 por 100 de la antipirina no modificada. La semivida plasmática del fármaco no modificado es de 7 a 20 horas.

La antipirina causa inducción del sistema de enzimas microsómicas hepáticas y modifica la biotransformación de otros fármacos, como anticoagulantes de uso bucal.

#### 2.2b Aminopirina.

La aminopirina al igual que la antipirina es un derivado afin a la fenilpirazolona. El uso clínico de la aminopirina está limitado debido a la toxicidad mortal que puede causar sobre la médula ósea.

La aminopirina causa con gran frecuencia agranulocitosis. Esta reacción alérgica se caracteriza por aparición en el plasma de anticuerpos contra granulocitos. Cada administración de aminopirina produce descenso repentino del número total de leucocitos, acompañado de escalofríos intensos, fiebre en agujas, cefalea, mialgia; el ataque cesa en unas horas. La frecuencia de agranulocitosis provocada por aminopirina es de 0.01 y de 0.86 por 100; la mortalidad es de 20 a 50 por 100.

La aminopirina es un agente antipirético, analgésico y antiinflamatorio excelente, y a pesar de sus ventajas sobre el salicilato, la aminopirina por lo regular no debe de emplearse a causa del peligro de agranulocitosis.

### 2.2c Dipirona.

La dipirona, derivado del metanosulfonato de la aminopirina, tiene propiedades farmacológicas y tóxicas semejantes a las de la aminopirina, como es la posibilidad de causar agranulocitosis mortal. Sólo difiere porque es más soluble y es uno de los pocos analgésicos no narcóticos inyectables.

La administración de dipirona con cloropromacina puede causar hipotermia grave, y la combinación está contraindicada. La dipirona puede agravar la tendencia hemorrágica o la deficiencia de protrombina.

### 2.2d Fenilbutazona.

La fenilbutazona se empleó primeramente como agente solubilizador de la aminopirina. Es un antiinflamatorio eficaz, pero la toxicidad impide el tratamiento a largo plazo. Los efectos antiinflamatorios son semejantes a los del salicilato, pero difieren mucho los efectos tóxicos de ambas substancias. Puede causar agranulocitosis.

Efectos antiinflamatorios.-

Se desconoce el mecanismo de los efectos antiinflamatorios de la fenilbutazona. Al igual que los salicilatos, la fenilbutazona inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, desacopla la fosforilación oxidativa e inhibe la biosíntesis de sulfato de mucopolisacárido que depende de ATP en el cartílago.

Efectos antipirético y analgésico.-

La eficacia analgésica es menor que la de los salicilatos. A causa de su toxicidad, la fenilbutazona no debe utilizarse como analgésico o antipirético con fines generales.

**Efecto Uricosúrico.-**

Tiene algo de efecto uricosúrico en animales de laboratorio y seres humanos, que se puede atribuir a uno de sus metabolitos. El efecto uricosúrico resulta de disminución de la reabsorción tubular de ácido úrico. Concentraciones bajas del fármaco inhiben la secreción tubular de ácido úrico y causan retención de uratos.

**Efectos en el agua y en los electrolitos.-**

La administración de fenilbutazona, produce retención importante de sodio y de cloruro, lo cual causa disminución del volumen urinario y a veces edema. La excreción de potasio no se altera. El volumen plasmático a menudo aumenta en 50 por 100. La retención de sodio y cloruro es un efecto directo en los túbulos renales. No se conoce el mecanismo. Al suspenderse la medicación, se excreta el exceso de sodio y de cloruro y se produce una diuresis compensadora.

**Otros Efectos.-**

La fenilbutazona disminuye la captación de yodo por la glándula tiroides, por efecto directo sobre el tiroides que inhibe la síntesis de compuestos orgánicos de yodo. La fenilbutazona también inhibe enzimas del ciclo de Krebs; la disminución resultante de la producción de energía pudiera contribuir a causar su efecto tóxico.

**Absorción, Distribución, Biotransformación y Excreción.-**

La fenilbutazona se absorbe rápida y completamente del aparato gastrointestinal, y se alcanza una concentración plasmática máxima en dos horas. Después de dosis terapéuticas, la fenilbutazona se conjuga en 98 por 100 a proteínas plasmáticas.

La biotransformación por el sistema microscópico hepático produce dos metabolitos, Oxifenbutazona y  $\gamma$  Hidroxifenilbutazona. La oxifenbutazona se conjuga de manera amplia a la pro-

teínas plasmáticas y tiene semivida plasmática de varios días. Se acumula de manera importante durante la administración crónica y contribuye a los efectos farmacológico y tóxico del fármaco original.

El otro metabolito de la fenilbutazona tiene efecto uricosúrico notable pero pocos efectos antirreumático o de retener sodio. Se congela intensamente a proteínas plasmáticas; la semivida en el plasma es de unas 12 horas.

La fenilbutazona y la oxifenbutazona se excretan lentamente por la orina, pues la conjugación a proteínas plasmáticas limita la filtración glomerular. Se excreta por la orina en cantidades insignificantes, la fenilbutazona sin modificación; alrededor de 4 por 100 se presenta en forma de oxifenbutazona, y 15 por 100 como el metabolito uricosúrico.

Efectos tóxicos y dosis.-

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

Formas más graves de intoxicación son úlcera péptica con hemorragia o perforación, reacciones de hipersensibilidad del tipo de la enfermedad del suero, estomatitis ulcerativa, hepatitis, nefritis, anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

La sustancia está contraindicada en pacientes con hipertensión y disfunción cardiaca, renal o hepática y en los que tienen antecedentes de úlcera péptica o hipersensibilidad a los fármacos.

La fenilbutazona es un polvo blanco de sabor amargo. Se expone en tabletas de 100mg para administración oral.

La dosis es variable, generalmente bastan de 400 a 600 mg diarios para lograr efectos terapéuticos máximos. Deben tomarse con las comidas para disminuir la irritación gástrica.

Usos terapéuticos.-

La fenilbutazona se utiliza para tratar la gota aguda y la artritis reumatoide y trastornos afines.

No debe emplearse como analgésico ni antipirético general.

La fenilbutazona es alternativa eficaz de la cloquicina en la gota aguda.

### 2.2c Oxifenbutazona.

La oxifenbutazona es análogo hidroxilado de la fenilbutazona, y uno de los metabolitos activos mayores del fármaco original.

La oxifenbutazona tienen el mismo espectro de actividad, usos terapéuticos, interacciones y toxicidad que la fenilbutazona.

La oxifenbutazona se expende en tabletas de 100 mg; debe administrarse en tres o cuatro tomas después de los alimentos para disminuir la irritación gástrica.

### 2.3 Derivados del PARA-AMINOFENOL.

La acetanilida se considera el miembro original de este grupo de fármacos; se introdujo en la medicina con el nombre de antifebrina, la cual tiene acción antipirética, pero debido a su toxicidad en la actualidad ya no se emplea.

Otros derivados químicos del para-aminofenol es la fenacetina (acetofenetidina), la cual se emplea en mezclas analgésicas.

El acetaminofeno y la fenacetina tienen efectos analgésicos

y antipiréticos semejantes a la aspirina. Su acción antiinflamatoria es débil y no comparten los usos antirreumáticos de los salicilatos. Los efectos farmacológicos de la fenacetina administrada son combinación de sus acciones inherentes y las del acetaminofeno, su metabolito principal. Hay metabolitos menores que contribuyen de manera importante a producir los efectos tóxicos de los dos fármacos.

#### Analgesia y antipirenesis.-

El acetaminofeno y la fenacetina alivian el dolor moderado, como el de la cefalea y la dismenorrea, y en muchos trastornos musculares, articulares y de nervios periféricos.

El acetaminofeno y la fenacetina disminuyen la fiebre por efecto directo sobre el centro termorregulador, que aumenta la disipación del calor corporal.

El acetaminofeno disminuye la fiebre no al impedir la liberación de pirógeno endógeno por los leucocitos sino al inhibir la acción del pirógeno endógeno sobre los centros termorreguladores hipotalámicos.

Su efecto analgésico es exclusivamente central, periférico o combinado. El acetaminofeno es más activo que la aspirina como inhibidor de la prostaglandina sintetasa en el cerebro, pero es inhibidor muy débil de la síntesis de prostaglandina.

#### Efectos subjetivos y riesgo de abuso.-

La fenacetina causa relajación, somnolencia, euforia, estímulo y aumento de la eficiencia; estos efectos contribuyen al riesgo de abuso.

Los efectos subjetivos se acompañan de aturdimiento, vahídos y sensación de irrealidad y alejamiento.



Otros efectos.-

Dosis terapéuticas únicas o repetidas de fenacetina o acetaminofeno son inocuas para los aparatos cardiovascular y respiratorio. No ocurren cambios ácido-básicos. Ningún fármaco produce la irritación, la erosión o la hemorragia gástricas que pueden ocurrir después de los salicilatos ni tiene efecto sobre las plaquetas o la excreción de ácido úrico.

Absorción, distribución, biotransformación y excreción.-

El acetaminofeno se absorbe rápidamente y casi por completo en el tubo digestivo. La concentración plasmática alcanza el máximo en 30 a 60 minutos; la semivida plasmática es de una a tres horas. El acetaminofeno se distribuye de manera relativamente uniforme en la mayor parte de los líquidos corporales; la conjugación del fármaco a proteínas es variable. Alrededor de 3 por 100 del acetaminofeno se excreta sin modificación por la orina, y 80 por 100 por la orina después de conjugarse en el hígado, principalmente con ácido glucurónico y en menor medida con ácido sulfúrico.

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

La absorción intestinal de fenacetina es modificada mucho por el tamaño de partículas de fármaco administrado, y la concentración plasmática de fenacetina y acetaminofeno varía, en consecuencia.

Menos de 1 por 100 de la fenacetina se excreta sin modificación por la orina.

Toxicidad.-

En dosis terapéuticas, el acetaminofeno y la fenacetina se

toleran adecuadamente. De cuando en cuando ocurren erupciones dérmicas y otras reacciones alérgicas. La erupción puede ser eritematosa o urticárica, pero a veces es más grave y se acompaña de fiebre medicamentosa y lesiones de la mucosa. Los pacientes alérgicos a los salicilatos no presentan sensibilidad cruzada a los para-aminofenoles. En algunos casos, el uso de acetaminofeno ha guardado relación con neutropenia, pancitopenia y leucopenia.

El efecto perjudicial más grave de la sobredosis aguda de acetaminofeno y fenacetina es la necrosis hepática que depende de la dosis y puede ser mortal. También puede ocurrir necrosis tubular renal y coma hipoglucémico. La fenacetina puede causar metahemoglobinemia y anemia hemolítica como variante de toxicidad aguda, pero es más común como consecuencia de sobredosis crónicas. El acetaminofeno causa menor formación de metahemoglobina y no se le han atribuido reacciones hemolíticas, pero ha causado trombocitopenia.

#### Hepatotoxicidad.-

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

En las 24 horas iniciales aparecen náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. La lesión hepática se manifiesta para el segundo día, por aumento de transaminasa, aumento de la concentración de bilirrubina en suero y alargamiento del tiempo de protrombina. La hepatotoxicidad puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede haber hipoglucemia, glucosuria y trastorno de la tolerancia a la glucosa.

En casos no mortales, las lesiones hepáticas son reversibles en un período de dos semanas a meses.

La semivida plasmática del acetaminofeno durante el primer

día del envenenamiento agudo brinda indicación temprana de la gravedad de la lesión hepática. Se presenta necrosis hepática si la semivida excede de 4 horas, y es probable el coma hepático si la semivida es mayor de 12 horas. El tratamiento de la sobredosis aguda de acetaminofeno es sintomático. En todos los casos deberá provocarse el vómito o efectuarse lavado gástrico, tratamiento que deberá ir seguido de la administración bucal del carbón activado. También se aconseja diuresis forzada.

#### Anemia hemolítica.-

La anemia hemolítica provocada por fenacetina por lo regular guarda relación con ingestión crónica del fármaco. La hemólisis parece ser causada por metabolitos que oxidan el glutatión y componentes de la membrana del eritrocito y acortan la vida del mismo. La anemia es benigna, con reticulocitosis, puede ser progresiva y grave cuando hay uremia. También puede aparecer anemia hemolítica después de administración aguda de fenacetina. La anemia es grave y puede acompañarse de hemólisis intravascular, hemoglobinuria y anuria aguda.

#### Metahemoglobinemia.-

La metahemoglobinemia, la formación de sulfohemoglobina, la cianosis y la anemia funcional, son caracteres destacados del envenenamiento por acetanilida, el miembro original del grupo aminofenol. La fenacetina causa menos metahemoglobinemia y formación de sulfahemoglobina.

Considerando que una dosis de fenacetina de 2 g, en adultos, convierte únicamente 1 a 3 por 100 de la hemoglobina total en metahemoglobina, la metahemoglobinemia producidas por dosis terapéuticas de acetaminofeno o fenacetina, no tiene importancia clínica.

**Dosis.-**

Los preparados incluyen tabletas (120 y 325 mg), y elixir y jarabe (120 mg/5ml); también existe solución (60mg/0.6ml). La dosis bucal es de 325 mg a 650 mg cada cuatro horas para adultos. La dosis diaria total no debe exceder de 2.6g; para niños, la dosis es de 60 a 120 mg, según edad y peso; la dosis diaria total no debe exceder de 1.2g.

La fenacetina (acetofenetidina), es demasiado insoluble para recetarla en solución acuosa y se administra por la boca en forma de polvo, cápsula o tableta. Se emplea principalmente en mezclas analgésicas; la dosis para adulto es de 300 mg; la dosis diaria total no debe exceder de 2.4g.

**Usos Terapéuticos.-**

El acetaminofeno o la fenacetina son substitutos de la aspirina para su uso analgésico o antipirético en pacientes sensibles a la aspirina o cuando ésta última está contraindicada en personas con gota o úlcera péptica.

El acetaminofeno tiene toxicidad global menor y es mejor que la fenacetina.

**2.4 Acido mefenámico.**

El ácido mefenámico es derivado del ácido antranílico, el análogo del ácido salicílico. Es el único fenamato disponible para uso clínico como analgésico.

El ácido mefenámico, en dosis terapéuticas de 250 a 500 mg, proporciona analgesia semejante a la producida por la aspirina. La diarrea es frecuente e intensa y también se puede presentar úlcera y hemorragias gastrointestinales. Puede haber exacerbaciones de asma, anemia hemolítica autoinmunitaria, albuminuria y aumento del nitrógeno ureico en sangre.

También se puede presentar agranulocitosis, púrpura trombocitopénica, anemia megaloblástica y pancitopenia. Otros efectos incluyen somnolencia, náuseas, vahídos, nerviosismo y ce  
faleas.

El ácido mefenámico puede causar efecto tóxico grave por lo que no se recomienda emplearlo. Si se utiliza, la administra  
ción no debe exceder de 7 días. No debe emplearse en niños \_  
ni en mujeres de edad fecunda.

## 2.5 Ibuprofeno.

Es un derivado del ácido fenilpropiónico.  
En dosis bajas, el ibuprofeno proporciona alivio del dolor \_  
sin efecto antiinflamatorio objetivo. En comparación con la aspirina, el ibuprofeno causa menos hemorragia oculta y menores molestias gastrointestinales. Se pueden presentar exa  
cerbaciones de úlcera péptica y no se ha comprobado su eficacia ni su inocuidad para el tratamiento a largo plazo.  
En algunos pacientes hay cefalea. Ha ocurrido disminución \_  
de la agudeza visual y defectos de los campos visuales.  
La dosis terapéutica para tratamiento sintomático de la artritis reumatoide es de 900 a 1,600 mg al día.

## CAPITULO III

### ANTIINFLAMATORIOS

#### 1.- DROGAS ANTIINFLAMATORIAS.

El empleo de las drogas antiinflamatorias en la medicina es de suma importancia, ya que en el 80% de las enfermedades se presenta un proceso inflamatorio.

Los medicamentos antiinflamatorios son aquellos que :

1. Modifican y regulan la respuesta inflamatoria.
2. No alteran el curso de la enfermedad.
3. Constituyen una terapia sintomática.

Las drogas antiinflamatorias son de dos tipos:

- a) ESTEROIDES
- b) NO ESTEROIDES

#### 2.- ESTEROIDES.

La corteza externa de las glándulas suprarrenales secreta un grupo de hormonas llamadas corticosteroides (hormonas esteroideas). Estas hormonas son sintetizadas partiendo del esteroide colesterol. Hay dos tipos principales de hormonas: los mineralocorticoides y los glucocorticoides, secretados por la corteza suprarrenal.

Los mineralocorticoides son hormonas que actúan principalmente sobre los electrolitos de los líquidos extracelulares, en particular sodio, potasio y cloruros.

Los glucocorticoides se llaman así porque uno de sus principales efectos es elevar la concentración de glucosa en sangre.

También tienen otros efectos sobre el metabolismo de grasas y proteínas.

La aldosterona es el principal mineralocorticoide y el cortisol es el principal glucocorticoide, los cuales son de gran importancia para las funciones endocrinas del organismo.

Los corticosteroides con actividad antiinflamatoria son los glucocorticoides; los que sólo tienen actividad mineralocorticoide son ineficaces y los corticosteroides que tienen ambas capacidades ejercen efectos secundarios indeseables.

### 2.1 Efectos del cortisol en la inflamación.

Casi todos los tejidos de la economía responden a las lesiones tisulares, tanto si dependen de un traumatismo como de una enfermedad celular, por el proceso denominado inflamación. Las etapas de estos procesos son las siguientes:

- 1) Escape de grandes cantidades de líquido parecido al plasma, que sale de los capilares hacia la zona lesionada, seguido de coagulación de dicho líquido.
- 2) Infiltración del área por leucocitos.
- 3) Curación del tejido, que se logra en gran parte por crecimiento de tejido fibroso.

La cantidad de cortisol que normalmente es secretado no afecta a la inflamación ni a la curación, pero grandes cantidades de cortisol, u otros glucocorticoides, bloquean todas las etapas del proceso.

Los corticosteroides ejercen diversos efectos que contribuyen a su actividad antiinflamatoria. Disminuyen el componente vascular de la respuesta y la formación de líquido inflamatorio y exudados celulares.

También disminuyen la reacción de granulación por su efecto

inhibidor sobre el tejido conjuntivo.

La vasodilatación en respuesta a un estímulo proinflamatorio disminuye los corticosteroides al reducir la liberación de mediadores.

La estabilidad de los gránulos de las células cebadas aumenta, y disminuye la capacidad de producir histamina por los tejidos, en consecuencia, es menor la participación de la histamina.

La estabilización de membranas lisosómicas tiene por consecuencia disminuir la liberación de enzimas que intervienen en la formación de cininas, prostaglandinas y otros mediadores.

Los corticosteroides bloquean la captación extraneuronal para inactivar las catecolaminas.

Los corticoides tienen acción vasoconstrictora que posiblemente dependa de potenciación de la acción de catecolaminas endógenas; este efecto puede contribuir a su actividad antiinflamatoria.

La reducción del componente vascular de la inflamación, y la disminución de la liberación o formación de mediadores que intervienen aumentando la permeabilidad vascular, logra reducir y disminuir la formación de edema inflamatorio.

La inhibición de la actividad ameboides de células reticuloendoteliales y leucocitos polimorfonucleares tiene por consecuencia la reducción del exudado celular. Como se acumulan menos de estas células en el lugar de la inflamación, y son fuentes de mediadores de la reducción inflamatoria, disminuye la tendencia a perpetuarse la reacción.

Los corticosteroides antiinflamatorios que se administran por vía general (oral o por inyección) para tratar enfermedades inflamatorias son:



- a) Acetato de cortisona (actividad mineralocorticoide importante).
- b) Hidrocortisona (actividad mineralocorticoide importante).
- c) Prednisona (actividad mineralocorticoide ligera que no tiene importancia con dosis usuales).
- d) Prednisolona (actividad mineralocorticoide ligera que no tiene importancia con dosis usuales).
- e) Metilprednisolona.
- f) Triamcinolona.
- g) Acetato de parametasona.
- h) Fluprednisolona.
- i) Dexametasona
- j) Betametasona.

La cortisona y la prednisona carece prácticamente de acción antiinflamatoria si se aplican localmente, pero por vía sistémica son convertidas a nivel del hígado en los metabolitos activos hidrocortisona y prednisolona, respectivamente.

A la hidrocortisona le corresponde la mayor parte de la actividad glucocorticoide de las hormonas suprarrenales en el hombre.

En orden de potencia creciente los corticosteroides administrados por vía bucal son cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona y triamcinolona, fludprednisolona y parametasona, dexametasona, betametasona.

## 2.2 Terapéutica antiinflamatoria e inmunosupresora con corticosteroides.

La acción antiinflamatoria de los corticosteroides fue demostrada por la cortisona en los casos de artritis reuma--

toide. Tanto la acción antiinflamatoria como la antisupresora guardan relación con la actividad glucocorticoide. La síntesis de compuestos con poca o nula actividad mineralocorticoide representa un adelanto terapéutico importante, ya que su empleo en la inflamación y en la inmunosupresión no se acompaña de graves efectos tóxicos sobre el balance de agua y electrólitos.

Ejemplos de procesos no endocrinos en los cuales se utilizan los glucocorticoides por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora incluyen trastornos graves de la piel, reacciones graves de hipersensibilidad, enfermedades de base autoinmune, etc.

Se necesitan grandes dosis de glucocorticoides, muy superiores a la producción endógena diaria de hidrocortisona (unos 20 mg) para lograr acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.

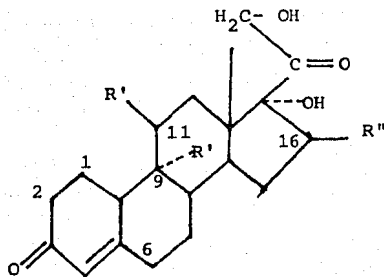
Los efectos secundarios graves son raros cuando grandes dosis se administran durante menos de tres a cuatro semanas. El empleo regular y prolongado de glucocorticoides produce efectos indeseables, de modo que estas drogas sólo deben emplearse cuando han fracasado métodos más seguros. La absorción general tiene lugar después de aplicación tópica y pueden producirse efectos tóxicos en la zona cutánea a la cual se aplicó la droga.

Después del empleo prolongado la mayor parte de los pacientes desarrollan síndrome de Cushing iatrógeno y depresión prolongada del eje hipófisis suprarrenal. El paciente ya depende de glucocorticoides exógenos, que deben suprimirse poco a poco cuando no se necesitan.

Las infecciones virales contraídas durante la terapéutica esteroide pueden ser graves por estar deprimida la respuesta inmune.

2.3 Algunos análogos de corticosteroides útiles en terapéutica.

Compuesto						Potencia glucocorticoide comparada con la hidrocortisona. (=1)
	R' (C11)	Enlace C1-C <sub>2</sub>	R'' (C9)	R''' (16)		
Cortisona		Saturada	H	H		0.8
Fludrocortisona		Saturada	F	H		15
Prednisolona		Insaturado	H	H		4.2
Prednisona		Insaturado	H	H		4
Triamsinolona		Insaturado	F	--OH		5
Betametasona		Insaturado	F	-CH <sub>3</sub>		30
Dexametasona		Insaturado	F	--CH <sub>3</sub>		30
Beclometasona		Insaturado	Cl	-CH <sub>3</sub>		



Potencia mine- ralocorticoide comparada con la hidrocorti- sona. (=1)	Dosis antiinfla- matoria equivalen- te aproximadamen- te a 500mg de hi- drocortisona. (mg)	Usos terapéuticos
1	60	Uso por vía bucal o intramuscular co- mo terapéutica subs- titutiva en la en- fermedad de Addison.
150		Utilizada como mine- ralocorticoide en el hipoaldosterismo. La dosis bucal es de 2 mg al día.
0.8	10-15	Antiinflamatoria e inmunosupresora; u- tilizada sistémica- mente o tópicamente.
0.8	10-15	Convertida en pred- nisolona en el hfga- do. Usos sistémicos.
Nulo	12	Antiinflamatoria e inmunosupresora; usa- da sistémicamente o tópicamente. Relativa- mente el producto más tóxico: causa atrofia muscular.
Nulo	1.5-2.5	Como en triamnisolo- na pero menos tóxica.
Nulo	1.5-2.5	Como la triamnisolo- na pero menos tóxica. Empleo tópico. Se u- tiliza para tratar el asma para el cual se administra en ae- rosol por inhalación en dosis de 1 mg al día (20 inhalaciones).

### 3.- NO ESTEROIDES.

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas poseen no só lo actividad antiinflamatoria, sino en general, también son antipiréticas y analgésicas; pertenecen a diferentes grupos químicos, y son:

#### 1. Salicilatos (ver capítulo II):

- a) aspirina (ácido acetilsalicílico)
- b) aloxiprin (un producto en condensación de aspirina con óxido de sal).
- c) benorilato, éster de la aspirina con paracetamol; es menos irritante y casi tan potente como la aspirina. Los preparados de aspirina con cafeína y otros analgésicos no presentan ventaja alguna en el tratamiento de trastornos inflamatorios.
- d) ácido salicílico, es muy irritante. Es un antiinflamatorio menos activo que la aspirina.
- e) salicilamida, es menos irritante para la mucosa gástrica, pero tiene acción inflamatoria menos intensa que la aspirina o el ácido salicílico.

#### 2. Derivados del ácido antranílico:

- a) ácido flufenámico
- b) ácido mefenámico (ver capítulo II)
- c) ácido meclofenámico
- d) ácido niflúnico

#### 3. Derivados del ácido fenilacético:

- a) ibuprofén, se eliminó del mercado por hepatotoxicidad.
- b) alclofenac, es un compuesto nuevo. Sus principales efectos adversos son trastornos digestivos y erupciones cutáneas.

#### 4. Pirazolonas: (ver capítulo II)

- a) antipirina
- b) amidopirina
- c) dipirona
- d) fenilbutazona
- e) oxifenbutazona
- f) nifenzona
- g) mofebutazona

5. Derivados de indol e indazol:

- a) indometacina, después de la aspirina, la indometacina es la droga más utilizada para tratar trastornos inflamatorios.
- b) bencidamina, se parece en potencia a la indometacina.

6. Clorotenoxacina, es un antiinflamatorio menor, con potencia aproximadamente igual a la de la aspirina.

7. Quinolinas:

- a) amodiaquina
- b) cloroquina
- c) hidroxicloroquina
- d) mepacrina
- e) primaquina

3.1 Mecanismo de acción de drogas antiinflamatorias de tipo aspirina.

La aspirina y otras drogas antiinflamatorias no esteroideas son eficaces para evitar el edema, el exudado celular y el dolor de la inflamación experimental.

Inhiben la biosíntesis de prostaglandinas, ya que estas son mediadores importantes de la reacción inflamatoria.

Hay un contraste entre las drogas no esteroideas y la dexametasona.

tasona (un corticosteroide); este último es un antiinflamatorio muy potente, pero ineficaz como inhibidor de la síntesis de PG; sin embargo, los corticosteroides pueden inhibir la liberación de la enzima. El paracetamol, analgésico y antipirético de acción comparable a la de la aspirina, es inactivo como antiinflamatorio, aunque es un inhibidor débil de la síntesis de PG.

La respuesta del dolor a la bradiginina es bloqueada por la aspirina y compuestos similares, pero la respuesta vascular no es afectada.

Las prostaglandinas no producen dolor directamente, pero protegen mucho la acción dolorígena de la bradiginina; por lo tanto, la inhibición de la actividad de síntesis de PG a nivel de un foco inflamatorio bastaría para explicar el efecto de drogas de tipo aspirina.

Acciones adicionales de drogas de tipo aspirina que contribuyen a su actividad antiinflamatoria incluyen:

La plasmina es inhibida; por lo tanto, disminuye la formación de cinina. La inhibición de hialuronidasa origina un menor aumento de presión osmótica de exudado inflamatorio.

La inhibición de la migración y la actividad fagocítica de las células retículoendoteliales y leucocitos polimorfonucleares origina una menor acumulación de células que proporcionan síntesis de PG después de destruidas por los lisosomas.

La inhibición de la agregación plaquetaria reduce la liberación de serotonina y compuestos adrenérgicos.

La potencia antiinflamatoria in vivo de drogas no esteroideas es paralela a su efecto in vitro estabilizando la albúmina contra la coagulación por calor, lo cual significa que ejercen un efecto físico-químico sobre la proteína que puede ser la base de su actividad antiinflamatoria.

En consecuencia, desplazan cierto número de otras drogas ácidas de los lugares de fijación de proteínas del plasma y por lo tanto, intervienen en gran número de interacciones. Dosis altas de drogas antiinflamatorias no esteroides tienen acción de tipo cortisona que se ha atribuido al desplazamiento, y por lo tanto, al aumento de acción, de la cortisona endógena de los lugares de fijación en proteínas plasmáticas. Sin embargo, este efecto, no parece ser factor importante de su actividad antiinflamatoria, ya que son eficaces contra la inflamación experimental.

### 3.2 Efectos secundarios y toxicidad de drogas antiinflamatorias de tipo aspirina y drogas que no son salicilatos.

El efecto secundario principal más frecuente de la aspirina y drogas similares es la irritación de la mucosa gástrica, con hemorragia.

Con dosis pequeñas y poco frecuentes la pérdida de sangre no tiene gran importancia.

El tratamiento prolongado con dosis altas, como resulta necesario para trastornos inflamatorios graves, puede causar anemia por pérdida de sangre repetida, aunque sea pequeña. Puede producirse también úlcera gástrica.

La irritación gástrica por la aspirina puede disminuirse considerablemente empleando preparados solubles y amortiguados; aunque esto disminuye la frecuencia de dispepsias, siguen produciéndose hemorragias.

Los salicilatos son antagonistas de la vitamina K, y en dosis altas pueden causar prolongación del tiempo de protrombina; también interactúan con anticoagulantes activos por vía bucal. La aspirina disminuye la agregación plaquetaria y esto prolonga el tiempo de sangrado. Dosis altas de aspirina afectan al sistema nervioso central produciéndose salicilismo.



En dosis que ponen en peligro la vida, la aspirina produce convulsiones, luego coma, colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria. Se observan reacciones de hipersensibilidad con todas las drogas antiinflamatorias de tipo aspirina. El uso prolongado de la aspirina puede producir necrosis de papilas renales; este síndrome se denomina "nefropatía de analgésico". La aspirina provoca descamación de las células epiteliales de los túbulos renales, que aparecerán en la orina.

La salicilamida ejerce poderosa acción depresora sobre el sistema nervioso central en dosis suficientes para ejercer un efecto antiinflamatorio notable. No afecta el tiempo de pro trombina.

Los derivados del ácido antranílico producen diarrea y deprimen el sistema nervioso central.

La indometacina puede producir cefalea, vértigo, náuseas, vómitos y diarrea. Esto se puede evitar disminuyendo la dosis o suspendiendo temporalmente el tratamiento.

La fenilbutazona provoca retención de líquido, reacciones de hipersensibilidad, reacciones cutáneas (exantemas), dis-crasias sanguíneas.

## CAPITULO IV

QUIMIOTERAPIA .-  
AGENTES ANTIMICROBIANOS.-

1.- Generalidades, Propiedades del antibiótico ideal, Conceptos generales, Clasificación y mecanismo de acción.

Quimioterapia es el tratamiento de las enfermedades infecciosas con agentes químicos. Los quimioterápicos que se utilizan por vía sistémica para tratar infecciones bacterianas y relacionadas, pueden denominarse fármacos antimicrobianos o más específicamente, antibacterianos.

Los antibióticos son una clase especial, y con mucho la mayor, de antimicrobianos sistémicos. El término antibiótico suele restringirse a sustancias producidas por el crecimiento de una especie de microorganismos que inhiben el crecimiento de otros.

El principio fundamental de la quimioterapia es la toxicidad selectiva. Para que una sustancia sea útil, debe de ser perjudicial para los parásitos pero relativamente inocua para las células del huésped; este es el punto más importante para diferenciar a los antibióticos de los desinfectantes o antisépticos, los cuales son sumamente activos contra los parásitos in vitro, pero no lo son suficientemente bien tolerados por el huésped para permitir su administración sistémica. La toxicidad selectiva debe estar basada en ciertas características de la estructura y función del parásito, las que deben ser diferentes de las células huésped.

El uso de los antimicrobianos tiene dos propósitos que son: el primero es el uso con fines profilácticos, o sea aquella prescripción que se hace con la intención de evitar que alguna infección microbiana ataque a la persona.

El segundo uso tiene un fin terapéutico, esto es con el propósito de combatir una infección presente.

El uso profiláctico se justifica cuando se conoce con certeza

za el tipo de enfermedad que se quiera prevenir. Ignorando lo que se desea prevenir, la administración es inútil ya que no existe ninguna substancia antimicrobiana que actúe frente a todos los microorganismos capaces de causar infección. La administración con fines terapéuticos está justificada cuando se sabe que hay una infección, suele hacerse si se encuentra alguna de las condiciones siguientes :

- 1.- Sin conocerse el agente etiológico.
- 2.- Sabiendo cual es el germen infectante.
- 3.- Basándose en la información que el laboratorio clínico proporciona sobre la susceptibilidad de los antimicrobianos de la bacteria reconocida.

El uso terapéutico de los agentes antibióticos es una aplicación práctica, dirigida y controlada del fenómeno que sucede de modo natural y permanente en el suelo, cloacas, agua y otros medios naturales de habitación de los microorganismos.

A fines del siglo pasado y a principio del siglo XX, se demostró la presencia en los cultivos bacterianos de varias substancias antibacterianas; algunas fueron probadas clínicamente, pero su uso tuvo que ser abandonado debido a su elevada toxicidad.

La época moderna de la quimioterapia de la infección comienza, en 1936, con el uso clínico de la sulfanilamida. La terapéutica antimicrobiana principia en 1941 con la producción en masa de la penicilina.

**\* Propiedades del antibiótico ideal :**

La substancia antibiótica ideal debe tener las siguientes propiedades :

1. Tener actividad antimicrobiana selectiva y eficaz, deber ser bactericida y no bacteriostático.
2. es conveniente que el fármaco matara una amplia gama de microorganismos y que no intervinieran problemas de superinfección o sobreinfección.
3. las bacterias no deben de adquirir resistencia contra el medicamento.
4. su eficacia antimicrobiana no debe reducirse por la acción de los líquidos orgánicos-exudados, proteínas plasmáticas y enzimas tisulares.
5. la absorción, distribución, destino y excreción deben de permitir alcanzar rápidamente y mantener por largo tiempo concentraciones bactericidas en la sangre, tejidos y líquidos orgánicos.
6. la eliminación urinaria del antibiótico a concentraciones bactericidas adquiere gran valor en las enfermedades del aparato urinario; la excreción no debe provocar lesiones renales.

#### CONCEPTOS GENERALES .-

\* Espectro antibacteriano: es la amplitud de actividad de un compuesto. La palabra espectro significa la actividad frente a las diversas especies bacterianas; la actividad frente al mayor número de especies, significa amplitud de espectro. Por lo que se habla de "espectro" amplio, mediano y reducido. La combinación de dos sustancias da por resultado la aplicación del espectro.

\* **Potencia:** o actividad por miligramo de un agente quimioterápico, se expresa según la concentración más baja en la cual un agente quimioterápico es capaz de inhibir la multiplicación de uno de los microorganismos susceptibles. Las diferencias de potencia se reflejan en las dosis de los diversos quimioterápicos.

\* **Actividad bacteriostática** se refiere a la capacidad de un compuesto para inhibir la multiplicación de los microorganismos. **Actividad bactericida** significa un efecto mortal. Los compuestos bactericidas siempre son bacteriostáticos, pero no todos los bacteriostáticos son bactericidas.

\* **La necesidad de conservar concentraciones sanguíneas** es muy variable. Esta es importante en el caso de las sulfonamidas, pero puede ser menos en el caso de los antibióticos como la penicilina. Las concentraciones sanguíneas se pueden predecir conociendo la dosis y el peso del paciente. Las determinaciones de concentraciones en sangre solo tienen importancia si algún proceso, como la insuficiencia renal, hace imposible predecir los valores en sangre basándose en la dosis administrada.

\* **Sinergia y Antagonismo:** los términos **sinergia antibiótica** y **antagonismo antibiótico** se refieren a la magnitud de la actividad bactericida cuando se utilizan combinaciones de agentes quimioterápicos. Las actividades bacteriostáticas de tales combinaciones medicamentosas suelen ser aditivas. Por ejemplo, si dos antibióticos, como penicilina y estreptomina ejercen mayor actividad bactericida cuando se administran juntos que aisladamente, se dice que existe el fenómeno de **sinergia antibiótica**.

Aunque Sus actividades bacteriostáticas son aditivas, si un antibiótico bacteriostático interfiere con el efecto mortal de un antibiótico bactericida, el fenómeno se conoce con an tagonismo antibiótico.

\* Resistencia de los microorganismos a los Antibióticos.-

Cada antibiótico posee cierto campo de eficacia, cuyo principal factor determinante es el mecanismo de acción del medicamento. La producción de resistencia del microbio a esta acción no es un fenómeno general entre los microorganismos ni entre los medicamentos y es mucho más complejo que la re sistencia natural.

La resistencia puede ser: (1) natural, esto es, que está presente antes del contacto con la droga, o (2) adquirida y de sarrollarse durante la exposición a la droga.

Una vez que se desarrolla resistencia a un antibiótico, ésta persiste, por lo que se debe encontrar otro antibiótico que pueda destruir a la cepa resistente.

La resistencia a los antibióticos resulta por la inactivación del antibiótico por enzimas bacterianas, por el desarrollo bacteriano de una ruta metabólica alterna no afectada por el antibiótico, o por alteraciones químicas en la bacteria que previenen en paso o la unión del antibiótico.

Dosis bajas sólo destruyen a los microorganismos más débiles permitiendo que los más fuertes sobrevivan, multiplicándose y tornándose resistentes a la droga. Por lo tanto, el antibiótico sirve para permitir el crecimiento de los microorganismos menos susceptibles sin la competencia de la bacteria más susceptible ya destruída por el antibiótico. A este fenómeno se le denomina presión selectiva. El proceso de selección aumentado de microorganismos menos susceptibles o--

de microorganismos resistentes ocurre de una manera escalonada. Por esto es importante que la concentración del antibiótico sea alcanzada en el sitio de la infección. También esto puede ocurrir si el tratamiento no es lo suficientemente prolongado.

La adquisición de resistencia a un antibiótico comprende un cambio genético estable, heredable de generación a generación. Puede actuar cualquiera de los mecanismos que resultan en modificación de la composición genética bacteriana, y de esta manera las bacterias pueden tornarse resistentes a los antimicrobianos por mutación, transducción, transformación o conjugación. Los primeros tres mecanismos participan en la adquisición de resistencia farmacológica en cocos grampositivos, y los cuatro pueden intervenir en la aparición de resistencia por bacilos gramnegativos.

Sea cual sea el mecanismo genético que interviene en la adquisición de resistencia, las alteraciones básicas de sensibilidad o susceptibilidad guardan relación con :

- 1) elaboración de enzimas que metabolizan los fármacos, como penicilinas, cefalosporinas y enzimas adenilantes, fosforilantes y acetilantes.
- 2) modificación de la permeabilidad de la célula bacteriana al fármaco.
- 3) mayor concentración de un antagonista endógeno de la acción farmacológica.
- 4) modificación de la cantidad del receptor del fármaco o de los caracteres de conjugación del compuesto para su blanco crítico.

#### Mutación .-

Las mutaciones que originan resistencia microbiana a un antimicrobiano no son causadas por exposición al fármaco.

La aparición de resistencia en un microorganismo durante el tratamiento representa multiplicación selectiva de los mutantes resistentes que han estado presentes desde el comienzo de la infección, o de una cepa resistente introducida desde el medio externo. El extenso y prolongado uso de un agente antimicrobiano, que elimina la enorme mayoría de los microorganismos susceptibles, selecciona con ellos a los resistentes, que así se hacen predominantes.

Con algunos agentes, los microorganismos se tornan resistentes a concentraciones crecientes del fármaco de manera gradual. Parecen necesitarse muchas mutaciones, cada una de las cuales confiere grados adicionales de resistencia.

En otros casos, la resistencia a altas concentraciones del fármaco se adquiere como fenómeno mutacional único.

#### Transducción .-

La adquisición de resistencia por este medio requiere la intervención de un bacteriófago que transfiera la resistencia de un microorganismo no susceptible a uno susceptible. Un fragmento de DNA que lleva el gen de resistencia se envuelve en la cubierta del fago y pasa de la bacteria resistente a la bacteria susceptible, que así se vuelve resistente al medicamento.

#### Transformación .-

La célula bacteriana incorpora de su ambiente uno o más genes formados por otra bacteria.

#### Conjugación .-

Un importante mecanismo para la adquisición de resistencia a un fármaco es el paso de los factores de resistencia de un organismo a otro durante la conjugación. Esto requiere la intervención de un factor de resistencia (R) y el factor de transferencia de resistencia (FTR).



El factor R, un segmento extracromosómico de DNA (plásmida o episoma) posee la información para la resistencia. La unidad FTR (también DNA) puede existir en combinación con el factor R y regular la transferencia de la plásmida durante la conjugación.

La presencia del factor R puede causar la modificación de los componentes del microorganismo de los cuales depende la susceptibilidad al fármaco o a la síntesis de enzimas que inactivan agentes antibacterianos.

El factor R puede contener información para la resistencia a muchos fármacos, y estos datos pueden adquirirse por una bacteria susceptible.

Los bacilos gramnegativos se tornan resistentes a los fármacos por este mecanismo; entre los microorganismos capaces de transferir esta clase de resistencia a bacterias susceptibles están: *Echerichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Pseudomonas*.

Entre los agentes antimicrobianos contra los cuales se produce resistencia por este método están las sulfonamidas, estreptomycinas, tetraciclinas, cloranfenicol y penicilinas.

El grado de resistencia conferido por los factores R difiere de una célula bacteriana a otra y de un factor R a otro. Hay un amplio campo de variación de la susceptibilidad por transmisión de un complejo de factores R según la especie bacteriana receptora.

Los microbios insensibles a un fármaco resisten a los agentes antimicrobianos químicamente afines. Las bacterias no atacables por la tetraciclina resisten a la acción de productos similares, como la eritromicina y la lincomicina.

El tratamiento mixto con dos o más agentes antimicrobianos puede retardar la producción de resistencia bacteriana, pues los microorganismos resistentes a un medicamento pueden morir por efecto de otro.

\* Resistencia al tratamiento .-

No todos los fracasos de la terapéutica antimicrobiana son atribuibles a microorganismos resistentes al antibiótico. Otros factores que residen en el paciente, en el agente antimicrobiano y en las bacterias, influyen en el resultado del tratamiento, y son los siguientes :

1. Demora en la institución del tratamiento.
2. Administración de dosis subóptimas del compuesto antimicrobiano.

3. Alteración en el estado metabólico de los microorganismos que alberga el paciente.

El estado durmiente de las bacterias puede ser causa del fracaso del tratamiento con algunos fármacos que actúan sólo sobre células en activa proliferación.

La aparición de formas bacterianas variantes por la acción de algunos antibióticos, entre ellas formas con deficiencias en la pared celular, que pueden invalidar la acción de agentes antimicrobianos que obran impidiendo la síntesis de la membrana celular.

4. La medicación y los procesos patológicos y fisiológicos que resultan de la infección antagonizan la acción de algunos fármacos. Ejemplos, el pus y algunos metabolitos destruyen los efectos antibacterianos de las sulfonamidas ; la acidez o alcalinidad del medio pueden alterar la acción de sustancias antibacterianas por disociación iónica.
5. Ciertas bacterias hacen difícil o imposible que el medicamento llegue en concentración suficiente al sitio de la infección.
6. Lo que finalmente decide la curación en caso de enfermedad infecciosa es el estado de los mecanismos de defensa en el organismo.

\* Clasificación y mecanismo de acción .-

Los antibióticos se pueden clasificar tomando como base su mecanismo de acción en :

- 1) Antibióticos que inhiben la síntesis de la membrana bacteriana, incluyendo penicilina, cefalosporina, cicloserina, bacitracina y vancomicina. Esta membrana o pared celular, en contraste con las membranas de células de los mamíferos, es rígida, permitiendo a las bacterias conservar una presión osmótica interna muy elevada. Si se bloquea la síntesis de la pared celular, la elevada presión osmótica origina la salida del protoplasma bacteriano por defectos en la estructura de sostén, y, finalmente, la lisis de la célula cuando queda expuesta al medio isosmótico que existe en los tejidos de los mamíferos.

El elemento estructural de la célula bacteriana se denomina mureína. La síntesis de mureína se divide en tres fases: 1. síntesis de nucleótidos intermedios; 2. reunión del disacárido intermedio e incorporación del mismo en la mureína; 3. unión cruzada de los péptidos por transpeptidación, con liberación de D- alanina.

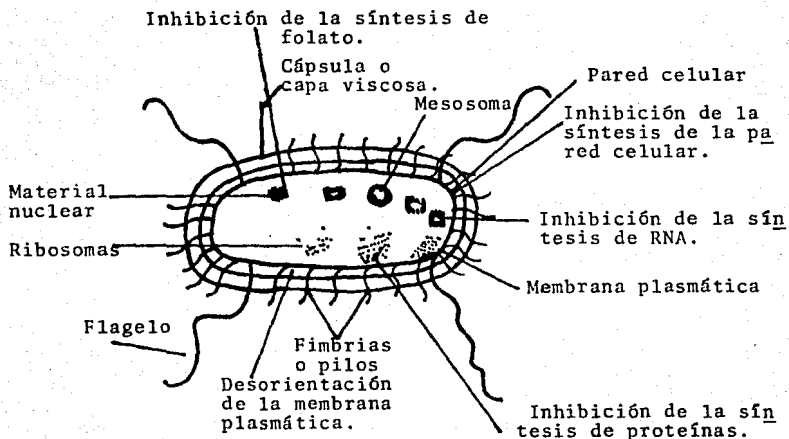
El antibiótico produce cambios morfológicos en las bacterias, como hinchazón, formación de cuerpos voluminosos y lisis.

- 2) Agentes que inhiben principalmente la síntesis de proteínas por sus efectos sobre los ribosomas; cloranfenicol, tetraciclina, aminoglucósidos, macrólidos, eritromicina y lincomicina.
- 3) Agentes que modifican la permeabilidad de la membrana celular, incluyendo polimixinas, antibióticos poliénicos - antimicóticos, nistatina y anfotericina.
- 4) Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico, - rifampicina y ácido nalidíxico.
- 5) Antimetabolitos, sulfonamidas, trimetoprim.

Una clasificación de agentes quimioterápicos basada en la eficiencia clínica está relacionada con el "espectro de microorganismos atacados".

Para que un antibiótico tenga valor práctico en el tratamiento de la infección debe actuar sobre los microorganismos invasores sin causar daños graves en las células del huésped. El resultado de la actividad antibiótica se traduce por un retraso en el desarrollo bacteriano. Cuando la concentración es lo suficientemente elevada, algunos antibióticos matan a las bacterias tanto in vivo como in vitro.

\* ESQUEMA DE UNA BACTERIA QUE MUESTRA  
LOS PRINCIPALES SITIOS DE ACCION DE  
LOS ANTIBACTERIANOS.



## 2. Clasificación de los Microbios .-

Los microorganismos que obviamente no son plantas o animales se incluyen en un reino separado, el de los protistas.

- 1) Protistas Superiores; poseen un núcleo verdadero (célula eucariótica) y la estructura celular es similar a la de las plantas y los animales; el cual incluye:
  - a. Algas
  - b. Protozoarios
  - c. Hongos
  - d. Mohos
- 2) Protistas inferiores; poseen un núcleo difuso en el citoplasma (célula procariótica), sin membrana nuclear. Su citoplasma no contiene mitocondrias ni cloroplastos; el cual incluye :
  - a. Bacterias
  - b. Algas cianofíceas

### + BACTERIAS :

Las bacterias están formadas por un citoplasma, un núcleo difuso y una membrana; poseen pared celular.

La naturaleza química de la pared celular rige sus propiedades de tinción y es posible dividir empíricamente las bacterias en dos clases según su reacción a ciertos colorantes. Cuando se tifen con violeta de metilo, se tratan con yodo, se lavan con acetona o etanol, después con agua, y por último se exponen a un colorante de contraste (fucsina básica), algunas conservan el color violeta de metilo original y se denominan grampositivas, en tanto que otras, denominadas gramnegativas, lo pierden y captan el colorante de contraste. Las paredes celulares de los microorganismos gramnegativos son mucho más ricas en aminoácidos y lípidos que las de los grampositivos, pero aún no se conocen los componentes químicos que originan la coloración Gram.

\* Clasificación de las bacterias por el tipo de alimentación:

Por el tipo de alimentación las bacterias pueden ser autotróficas o heterotróficas. Son autotróficas las bacterias que pueden vivir de elementos simples como carbono, hidrógeno, nitrógeno, etc. y con la energía de la luz solar sintetizan sus alimentos para vivir.

Las heterotróficas necesitan sustancias más complejas para vivir como, carbohidratos, aminoácidos, proteínas, etc. Estas bacterias se clasifican en saprófitas si viven de sustancias de desechos y, en parásitas si viven en los tejidos de un huésped.

\* Clasificación de las bacterias por el tipo de respiración :

Hay bacterias que sólo pueden vivir en presencia de oxígeno libre; estas bacterias reciben el nombre de aerobias estrictas. Otras en cambio sólo pueden vivir en una atmósfera privada de oxígeno; estas bacterias se denominan anaerobias estrictas. Existen bacterias que pueden vivir tanto con oxígeno como sin él; estas reciben el nombre de facultativas y pueden ser aerobias facultativas o anaerobias facultativas.

\* Clasificación de las bacterias por su forma :

Por su forma, las bacterias pueden ser cocos, bacilos o espirilos. Los cocos son bacterias esféricas; los bacilos son de forma cilíndrica o de bastón; y los espirilos tienen forma de sacacorchos. Los cocos son inmóviles, forman pares, cadenas, racimos, etc. Los bacilos pueden presentar movimiento por medio de flagelos.

Las bacterias también se pueden clasificar de acuerdo con el mecanismo de movimiento y carácter de la pared celular en : Eubacterias.- tienen pared celular rígida y gruesa. Se mueven por medio de flagelos.

Espiroquetas.- tiene pared delgada y flexible.

Bacterias Reptantes.- tienen paredes gruesas y rígidas en medio sólidos.

\* Bacterias parásitas :

Las bacterias parásitas son patógenos, es decir, producen enfermedades, debido a su invasividad o a su capacidad para elaborar substancia venenosas para el organismo humano, llamadas toxinas.

Las toxinas pueden ser exotoxinas o endotoxinas. Las exotoxinas son substancia secretadas principalmente por bacterias grampositivas. Químicamente son proteínas de bajo peso molecular y pueden transformarse en toxoides no venenosos por acción del calor, y adquirir características antigénicas. Las endotoxinas son substancia íntimamente unidas a la membrana celular de las bacterias gramnegativas y que son liberadas al lisarse las bacterias. Químicamente son polisacáridos.

Una bacteria es más virulenta cuando sus toxinas son más efectivas, es decir, más activas como venenos. Mientras el término patogenesidad denota capacidad para producir enfermedades, el término virulencia introduce el concepto de grado o capacidad de agresión. Son más virulentas las bacterias que en número menor, producen enfermedades.

\* Cocos Grampositivos .-

1.- Estafilococos. son cocos agrupados en forma de racimo; se clasifican por el color de la colonia al sembrarlos en un medio adecuado. Los estafilococos que forman colonias blancas reciben el nombre de albus; los que forman colonias amarillas reciben el nombre de aureus. Son más virulentos los estafilococos aureus, que los albus. Los estafilococos que coagulan el plasma sanguíneo reciben-

el nombre de estafilococos coagulasa positiva y los que no coagulan el plasma reciben el nombre de estafilococos coagulasa negativos. Los positivos son más virulentos que los negativos. Algunos estafilococos pueden formar una enzima que destruye a la penicilina. Esta enzima se llama penicilinasas y pertenece al grupo de las beta lactamasas.

Los estafilococos se encuentran distribuidos en la naturaleza. Los albus, llamados también epidermis, forman parte de la flora normal de la piel, de las habitaciones, etc. Los estafilococos patógenos casi siempre son hemolíticos, producen un pigmento amarillo que caracteriza la variedad aureus, producen coagulasa.

Los estafilococos pueden invadir cualquier tejido. Las infecciones más frecuentes ocasionadas por esta bacteria son en la piel, vías respiratorias superiores e inferiores.

2.- Estreptococos. son cocos agrupados en forma de cadena. Algunos son flora normal del hombre. La mayoría son aerobios facultativos. Para clasificarlos se emplea un medio de cultivo. Algunos forman enzimas que tienen acción sobre los glóbulos rojos; estas enzimas destruyen total o parcialmente a los glóbulos rojos, es decir, producen hemólisis. Las enzimas que destruyen totalmente a los glóbulos rojos se llaman beta hemolisina y los estreptococos que las producen se llaman beta hemolíticos. La enzima que destruye parcialmente a los glóbulos rojos se llama alfa hemolisina y los estreptococos que la producen se llaman alfa hemolíticos. Los estreptococos que no forman hemolisinas se llaman estreptococos gamma. Existe un grupo de estreptococos que muestran actividad frente a los glóbulos rojos y tienen características especiales de crecimiento; estos reciben el nombre de enterococos o estreptococos fecalis.



Los estreptococos se clasifican de la A a la O; los del grupo A son invasivos patógenos al hombre; los del grupo B, C y G pueden ocasionar endocarditis. Los estreptococos beta hemolíticos del grupo A ocasionan infecciones que dependen del punto de entrada del organismo (por ejemplo, una herida quirúrgica o traumática).

Estreptococos:

- Alfa hemolíticos o viridans
- Beta hemolíticos o pyogenes
- Enterococos o Streptococcus faecalis (son flora normal del intestino).
- Streptococcus anaerobius

El tratamiento de elección de los alfa y beta hemolíticos es la penicilina, para el enterococo la hetacilina o la ampicilina.

3.- Neumococos. Son diplococos grampositivos en forma de lanza y envueltos por una cápsula. Son habitantes normales de las vías respiratorias superiores. Existen más de 85 tipos de neumococos, se clasifican por números romanos del I al 75. Las cepas I y III son más virulentas, por lo tanto las responsables de la mayoría de las infecciones debidas a neumococos (80%). El tratamiento de elección. penicilinas naturales y semisintéticas de amplio espectro.

\* Cocos Gramnegativos .-

1. Meningococo: son cocos agrupados en pares. Se conocen 4 grupos principales 1(A), 2(B), 3(C). 4(D) .

2. *Neisseria Gonorrhoeae* (Gonococo) : morfológicamente el gonococo es igual al meningococo y ambos son patógenos intracelulares.

\* Bacilos Grampositivos .-

1. *Corynebacterium diphtheriae*
2. *Bacillus anthracis* (bacilo de ántrax)
3. *Listeria monocitigenes*
4. Clostridia
5. *Clostridium tetani*
6. *Clostridium botulinum*

\* Bacilos gramnegativos .-

- Patógenos más frecuentes del Aparato Digestivo :

1. Salmonellas
2. Shigelas
3. *Escherichia coli*

- Patógenos de las vías urinarias :

1. *Proteus* : las variedades de *proteus* son *vulgaris*, *retgeri*, *morganii* y *mirabilis*.
2. *Klebsiella pneumoniae*
3. *Aerobacter aeruginosa*, también llamada bacilo piocianico.

- Patógenos de las vías respiratorias :

1. *Haemophilus influenzae*
2. *Haemophilus pertusis* o *Bordetella pertusis*

### 3. PENICILINAS .-

El descubrimiento de la penicilina data del año 1928, cuando Alexander Fleming haciendo cultivos de *Staphylococcus* observa la contaminación de uno de estos cultivos con la espora de un hongo del género *Penicillium*. La falta de desarrollo de estafilococos alrededor del hongo, Fleming la atribuyó a una sustancia elaborada por el *Penicillium*, y le dió el nombre de penicilina.

La única manera de determinar con exactitud su actividad fue por medio de unidades. Para obtener la penicilina en su estado puro se vió que una unidad corresponde a 0.6 microgramos, o bien 1 mcg-1.6 unidades.

En las primeras etapas de la producción en gran escala, fueron obtenidas cuatro penicilinas diferentes, conocidas como F, G, X, y K. De éstas, la penicilina G o bencil penicilina fue la que mostró propiedades más útiles.

Los microorganismos que son inhibidos por menos de una unidad de penicilina por ml pueden considerarse moderadamente sensibles. Los agentes infecciosos muy sensibles suelen ser inhibidos por menos de 0.1 unidad/ml.

#### Química .-

Todas las penicilinas están formadas por un núcleo común, llamado ácido 6 amino penicilánico (6 APA) y una cadena lateral que varía en cada una de ellas.

La estructura básica de las penicilinas es el anillo tiazolidínico unido a un anillo de beta-lactama, al cual está unida una cadena lateral. El núcleo de la penicilina es la base estructural principal de su actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta porción de la molécula le hace perder toda eficacia antibacteriana importante.

La cadena lateral establece muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de cada tipo particular de penicilina.

Existen enzimas bacterianas capaces de desdoblar a las penicilinas en cadena lateral y ácido 6 amino penicilánico, y enzimas bacterianas capaces de romper el anillo beta-lactama. Las enzimas que desdoblan las penicilinas en cadena lateral y ácido 6 amino penicilánico son las amidasas. Las enzimas que rompen (hidrolizan) el anillo beta-lactama reciben el nombre de beta lactamasas.

Existen por lo menos 8 diferentes beta lactamasas, de tal manera que algunos antibióticos con anillo beta lactama pueden ser estables frente a algunos beta lactamasas y susceptibles a su hidrólisis por otras.

#### + Mecanismo de acción .-

Cuando se añade penicilina a un cultivo en crecimiento de microorganismos sensibles, las células se hinchan y después estallan. Si el medio es anormalmente hipertónico, de forma que se aproxima a la isotonicidad del citosol, las células viven pero toman forma esférica; es decir, se transforman en protoplastos. La penicilina interfiere en la síntesis de la pared celular y en el medio relativamente hipotónico en que viven normalmente los microorganismos, causa tumefacción y lisis de la célula. Por lo tanto, la penicilina es bactericida. Su acción básica se ejerce sobre una transpeptidasa de las bacterias. La penicilina no mata las bacterias rápidamente por contacto. Parece producir alguna alteración de la bacteria, que la hace más susceptible a la muerte. Las bacterias de rápida multiplicación son las más sensibles al efecto bactericida de la penicilina.

La capa de la pared celular de gérmenes grampositivos y gram negativos está formada por un peptidoglicano,

Esta macromolécula compleja proporciona estabilidad mecánica rígida, por virtud de su estructura. La biosíntesis del peptidoglicano se considera en tres etapas. La primera, precursora, tiene lugar en el citoplasma. El producto, uridindifosfato (UDP) de acetilmuramyl pentapéptido, se acumula en la célula cuando se inhiben etapas subsiguientes de síntesis. La última reacción en esta etapa es la adición de un dipéptido, D-alanil-D-alanina.

Durante las reacciones de la segunda etapa, UDP-acetilmuramyl-pentapéptido y UDP-acetilglucosamina se unen para formar un largo polímero. El azúcar pentapéptido se une primero por un puente de pirofosfato a un fosfolípido de la membrana celular. Se añade el segundo azúcar, seguido por la adición de cinco residuos de glicina. Así se forma la primera mitad del enlace cruzado de pentaglicina. La unidad completa se separa del fosfolípido unido a la membrana, reacción que es inhibida por la vancomicina y la ristocetina.

La tercera etapa, incluye completar el enlace cruzado. Esto se logra por una reacción de transpeptidación que tiene lugar por fuera de la membrana celular. El residuo de glicina terminal del puente de pentaglicina está unido al cuarto residuo del pentapéptido (D-alanina), liberando el quinto residuo (también D-alanina). Esta reacción es sensible a las penicilinas y cefalosporinas.

#### + Mecanismo de la resistencia a la penicilina ,-

La base principal de la resistencia a la penicilina, ya se trate de resistencia natural o adquirida, in vivo, es la producción de penicilinasas.

Las cepas resistentes obtenidas de individuos enfermos elaboran penicilinasas, las que se vuelven refractarias por exposición al antibiótico in vitro no producen la enzima y se ignora el mecanismo de su resistencia.

La penicilinas es una beta-lactamasa que rompe el anillo beta-lactámico de la penicilina G y algunos congéneres entre los átomos C y N para formar ácidos peniciloicos. La elaboran cierto número de microorganismos diferentes, incluyendo estafilococos resistentes a la penicilina, diversas especies de *Bacillus*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycobacterium tuberculosis*. Los microorganismos grampositivos que producen penicilinas pueden desarrollar esta propiedad adquiriéndola de un plásmide que la logró por transducción; en bacterias gramnegativas la capacidad de producir esta enzima guarda relación con la presencia de un factor R adquirido por cojugación. Algunas beta-lactamasas son enzimas totalmente intracelulares, mientras que ciertas bacterias pueden secretar por lo menos una parte de la enzima liberándola hacia el medio que las rodea. Las beta-lactamasas son de ambos tipos, constitutivas e inducibles. Penicilinas semisintéticas como metecilina, oxacilina y nafcilina, pueden estimular la síntesis de penicilinas a pesar de que son substratos malos para la enzima.

Las penicilinas derivadas de diversos microorganismos y de cepas diferentes de una misma especie bacteriana tienen propiedades cinéticas e inmunológicas diferentes.

La enzima encuentra un amplio campo de aplicación para aislamiento de microorganismos de la sangre y de exudados de pacientes que reciben penicilina; tienen que incluirse en todos los medios en los cuales se cultiva material obtenido de individuos en tratamiento, para eliminar el efecto supresor de cualquier cantidad de penicilina transferida que pueda existir. La enzima purificada puede administrarse por vía intramuscular para disminuir la concentración plasmática de penicilina cuando se han presentado reacciones alérgicas.

+ Absorción, Distribución, Destino y Excreción de la Penicilina G .-

Absorción.- Vía bucal. Aproximadamente un tercio de la penicilina G ingerida es absorbida en el intestino si las condiciones son favorables. Una pequeña porción es absorbida en el estómago. El jugo gástrico de pH 2.0 destruye rápidamente el antibiótico. Como la acidez gástrica del recién nacido es relativamente baja, la administración bucal de la penicilina produce en el plasma de tales pacientes concentraciones del antibiótico mayores que en el de niños más crecidos y en el de los adultos. La disminución de la acidez gástrica al aumentar la edad y la aclorhidria que contraen 35 por 100 de las personas de 60 años, explican la mejor absorción de la penicilina en el conducto digestivo de los ancianos. La absorción tiene lugar principalmente en el duodeno, con tal rapidez que la concentración máxima en la sangre se alcanza en 30 a 60 minutos. Dos tercios de dosis ingerida llegan al colon sin ser absorbidos, y en él son inactivados por bacterias; sólo una pequeña cantidad es excretada con heces.

La dosis bucal de penicilina G debe ser el cuádruplo o el quintuplo de la dosis intramuscular a fin de obtener niveles sanguíneos de igual altura y duración. Dos puntos importantes que se deben de tomar en cuenta cuando se prescribe penicilina G para ingestión, son asegurarse que la dosis sea suficiente y que se tome no menos de media hora antes de la comida o no antes de dos a tres horas después de comer.

Los alimentos estorban la absorción entérica de la penicilina, quizá por absorción del antibiótico sobre las partículas de aquéllos. Muchos preparados comerciales de penicilina para ingestión contienen sustancias amortiguadoras del pH, no ofrecen ventajas especiales sobre las sales solubles, de penicilina tomadas en estado seco o en solución acuosa.

Por inyección subcutánea o intramuscular .

La velocidad de absorción de la penicilina G inyectada y la magnitud de persistencia de los niveles sanguíneos alcanzados dependen de muchos factores; entre ellos, la dosis, el vehículo, la concentración, forma física y solubilidad de la sal o del éster de la penicilina G. Otros factores, como la excreción renal, influyen en la altura y duración de los niveles del antibiótico en el plasma. Es tan rápida la eliminación de la penicilina G por los riñones, que la concentración plasmática cae a la mitad de su valor en el término de una hora de inyectado un preparado acuoso. La rapidez de absorción de las sales solubles de penicilina no muestra diferencia significativa después de la inyección. Los niveles plasmáticos máximos se alcanza en 15 a 30 minutos.

Los dos compuestos de acción prolongada actualmente más en uso son la penicilina G procaínica y la penicilina G benzatínica. Tales agentes liberan lentamente penicilina G desde la zona donde se inyectaron, y producen concentraciones relativamente bajas, pero persistentes, de antibiótico en la sangre.

La penicilina G benzatínica es absorbida muy lentamente de los depósitos intramusculares y produce el efecto antibiótico de más larga duración.

#### Absorción por otras vías.

El antibiótico también es absorbido por las membranas serosas, como la pleura, el pericardio y el peritoneo, y en las cavidades articulares y el espacio subaracnoideo. Administrado en forma de aerosol en las vías respiratorias, no sólo produce altas concentraciones en los tejidos broncopulmonares, no obstante la presencia de moco, sino que también llega en cantidad terapéutica a la sangre, donde persiste por muchas horas. La penicilina G no es absorbida por la piel.



Distribución .- La penicilina G se difunde en todo el organismo, pero hay marcadas diferencias de concentración en va- rios líquidos y tejidos. Su volumen aparente de distribu- ción corresponde aproximadamente al 50 por 100 del agua cor- poral. Más del 90 por 100 de la penicilina G está en el plas- ma, y menos del 10 por 100 en los eritrocitos; el 65 por 100 está unida irreversiblemente a la albúmina plasmática. La \_baja concentración de protefina en otros líquidos corporales y por lo tanto el grado reducido de fijación de penicilina, contribuyen a la eficacia del medicamento. Aparecen canti- dades importantes en hígado, bilis, riñón, semen, linfa e \_intestino.

En el estado normal de las meninges, la penicilina no entra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. Si las meninges \_están agudamente inflamadas, la penicilina penetra más fá- cilmente en el líquido espinal, y aunque los niveles alcan- zados son variables, por lo general son terapéuticamente \_eficaces.

Excreción.- La penicilina G es rápidamente excretada por el organismo, principalmente por los riñones, pero en pequeña \_cantidad por la bilis y otras vías. La rápida excreción re- nal del antibiótico es la razón para que se requieran medios especiales para prolongar la permanencia del medicamento en el cuerpo, entre ellos el uso de sales insolubles de depó- sito. Aproximadamente 60 a 90 por 100 de una dosis intra -- muscular de penicilina en solución acuosa es eliminada con- la orina, en gran parte dentro de la primera hora que sigue a la inyección.

El medio tiempo de eliminación es de unos 30 minutos en el \_adulto normal. Así pues, el antibiótico alcanza concentra- ciones elevadas en la sangre.

El 10 por 100 de la substancia se elimina por filtración glomerular y el 90 por 100 por secreción tubular. La capacidad máxima de excreción por los túbulos renales para la penicilina en el varón adulto normal es de unos 3 millones de unidades (1.8g) por hora.

La rápida depuración renal explica el hecho de que para aumentar en dos horas la persistencia de un nivel de 0.8 unidad por mililitro de sangre, se necesita quintuplicar la dosis de penicilina G.

Los valores de depuración renal son menores en los lactantes por el incompleto desarrollo de la función renal en el recién nacido. Administrando dosis proporcionales a la superficie corporal, la persistencia de penicilina en la sangre es varios tantos mayor en los niños prematuros que en los más niños y en los adultos. Cuando en el niño se ha establecido plenamente la función renal el índice de excreción renal de penicilina G es más alto que en el adulto.

Con los años disminuye la intensidad de la función secretoria de los túbulos renales. La depuración renal de la penicilina del plasma disminuye por la conurrencia de otros ácidos orgánicos que son excretados por los túbulos renales. Aproximadamente 20 por 100 de una dosis bucal de penicilina G se excreta con la orina, lo que denota limitada absorción del antibiótico en el intestino; una vez que la penicilina ha atravesado la mucosa intestinal, su destino y su excreción son los mismos que los de la substancia inyectada. Cuando la función renal está disminuida, el hígado inactiva 7 a 10 por 100 del antibiótico por hora, y esto explica porque no hay excesiva acumulación del medicamento en los pacientes anúricos que reciben grandes dosis. Si también existe insuficiencia hepática, la semidesintegración se prolongará más.

Excreción por la bilis y otras vías .-

La penicilina G se halla en la bilis del hígado y de la vesícula biliar, donde se concentra y persiste por más tiempo que en el plasma. El hígado es una importante vía de eliminación del antibiótico. La excreción biliar de éste es directamente proporcional al grado de eficiencia de la función hepática. Como el duodeno es el principal lugar de absorción entérica del fármaco, es posible que una parte del que se excreta con la bilis sea absorbida por la mucosa intestinal. En la bilis se produce alguna inactivación del antibiótico. Una pequeña cantidad de penicilina G se excreta con la saliva, donde la concentración es menor que en el plasma. El antibiótico no es detectable en el sudor ni en las lágrimas del hombre.

+ Preparados y vías de administración de la penicilina G.-

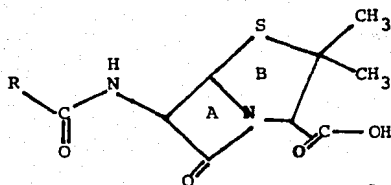
Al elegir un preparado de penicilina se deben de considerar los siguientes puntos :

- 1) eficacia del compuesto elegido contra el microorganismo causante de la infección.
- 2) vías de administración que han de usarse.
- 3) fin de la administración del fármaco: terapéutico o profiláctico.
- 4) riesgo conocido de los efectos secundarios.

Los preparados disponibles de penicilina G se clasifican en:

1. Penicilina G en solución acuosa para uso parenteral;
2. preparados de penicilina G para depósito intramuscular de absorción lenta;
3. Penicilina G para ingestión.

## \* Estructura química de la penicilina.

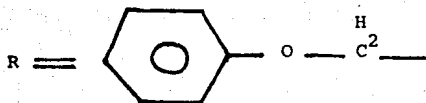
Estructura básica  
de la penicilina.

A- anillo beta-lactámico

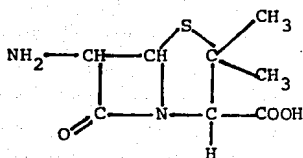
B- anillo tiazolidina



Penicilina G (bencilpenicilina)

Penicilina V (fenoxi-  
metilpenicilina).

Anillo beta lactama

Anillo tiazolidf-  
nico.Acido 6 amino penici-  
lánico (6 APA)

La busca de congéneres de la penicilina comenzó con el propósito de obtener compuestos que de algún modo no tuvieran los inconvenientes de la penicilina, como :

1. la inestabilidad en el contenido ácido del estómago.
2. la rápida excreción renal.
3. la susceptibilidad a la inactivación por la penicilinasas y por lo tanto la ineficacia en las infecciones causadas por estafilococos que producen esta enzima.
4. la limitación del espectro antibacteriano, en particular con las bacterias gramnegativas.
5. la propensión a inducir hipersensibilidad en los pacientes.

Se entiende por penicilina semisintética todo congénere obtenido por incorporación de precursores específicos en los cultivos del moho, o por modificación química de la penicilina G (no siendo por la formación de sales) o del ácido 6-aminopenicilánico. Dentro de esta categoría se excluyen las sales de penicilina G para depósito.

Al núcleo de la penicilina se agregan diferentes cadenas laterales para así obtener diversas penicilinas semisintéticas. Estas penicilinas pueden presentar características que no se encuentran en las penicilinas naturales, por ejemplo, es estabilidad frente a la penicilinasas, amplio espectro, etc.

#### 4.1

##### PENICILINA V .-

Este congénere es el análogo fenoximetílico de la penicilina G. Es más estable en medio ácido y por consiguiente es mejor absorbido por el conducto digestivo. En propiedades antimicrobianas, es semejante a la penicilina G. Está destinada sólo a la administración por vía bucal y no es un substitutivo de la penicilina parenteral.

**Propiedades farmacológicas .-**

Es relativamente insoluble en las condiciones de acidez del contenido gástrico, pero es más soluble cuando se eleva el valor del pH. Cuando el medicamento es ingerido no es destruido por el jugo gástrico ya que es insoluble y estable en el pH bajo. Se disuelve en el jugo duodenal menos ácido o alcalino y se absorbe bien, pero incompletamente, en la porción superior del intestino delgado. En dosis bucales equivalentes, el compuesto produce niveles sanguíneos dos a cinco veces mayor que los de la penicilina G. Se absorbe mejor cuando se ingiere después de una comida que con el estómago vacío. Una vez absorbida se distribuye por todo el cuerpo y se excreta por los riñones de igual modo que la penicilina G.

**Preparados y vías de administración .-**

Se expende para ingestión en comprimidos de 125, 250 o 500mg; en gránulos para solución (125 ó 250 mg/5ml) y en suspensión (125 ó 250 mg/5ml).

## 4.2

**FENETICILINA .-**

Es el análogo fenoxietílico de la penicilina G. Es estable en el medio ácido y se absorbe bien en el conducto digestivo; se emplea sólo para ingestión y no es substitutivo de la penicilina parenteral.

**Propiedades farmacológicas .-**

Su espectro antimicrobiano es casi idéntico al de la penicilina G; es algo menos activa que ésta in vitro contra cocos grampositivos y algo más eficaz contra Staph. aureus productor de penicilinas. Es algo menos susceptible que la penicilina G a ciertas penicilinasas.

Ingerido el medicamento, es bien absorbido, no lo destruye el contenido ácido del estómago, pero la absorción intestinal es incompleta. En dosis iguales, produce niveles sanguíneos superiores a los de la penicilina G.

Si se ingiere la feneticilina con el estómago vacío, se alcanza un nivel sanguíneo mayor que cuando el antibiótico se toma después de comer. Los alimentos retardan la absorción y con ello prolongan la duración de la actividad del medicamento. El máximo nivel sanguíneo ocurre una hora después de la ingestión. El enlace con la proteínas, la distribución, el destino y la eliminación son semejantes a los de la penicilina G.

Preparados y vías de administración.-

Hay tres preparados oficiales de este compuesto: feneticilina potásica, feneticilina potásica para solución bucal y comprimidos de feneticilina potásica.

#### 4.3

##### METICILINA .-

Se obtiene partiendo del ácido 6-aminopenicilánico. Este medicamento es muy resistente a la penicilinasas e induce a la producción de esta enzima. Se usa en las infecciones causadas por cepas de Staph. aureus productoras de penicilinasas que no ceden al tratamiento con penicilina G. Se administra sólo por vía parenteral.

Los estafilococos adquieren resistencia al medicamento in vitro por un mecanismo no relacionado con la producción de penicilinasas. Este medicamento es mucho menos potente que otras penicilinas, lo que no tiene importancia en el uso clínico, ya que se ajusta la dosis.

Propiedades farmacológicas .-

La meticilina es bactericida para casi todas las cepas de Staph. aureus. No es tan eficaz como la penicilina G contra otros microorganismos grampositivos. La meticilina es totalmente ineficaz contra las bacterias gramnegativas, algunas de las cuales la inactivan.

No está bien identificado el mecanismo exacto por virtud del

del cual se produce resistencia a la met icilina. La dife-  
rencia entre estafilococos resistentes y estafilococos sensi-  
bles a este antibiótico puede guardar relación con diferen-  
cias químicas de su pared celular.

La met icilina no se emplea por vía bucal porque es mal ab-  
sorbida en el intestino y es fácilmente destruida por el con-  
tenido ácido del estómago. Cuando es inyectada por vía in-  
tramuscular, la concentración máxima en la sangre se alcan-  
za de 30 a 60 minutos. El 40 por 100 de la met icilina del  
plasma está unida a proteína.

La droga se distribuye bien por líquidos y tejidos corpora-  
les. La met icilina se excreta inalterada en la orina, apro-  
ximadamente en igual proporción que la penicilina G. Dos ter-  
cios de una dosis intramuscular son eliminados por esta vía  
en 4 horas.

La met icilina permanece en la sangre más largo tiempo y en  
mayores cantidades en la sangre cuando hay insuficiencia re-  
nal.

La porción del antibiótico que no se descubre en la orina  
es excretada con la bilis y eliminada con las heces.

Preparados y vías de administración .-

El preparado oficial es la met icilina sódica, sal estable  
en forma seca y soluble en agua; es inestable en medio ácido.  
Esta inestabilidad y la rápida excreción del medicamento con-  
traíndican la infusión intravenosa continua, a menos de que  
las soluciones sean amortiguadas a un pH neutro.

La solución que se ha de inyectar debe de ser reciente y no  
ha de contener otras drogas, pues son incompatibles con la  
met icilina en solución.

La inyección intramuscular es más dolorosa que la de otras  
penicilinas.



Iscoxazolilpenicilinas: Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Floxacilina.

Estas penicilinas semisintéticas congéneres son farmacológicamente similares. Todas son estables en medio ácido y se absorben bien por vía digestiva. Son muy estables frente a la penicilasa y frente a las beta lactamasas de los bacilos gramnegativos. Son efectivas contra bacterias grampositivas principalmente contra estafilococo resistente a otros antibióticos.

Estas drogas no son substitutivas de penicilina G para tratar enfermedades sensibles a ésta. La administración bucal no puede substituir a la vía parenteral cuando hay que tratar infecciones estafilocócicas graves que requieren una penicilina no afectada por la penicilinasas.

Estas drogas son rápidamente eliminadas por el riñón; normalmente del 30 al 50 por cien de cualquiera de estas drogas es eliminado con la orina en las primeras seis horas que siguen a la toma de una dosis bucal usual. También hay una eliminación hepática importante de estos agentes con la bilis. La semidesintegración es de 30 a 60 minutos.

La dicloxacilina y la floxacilina son más potentes que la oxacilina y la cloxacilina; todas son más potentes que la ampicilina.

La oxacilina se absorbe más pobremente cuando se administran oralmente y dura menos tiempo circulando en el organismo por su rápida eliminación renal. La cloxacilina se absorbe mejor por vía oral; alcanza niveles hemáticos del doble de los obtenidos con la oxacilina y su eliminación renal es poco más lenta que con ésta última. La dicloxacilina se absorbe mejor que la cloxacilina cuando se administran por vía oral. Los niveles hemáticos obtenidos son del doble de los logrados con la cloxacilina y cuatro veces mayores que los alcanzados con la oxacilina. Su eliminación

es más lenta que la de la oxacilina y la cloxacilina. Cuando se administran por vía intramuscular estos antibióticos alcanzan niveles hemáticos similares, pero se eliminan en diferentes tiempos.

La absorción de estas drogas es más eficaz cuando se toman con el estómago vacío.

Preparados y vías de administración.-

La oxacilina sódica se encuentra disponible para vía bucal en cápsulas de 250 y 500 mg y como oxacilina sódica para solución bucal. La droga debe administrarse una a dos horas antes de las comidas, para una mejor absorción. La dosis bucal diaria para el adulto es de 2 a 4 gr. dividida en cuatro tomas.- para niños, de 50 a 100 mg/ Kg por día. También hay disponible oxacilina sódica para inyecciones. La cloxacilina sódica se encuentra en cápsulas (250 mg.) y como solución para vía bucal (125 mg por 5 ml). La dosis para el adulto es de 250 mg por vía oral cada seis horas; - para niños es de 50 mg/ Kg al día dividida en cantidades iguales y administrada cada seis horas .

La dicloxacilina sódica es muy estable en pH ácido, soluble en agua; se encuentra disponible para vía bucal en cápsulas (125 y 250 mg) y como suspensión (62.5 mg/ 5 ml). La dosis para adultos y niños que pesan más de 40 Kg es de 250 mg o más cada seis horas.

La floxacilina sódica no se encuentra a la venta para uso clínico general.

#### 4.5

#### NAFCILINA.-

Esta penicilina semisintética, derivada del ácido 6-aminopenicilánico, es muy resistente a la penicilinasa y es eficaz contra infecciones causadas por cepas de Staph.aureus productoras de esta enzima.

Esta droga no es tan activa como la penicilina G. Es inactivada en grado variable en el medio ácido del contenido gástrico, por lo que su absorción después de la administración bucal es irregular.

La nafcilina se une a la proteína plasmática aproximadamente el 90 por 100.

La mejor vía de eliminación es la excreción biliar, que después de una dosis intravenosa lleva al duodeno 90 por 100 de la cantidad inyectada; tiene lugar cierta resorción de la droga a nivel del intestino delgado.

Preparados y vías de administración.-

Se encuentra en cápsulas (250mg) y en solución para vía bucal y en ampolletas de solución estéril (500 mg) para inyección.

#### 4.6

AMPICILINA Y CONGENERES : AMOXICILINA, HETACILINA .-

Ampicilina .-

Es un compuesto semisintético derivado del ácido 6-aminopenicilánico. Tiene un mayor espectro de actividad antimicrobiana.

Propiedades farmacológicas .-

La ampicilina reprime la proliferación de las bacterias gram positivas y gramnegativas. Es algo menos activa que la penicilina G contra cocos grampositivos sensibles a este agente. Meningococos, neumococos, gonococos y *List. monocytogenes* son sensibles a la droga. Los enterococos son aproximadamente dos veces más sensibles a la ampicilina que a la penicilina G.

La ampicilina es estable en medio ácido y bien absorbida en el conducto digestivo. Cuatro horas después de una dosis bucal ordinaria, se descubre aún el medicamento en la sangre. La ingestión de alimentos antes de tomar el antibiótico produce una absorción menos completa.

La semidesintegración de la ampicilina es de unos 90 minutos. La cuarta parte de la dosis bucal es eliminada por el riñón en las primeras seis horas que siguen a la ingestión. El 70 por 100 de una dosis intramuscular o intravenosa de 0.5g es eliminada en la orina en el mismo tiempo. La insuficiencia renal importante prolonga mucho la persistencia de la ampicilina en el plasma.

La ampicilina aparece en la bilis, sufre circulación enterohepática, y es eliminada en gran cantidad por las heces.

Preparados y vías de administración .-

Se encuentra en cápsulas (250 ó 500 mg); para uso parenteral se envasa la sal sódica en frasquitos que contienen de 125 mg a 4 g; se vende en forma de suspensión de la sal sódica para ingestión (125 ó 250 mg/5ml). La dosis varía con el tipo y la gravedad de la infección, tratada según el estado de la función renal y de la edad. Para niños, no pueden prescribirse las dosis basándose en el peso o en la superficie corporal; como la droga es eliminada principalmente por el riñón, la dosis depende sobre todo del estado de la función renal.

Amoxicilina.-

Es una penicilina semisintética sensible a la penicilinasas. Químicamente y farmacológicamente se parece mucho a la ampicilina. Es estable en el medio ácido y se destina para la vía bucal. El espectro antimicrobiano es el mismo que el de la ampicilina. La amoxicilina se absorbe más rápidamente y completamente por el tubo digestivo que la ampicilina. El alimento no interfiere con la absorción. A consecuencia de la absorción más completa de la amoxicilina, la frecuencia de diarrea con amoxicilina puede ser menor que después de administrar ampicilina. El 20 por 100 de la amoxicilina se une a la proteína del plasma. El 60 por 100 de una dosis del antibiótico es eliminada en forma activa con la orina.

Preparados y vías de administración.-

Se encuentra en cápsulas para vía bucal (250 ó 500mg); como suspensión para vía bucal (125 ó 250 mg/5ml) y como gotas pediátricas (50mg/ml). La dosis de amoxicilina es la misma que la de la ampicilina.

Hetacilina .-

Es una modificación química de la ampicilina. En el cuerpo la hetacilina se hidroliza, transformándose en ampicilina y acetona. Es acidorresistente. El espectro antibacteriano es el mismo que el de la ampicilina.

Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas después de una dosis bucal. La ingestión de alimento antes de la droga hace más lenta la absorción. Se puede observar actividad antibacteriana en la sangre 8 horas después de una dosis por vía bucal.

Preparados y vías de administración.-

Se encuentra en cápsulas, suspensión y gotas pediátricas para vía bucal; también en preparados para inyección intramuscular e intravenosa. Los preparados para vía intramuscular contienen lidocaína. La dosis que se recomienda de hetacilina es la misma que la de la ampicilina.

#### 4.7

CARBENICILINA .-

Es un derivado del ácido 6-aminopenicilánico sensible a la penicilinasas. Su principal ventaja es que cura infecciones causadas por *Pseudomonas*, *Proteus* resistentes a la ampicilina y a otros microorganismos gramnegativos. Su principal inconveniente es el rápido desarrollo de resistencia bacteriana en el tratamiento si no se emplean grandes dosis.

Concentraciones bajas de carbenicilina inhiben el crecimiento de *Pr. Mirabilis* y microorganismos sensibles a la penicilina G como *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Salmonella*.

Los microorganismos se vuelven rápidamente resistentes a la carbenicilina in vitro. Puede aparecer resistencia bacteriana in vitro durante el tratamiento con dosis subóptimas de carbenicilina. La carbenicilina no es absorbida por el tubo digestivo, por lo que debe administrarse por vía parenteral. Las concentraciones plasmáticas máximas son unas cuatro veces mayores después de la administración intravenosa que después de la inyección intramuscular.

La distribución de la carbenicilina es similar a la de las otras penicilinas. La semidesintegración en personas con función renal normal es aproximadamente de una hora.

La carbenicilina es eliminada por los túbulos renales. Del 75 al 80 por 100 de la dosis, puede recuperarse en forma activa en la orina en un plazo de 9 horas.

Preparados y vías de administración.-

Se encuentra para inyección como sal disódica. La dosis diaria para el adulto con infecciones graves es de 25 a 30 g; En pacientes con insuficiencia renal la dosis no debe de ser mayor de 2g cada 8 a 12 horas.

#### 4.8

\* Penicilinas resistentes a la penicilinasas .-

La afinidad por la enzima de las penicilinas resistentes a la penicilinasas es menor que la afinidad de las penicilinas sensibles a la penicilinasas, pero no son totalmente resistentes. Es decir, son malos substratos para la enzima, por lo que se hidrolizan muy lentamente. Las cadenas laterales de las penicilinas resistentes no pueden girar libremente alrededor de la unión que las liga al grupo carbonilamida y se cree que esta rigidez de sus moléculas impiden que se adapten a la forma del sitio activo en la enzima.

Es posible que mutaciones mínimas puedan originar penicilinas alteradas capaces de hidrolizar compuestos que son resistentes.

Por esta razón las penicilinas resistentes a la penicilinasas no deben utilizarse en forma indiscriminada.

La meticilina fue la primera penicilina resistente a la penicilinasas disponible para uso clínico. Es unas 50 veces menos activa que la bencilpenicilina contra estafilococos sensibles a la penicilina, pero igual de eficaz contra cepas productoras de penicilinasas.

La clóxacilina es unas cuatro veces más activa que la meticilina contra todas las cepas de estafilococos.

Otras penicilinas resistentes a la penicilinasas son:

- flucloxacilina
- dicloxacilina
- oxacilina
- nafcilina

Las penicilinas resistentes a la penicilinasas son inductores más potentes de la penicilinasas que la bencilpenicilina.

#### 4.9

##### \* Toxicidad y Reacciones de Hipersensibilidad a las Penicilinas .-

La frecuencia de los efectos no deseados varía según el preparado y la vía de administración.

Las penicilinas son los antibióticos menos tóxicos y, de hecho, se encuentran entre los fármacos menos tóxicos.

Un porcentaje notable de la población humana presenta reacciones de hipersensibilidad a la penicilina; estas son de diversos tipos, que van desde las reacciones anafilácticas inmediatas hasta las manifestaciones tardías de tipo de enfermedad del suero. Las reacciones de hipersensibilidad se observan sobre todo después de la aplicación tópica de penicilina y muy raramente después de la administración bucal. De las penicilinas inyectables, la penicilina G procainica produce la más alta frecuencia de reacciones, aproximadamente 5 por 100; la penicilina G acuosa, de 2 a 2.5 por 100.

La penicilina benzatínica produce efectos secundarios en 0.3 por 100 de los pacientes. Los compuestos que son para administración bucal dan una frecuencia de reacciones de 0.3 por 100. Por lo general la vía bucal presenta menos riesgos de la vía parenteral.

La sobreinfección se puede presentar con todas las penicilinas.

Las reacciones alérgicas a la penicilina varían del 0.7 a 10 por 100. La penicilina es la causa más general de alergia a los medicamentos y en sus manifestaciones abarca casi todas las reacciones por alergia y mecanismos inmunitarios.

La penicilina puede sufrir una conversión lenta in vivo en productos intermedios como ácido penicilánico que puede reaccionar con constituyentes correspondientes de los tejidos.

Otros productos de desintegración de la penicilina actúan como determinantes antigénicos menores. El 64 por 100 de las personas tienen anticuerpos específicos IgM para peniciloil-polilisina; el 13 por 100 tienen anticuerpos IgG específicos para este compuesto; el 5 por 100 tienen ambos tipos de anticuerpos y el 16 por 100 no tienen ninguno. Los anticuerpos antipenicilina pueden descubrirse en todos los pacientes que han recibido la droga y en muchos que no se sabe que nunca hayan estado expuestos a ella.

El tratamiento con el antibiótico produce un aumento de anticuerpos específicos de determinantes antigénicos mayores, que sensibilizan la piel. La frecuencia de reacciones cutáneas positivas es 4 veces mayor en individuos atópicos que en no atópicos. Las reacciones alérgicas inmediatas están mediadas por anticuerpos sensibilizantes de la piel con especificidad para determinantes antigénicos menores. Las reacciones aceleradas tardías están mediadas por anticuerpos específicos de determinantes antigénicos mayores sensibilizantes de la piel.



Las reacciones a la penicilina aceleradas y las urticarias tardías acaban espontáneamente por el desarrollo de anticuerpos bloqueadores.

La presencia de alergia a una penicilina expone a la persona a mayor peligro de reacción si se administra otro tipo de penicilina. La ocurrencia de un efecto indeseable no implica necesariamente la repetición del efecto en sucesivas exposiciones. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse sin que haya habido exposición anterior al medicamento o inmediatamente después de la administración de la primera dosis. Con la eliminación del antibiótico suelen desaparecer pronto las manifestaciones alérgicas; también puede suceder que persistan por una o dos semanas después de terminado el tratamiento. En algunos casos es necesario prohibir para siempre el uso de la penicilina, porque hay riesgo de muerte.

Las erupciones cutáneas por sensibilización a la penicilina pueden ser: escarlatiniforme, morbiliforme, urticarial, vesicular y bulosa. Las lesiones purpúricas son raras. La dermatitis puede resultar de aplicaciones tópicas. Otras reacciones cutáneas más graves son la dermatitis exfoliativa y el eritema exudativo de tipo eritema-papular o vesículo-buloso. La frecuencia de exantemas cutáneos parece ser máxima después del uso de ampicilina en el 9 por 100 de los casos. La sensibilización a la penicilina produce lesiones bucales como: glositis aguda, estomatitis con pérdida de membrana mucosa de los carrillos, lengua saburral, lengua negra o parada y queilosis. Estas manifestaciones se ven principalmente después de la aplicación local de penicilina a la boca en forma de pastillas; también pueden aparecer cuando se reciben inyecciones del antibiótico.

La fiebre puede ser la única manifestación de hipersensibilidad a las penicilinas.

La reacción febril desaparece de 24 a 36 horas después de pa-  
rar la administración del antibiótico.

La eosinofilia puede acompañar a otros síntomas de alergia  
a la penicilina. A veces es la única anomalía.

En pacientes con enfermedad renal, la penicilina produce una  
nefropatía con sedimento urinario anormal o glomerulone-  
fritis aguda.

Las reacciones más graves de hipersensibilidad son: angio-  
edema, la enfermedad del suero, anafilaxia y el fenómeno de  
Arthus. En el angioedema hay hinchazón de labios, lengua, ca-  
ra y tejidos periorbitales, poca frecuencia de respiración  
asmática y ronchas; esto se observa como efecto de la admi-  
nistración tóptica, bucal y parenteral de penicilinas.

En la enfermedad del suero la gravedad es variable, desde  
la reacción con ligera fiebre, erupción cutánea y leucopenia,  
hasta la fuerte artritis, púrpura, linfadenopatía, esple-  
nomegalía y trastornos mentales.

Las reacciones anafilácticas son los peligros más importan-  
tes. Estas reacciones pueden ocurrir en personas de cualquier  
edad. Su frecuencia es de 0.015 a 0.04 por 100 en personas  
tratadas con penicilina. El 0.002 por 100 de personas trata-  
das con estos antibióticos mueren por anafilaxia. La mayoría  
de las reacciones anafilácticas siguen a la inyección de pe-  
nicilina pero también se observan después de la ingestión  
del antibiótico. El cuadro clínico varía en gravedad. El ca-  
so extremo es la súbita y fuerte hipotensión y rápida muerte.  
En otros casos la anafilaxia se caracteriza por constricción  
bronquial con asma intensa, dolor abdominal, náuseas y vómi-  
tos, o por extrema debilidad y descenso de la presión arte-  
rial, o por diarrea y erupción purpúrica de la piel.  
Los factores que permiten saber si una persona tiene una rea-  
gina específica del determinate mayor va a dar tal respues-  
ta son :

- 1) la dosis de la penicilina
- 2) la presencia de anticuerpos IgG específicos del determinante mayor ( que obran como anticuerpos de bloqueo e inhiben o regulan la reacción y la liberación de histamina)
- 3) la afinidad de enlace de las reagentes. La reacción positiva a los determinantes menores anuncia el máximo riesgo de respuesta anafiláctica.

La mayoría de las reacciones que han sido atribuidas a un mecanismo de toxicidad son el resultado de los efectos irritativos de concentraciones excesivas. El límite de la dosis de penicilina que puede administrarse por vía parenteral sin ser nociva no está aún determinada.

Las respuestas irritativas más frecuentes a la penicilina son el dolor y las reacciones inflamatorias estériles en los sitios de inyección intramuscular; estas reacciones están relacionadas con la concentración. En algunas personas que han recibido inyecciones intravenosas de penicilina se ha visto flebitis o tromboflebitis, sobre todo si se utiliza el mismo vaso por largo tiempo. Las personas que toman preparados de penicilinas por la boca experimentan náuseas, vómitos, y diarrea moderada. Estas manifestaciones tienen relación con la dosis y obedecen a irritación del conducto digestivo.

La inyección accidental de penicilina G procainica en un vaso sanguíneo puede producir una reacción mortal. Por ser insoluble el compuesto, sus partículas se depositan en los pulmones, donde producen pequeños infartos y un síndrome caracterizado por ansiedad, ruido de oídos, dificultad de la visión, confusión, parestesias, dolor en el pecho, rubicundez, disnea, cianosis, hipotensión y a veces la muerte.

El efecto biológico más importante de la penicilina es la alteración de la flora bacteriana en las regiones del cuerpo a las que tiene acceso el antibiótico.

La penicilina altera la composición de la microflora eliminando los microorganismos susceptibles.; el grado de alteración guarda relación directa con la cantidad de penicilina administrada. Generalmente no tiene importancia clínica y la microflora normal se restablece poco después de cesar el tratamiento. En algunas personas sobrevienen sobreinfecciones por los cambios que sufre la flora.

El sistema nervioso puede ser sensible a la penicilina, si se inyecta dentro de las meninges o se aplica directamente a la superficie del cerebro. Después de estas administraciones se han observado fenómenos convulsivos.

\* Usos terapéuticos de las penicilinas.-

La penicilina se emplea para terapéutica de infecciones como:

- Infecciones neumocócicas (neumonía neumocócica, empiema neumocócico, meningitis neumocócica, osteomielitis, artritis, endocarditis, peritonitis, etc.).
- Infecciones estreptocócicas (faringitis estreptocócica, meningitis estreptocócica, neumonía estreptocócica, otitis media, etc.).
- Infecciones por estafilococos (Staph. aureus).
- Infecciones meningocócicas (infecciones por gonococos, gonorrea, infecciones gonocócicas extragenitales, etc.).
- Sífilis
- Actinomicosis
- Difteria
- Infecciones por clostridios
- Infecciones fusospiroquéticas
- Infecciones por Pasteurella
- Infecciones por Salmonella y Shigela
- Infecciones por Hemophilus influenzae

\* Usos profilácticos de las penicilinas .-

- Recidiva de fiebre reumática
- Gonorrea
- Sífilis
- Procedimientos quirúrgicos de cardiopatía valvular

5.

\* CEFALOSPORINAS .-

Cephalosporium acremonium, es la primera fuente de las cefalosporinas; fue aislado por Brotzu de una muestra de agua del mar. Los filtrados brutos de los cultivos de este hongo inhibieron in vitro la proliferación de Staph. aureus y curaron las infecciones estafilocócicas y la fiebre tifoidea.

En los líquidos en que se cultivaba el hongo se descubrieron 3 antibióticos :

- 1) cefalosporina P, activo contra gérmenes grampositivos
- 2) cefalosporina N, es una nueva penicilina con una cadena lateral derivada del ácido D- alfa-aminoadípico, activo contra las bacterias grampositivas y gramnegativas.
- 3) cefalosporina C, es menos potente que la N pero tiene el mismo campo de eficacia antibacteriana.

Los congéneres semisintéticos derivados de las cefalosporinas son: cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefaloridina , cefalexina, cefradina y cefaloglicinas.

La cefalotina es activa contra gérmenes grampositivos y gramnegativos. Strep. pyogenes, estreptococos no hemolíticos , Staph. aureus, Staph.epidermis, etc. Las bacterias gramnegativas son generalmente menos susceptibles .

La cefalotina no es activa contra Enterobacter, especies de Proteus, Bacteroides, Serratia, enterococos, virus, levaduras y hongos.

La cefazolina es más activa que la cefalotina contra E. coli, Klebsiella y algunas cepas de Enterobacter.

La cefaloglicina es menos potente que la cefalotina. El espectro antibacteriano de la cefalexina es semejante al de la cefalotina. Las cepas de *Proteus*, *Aerobacter*, *Pseudomonas* y *Klebsiella*, son muy resistentes a la cefalexina. La cefradina es muy similar a la cefalexina y es menos activa contra *E.coli*, y *Pr. mirabilis*.

La cefalotina y similares inhiben la síntesis de la pared de la célula bacteriana de manera similar que las penicilinas. La cefalosporina es muy resistente a la acción de la penicilinas de la que es inhibidor competidor y no competidor. No impide la destrucción de la penicilina G por la penicilinas estafilocócica. La cefalosporina C y sus congéneres semisintéticos inducen la síntesis de penicilinas por *Staph. aureus*. La cefalotina es muy resistente a esta enzima; la cefaloridina es susceptible a la penicilina.

#### - Cefalosporinas.-

Algunos gérmenes elaboran una enzima que destruye la acción antibacteriana de la cefalosporina C. Esta substancia, la cefalosporinasa, es una beta-lactamasa; la mayoría de los preparados de la enzima tienen actividad de penicilinas y algunos microorganismos producen una beta lactamasa que actúa sobre ambas, penicilina y cefalosporina.

Absorción, distribución, destino y eliminación de las cefalosporinas.-

#### Cefalotina.

No es bien absorbida por el tubo digestivo, se absorbe rápidamente por vía intramuscular. se distribuye por todo el cuerpo y tejidos; tiene una semidesintegración de cuarenta minutos.

Alcanza concentraciones terapéuticamente activas en el feto a término. Normalmente no penetra en el líquido cefalorraquídeo, a pesar de que se logran concentraciones plasmáticas elevadas. El 60 por 100 de la droga está unida a pro--

teína plasmática. De 60 a 80 por 100 de una dosis de cefalotina es eliminada sin alteración con la orina. De 30 a 20 por 100 del medicamento se convierte en el metabolito O-desacetilado, débilmente antibacteriano, que es excretado con la orina. Si el riñón no funciona bien, la excreción se retarda y hay que modificar la dosis o el intervalo entre ellas.

#### Cefazolina.-

No se absorbe a nivel del tubo digestivo. La concentración plasmática máxima es proporcional a la dosis; alcanza 7mg/ml a los 60 minutos de la inyección intramuscular de 250 mg de la droga. Esta concentración es más elevada que las obtenidas con dosis equivalentes de cefalotina y cefaloridina. El 80 por 100 de la cefazolina está unida a la proteína plasmática. La cefazolina se elimina del cuerpo por filtración glomerular, con una semidesintegración de 100 minutos. El 60 por 100 de una dosis administrada aparece en la orina sin alteración en un plazo de 6 horas y el 80 por 100 puede recuperarse en 24 horas; por lo que las concentraciones urinarias máximas son altas (2.5mg después de una dosis de 500mg). La semidesintegración de cefazolina está prolongada en pacientes con insuficiencia renal, por lo que la dosificación debe modificarse. El antibiótico es eliminado con la bilis.

#### Cefapirina.-

Este medicamento no se absorbe a nivel del tubo digestivo. El 50 por 100 de la cefapirina está unida a la proteína plasmática. La semidesintegración en personas normales es de 40 minutos y depende de la función renal. El antibiótico es eliminado principalmente por el riñón; en la bilis sólo hay el 1 por 100. El 30 por 100 de una dosis intramuscular es eliminada con la orina en cada uno de los dos primeros períodos de 6 horas.

El metabolito principal de la cefapirina es la desacetilcefapirina, que posee la mitad de la actividad antimicrobiana del compuesto original.

#### Cefaloridina.-

Se absorbe poco por el tubo digestivo. Se alcanzan concentraciones máximas al cabo de unos 30 minutos de la inyección. Del 10 a 20 por 100 está unida a la proteína. La semidesintegración es de 60 a 90 minutos. El 75 por 100 de una dosis determinada se elimina por la orina, principalmente por filtración glomerular. La cefaloridina se acumula en la sangre de pacientes con función renal disminuida. Es nefrotóxica.

#### Cefalexina.-

Es resistente a los ácidos, se absorbe bien por el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en una hora. La ingestión de alimento puede retrasar la absorción. Menos del 10 a 15 por 100 del medicamento está fijado a la proteína plasmática y las concentraciones sanguíneas disminuyen rápidamente. La semidesintegración es de 40 minutos. Más del 90 por 100 de la droga es eliminada por la orina por secreción tubular. La cefalexina también es eliminada hacia la bilis.

#### Cefradina.-

La cefradina es muy similar a la cefalexina.

#### Cefaloglicina.-

Se absorbe parcialmente por el tubo digestivo y sólo se administra por vía bucal. La mayor parte de la cefaloglicina es eliminada con la orina en forma de desacetilcefaloglicina, un metabolito activo como antimicrobiano.



\* Toxicidad e Hipersensibilidad de las Cefalosporinas.-

Aproximadamente el 5 por 100 de los pacientes que reciben cefalotina presentan : fiebre, eosinofilia, enfermedad del sueño, erupción urticarial y anafilaxia.

La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas es mayor en pacientes que han presentado reacciones alérgicas después de recibir penicilina. Esto guarda relación con sensibilización al anillo beta-lactámico que es común a ambos productos.

La cefalotina raramente produce lesión renal. Esta puede ser una reacción tóxica de origen alérgico.

La cefaloglicina y la cefalexina administradas por vía bucal pueden producir náuseas, vómitos y diarrea.

La cefaloridina es nefrotóxica. La lesión renal se produce cuando se administran más de 6g al día.

Otras reacciones adversas a estos antibióticos son: dolor, induración local, abscesos estériles, en el sitio de la inyección intramuscular. Se puede presentar flebitis o tromboflebitis después de la inyección intravenosa.

6.

\* TETRACICLINAS .-

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro y de acción bacteriostática. La primera tetraciclina se obtuvo a partir del Streptomyces aureofaciens, llamado así por el color amarillo de sus colonias en los medios de cultivo. Este antibiótico recibió el nombre de Aureomicina.

Otro antibiótico relacionado con la Aureomicina es la Terramicina, que se obtuvo del Streptomyces rimosus.

La tetraciclina se obtiene por hidrogenación catalítica con paladio de la clortetraciclina. Después se pudo obtener directamente por fermentación del Streptomyces viridifaciens.

Los derivados de la tetraciclinas son : oxitetraciclina, clorotetraciclina, doxoxiciclina, mininociclina, demetilclortetraciclina, metaciclina .

El espectro de estos antibióticos es el más amplio de los antimicrobianos. No sólo actúan sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, también actúan sobre treponemas, rickettsias, Mycoplasma, Coxiella, Chlamydia y algunos protozoarios. Las tetraciclinas pueden quelar diversos iones metálicos pero esto no rige su acción antibacteriana, ya que no hay correlación entre sus potencias para producir dos efectos. Los iones de magnesio pueden participar en la unión de las tetraciclinas a los ribosomas.

Las propiedades quelantes de las tetraciclinas son importantes en relación con su absorción en el tubo gastrointestinal, ya que en el intestino pueden formarse complejos insolubles no absorbibles con iones metálicos. Por esta razón, las tetraciclinas no deben ingerirse con leche, que contiene calcio, antiácidos que tienen sales de calcio, magnesio o aluminio, o con preparados que contienen hierro.

Las tetraciclinas se unen al RNAm y a la subunidad 30S de los ribosomas. Este sitio es el importante en su acción inhibidora de la síntesis de proteína. Impiden la unión enzimática del aminoacil-RNAt en el aceptor aminoacilribosómico, impidiendo en consecuencia las interacciones codón-anticodón. Las tetraciclinas afectan los ribosomas aislados de todos los tipos de células. Las bacterias sensibles acumulan tetraciclina en su citoplasma. Primero, las tetraciclinas pasan libremente hacia adentro y afuera de las células, pero la presencia intracelular del antibiótico induce, un cambio de permeabilidad en la membrana, de forma que se inhibe el flujo de salida en tanto que no se altera el de entrada, por lo tanto hay acumulación. Puede desarrollarse resistencia a las tetraciclinas, y puede deberse a la capacidad de las células para inactivar los fármacos.

Las grandes dosis de tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas en todas las células, incluyendo las eucariotas. El espectro de actividad de todas las tetraciclinas es el mismo. Las diferencias son cuantitativas más que cualitativas y dependen en gran parte de los diferentes ritmos de absorción y excreción y los distintos grados de unión a las proteínas.

Todas las tetraciclinas se absorben rápida e incompletamente por el tubo digestivo. Las sales de calcio dificultan su absorción. Pueden quedar cantidades variables en el intestino grueso, y la flora bacteriana del contenido intestinal puede alterarse considerablemente.

El medicamento se distribuye por los diversos tejidos y penetra en las células. La tetraciclina tiende a localizarse en los huesos y en los dientes, donde se descubre por su fluorescencia; esta es difusa, tiende a desaparecer de los tejidos normales, excepto huesos y dientes, en plazo de unas 24 horas. Persiste en el tejido inflamatorio más tiempo, y se  fija al tejido neoplásico por largo tiempo. Penetran lentamente en el líquido cefalorraquídeo y cruzan con facilidad la placenta. Se concentran en la bilis y tienen una circulación enterohepática. Se excretan en gran parte por la orina, parcialmente con la heces.

\* Efectos tóxicos de las Tetraciclinas .-

Los efectos tóxicos incluyen : irritación gastrointestinal , reacciones de hipersensibilidad, fotosensibilidad y superinfección por microorganismos resistentes. Después de su uso prolongado se ha observado leucopenia y trombocitopenia. Las grandes dosis reducen la síntesis de proteínas en el organismo y estimulan la formación de urea. Aumentan la excreción urinaria de vitaminas B.

Por su unión con los iones de calcio son captados por los huesos y dientes en crecimiento del feto, recién nacidos y niños. La fijación de la tetraciclina puede acompañarse de hipoplasia dentaria, y los dientes pueden teñirse permanentemente de color amarillo si se administran a niños menores de 7 años. La oxitetraciclina es la tetraciclina que con menor frecuencia causa este trastorno.

La lesión hepática se observa frecuentemente cuando se administran altas dosis por la vía oral o parenteral. Se observa ictericia, fiebre, azotemia, trastornos electrolíticos. Estos problemas son más frecuentes cuando existe insuficiencia renal.

Por la acción irritante directa de las tetraciclinas sobre la mucosa gástrica, se observan con frecuencia náuseas y vómitos. Muchas veces las diarreas son debidas a superinfección (desarrollo de microorganismos resistentes a la acción del antibiótico).

#### + Demetilclortetraciclina.-

Se obtuvo a partir de una mutante del *Streptomyces aureofaciens*. Es muy estable. Su absorción es mejor que la de la oxitetraciclina y clortetraciclina. Su excreción renal es más lenta por ligarse más a las proteínas. Con esta tetraciclina se emplea dosis menos que con las otras debido a su mayor absorción por la vía oral. Debido al problema frecuente de fotosensibilidad que produce este antibiótico los pacientes que lo reciben deben evitar exponerse a la luz solar.

#### + Metacilina.-

Es muy semejante a la demetilclortetraciclina. Causa pocos trastornos gastrointestinales. La dosis es de 150 mg cada 6 horas o 300 mg cada 12 horas. También con este antibiótico se puede presentar fotosensibilidad.

+ Doxiciclina .-

Es una tetraciclina muy similar a la metacilina y a la clor tetraciclina; se absorbe mejor por la vía oral. Debido a que su absorción es mayor y su excreción es mucho más lenta, la dosis diaria es de 100 mg, excepto el primer día que es con veniente duplicar la dosis. La irritación del aparato diges tivo es mayor con esta tetraciclina.

+ Minociclina.-

Es la tetraciclina mejor absorbida por la vía oral. Muestra mayor actividad que la tetraciclina sobre el estafilococo \_\_ resistente, estreptococo pyogenes, estreptococo faecalis y E. coli. La dosis para adultos es de 200 mg al día (100 mg \_\_ cada 12 horas). Los efectos colaterales más notables son ma reo y trastornos del equilibrio.

+ Clortetraciclina.-

Es un producto obtenido del Strptomyces aureofaciens; tiene una amplia actividad antimicrobiana.

Se puede presentar diarrea, debido a una irritación local o a la alteración de la flora intestinal por acción del anti biótico. La dosis es de 1 a 2 g/día con intervalo de 6 ho-- ras. La dosis para administración intravenosa en adultos es de 2g al día (1 g cada 12 horas).

+ Oxitetraciclina.-

Es un antibiótico producido por el Strptomyces rimosus y \_\_ está íntimamente relacionada en su composición química con \_\_ la clortetraciclina. Se puede administrar por vía oral e in travenosa.

## \* CLORAMFENICOL .-

El cloramfenicol fue el primer antibiótico de amplio espectro que se descubrió. Es un antibiótico bacteriostático, sintético, pero inicialmente se obtuvo del *Streptomyces venezuelae*. Su amplio espectro es muy parecido al de las tetraciclinas; abarca bacterias grampositivas, gramnegativas, rickettsias. Su actividad sobre los cocos grampositivos es inferior al que presenta la penicilina y las tetraciclinas, pero es de los antibióticos efectivos contra *Salmonella* y *Haemophilus*.

La forma de la molécula del cloramfenicol y su bajo peso molecular permite gran penetración a través de los tejidos. Penetra en todas las partes del ojo y se difunde bien en el parénquima renal. El cloramfenicol se inactiva en el hígado, principalmente por conjugación glucurónica; sólo el 10% de la dosis administrada se recupera en la orina con actividad antibiótica.

El producto se absorbe bien por el tubo digestivo y se metaboliza en gran parte de la economía.

El cloramfenicol interfiere en la síntesis de proteína por las bacterias y también en los sistemas sintetizadores de proteína en el hombre.

## + Toxicidad.-

- Superinfecciones (principalmente moniliasis) son los efectos colaterales que se observa más frecuentemente por modificación de la flora intestinal. En ocasiones aparecen estomatitis, probablemente por acción directa del antibiótico sobre el epitelio de la boca, con cambios atrófico en la lengua (glositis). Las náuseas y vómitos son menos frecuentes que con las tetraciclinas.

- El cloramfenicol tiene mucho mayor tendencia que los demás antibióticos a producir discrasias sanguíneas como anemia aplásica. Todo paciente tratado con este antibiótico presenta depresión de la médula ósea que se detecta por reducción en el número de reticulocitos (formas jóvenes de glóbulos rojos) y posteriormente pancitopenias.
- Síndrome gris, la administración de cloramfenicol a niños prematuros y recién nacidos es sumamente peligrosa por la frecuencia de muertes por síndrome gris. Este síndrome se inicia después de dos a tres días de terminado el tratamiento y consiste en vómitos, distensión abdominal, hipotermia, coloración grisácea de los tegumentos y colapso circulatorio que continúa con la muerte. Este síndrome resulta de falta de desarrollo de la transferasa de glucuronilo en el hígado, enzima que normalmente detoxifica el antibiótico transformándolo en su glucurónido.

### 8.

#### \* MACROLIDOS. § ERITROMICINA .-

La eritromicina es un antibiótico del grupo de los macrólidos, obtenido a partir del *Streptomyces erythreus*. Se denomina macrólido por el gran anillo de lactona de su estructura, al que están unidos uno o más desoxiazúcares. Es un compuesto blanco cristalino, poco soluble en agua. La eritromicina es bacteriostática o bactericida, según la naturaleza del germen y la concentración del antibiótico. Su eficacia es máxima in vitro sobre los cocos grampositivos como *Staph. aureus*, estreptococos del grupo A, enterococos y neumococos; es activa contra *Mycoplasma Pneumoniae*; no lo es contra virus, levaduras y hongos. No se observa resistencia cruzada entre eritromicina y otros antimicrobianos.

La eritromicina inhibe la síntesis protéica fijándose a la subunidad ribosómica 50 S de microorganismos sensibles. La eritromicina puede interferir con la fijación del cloramfenicol que actúa a este nivel. Algunos microorganismos resistentes con mutaciones en componentes de esta subunidad del ribosoma no fijan la droga. La asociación entre eritromicina y ribosoma es reversible; pero sólo tiene lugar cuando la subunidad 50 S ya está liberada de moléculas de RNA<sub>t</sub> transportando cadenas nuevas de péptidos.

La eritromicina se utiliza como tal o en forma de sales o ésteres. Normalmente se administra por vía bucal; también puede utilizarse por vía intravenosa o intramuscular.

La eritromicina base se absorbe bien por la parte alta del intestino delgado; pierde su actividad en contacto con el jugo gástrico; el contenido alimenticio del estómago retrasa su absorción. Para evitar esto, el antibiótico puede administrarse en cápsulas cuya pared es resistente a los ácidos o es administrado en forma de estearato. El estolato de eritromicina es menos susceptible a los ácidos, conserva su potencia en el jugo gástrico por largo tiempo y se absorbe en proporción mayor que las otras formas del antibiótico. Los alimentos no alteran su absorción. El estolato de eritromicina aparece en la sangre con lentitud algo mayor, su concentración máxima es más alta y persiste más tiempo cuando se administra después de las comidas.

La administración bucal de eritromicina base o del estearato produce concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 4 horas, según la rapidez del vaciamiento del estómago. De la cuarta a la sexta hora, la concentración disminuye con rapidez.

La eritromicina se excreta en forma activa del 2 al 5 por 100 de la eritromicina administrada por vía bucal; se encuentra del 12 al 15 por vía intravenosa.



El medicamento se concentra en el hígado y se excreta en forma activa en la bilis. La eritromicina se difunde bien en todos los líquidos intracelulares. Todos los tejidos, excepto el cerebro, contienen concentraciones mayores que la sanguínea y el antibiótico se encuentra todavía en los tejidos por algún tiempo después de haber desaparecido de la circulación.

La dosis para adultos es de 1 a 2g al día divididos en dos, tres o cuatro tomas; para niños es de 30 a 50 mg/Kg/día divididos en dos, tres o cuatro tomas.

Reacciones secundarias.-

Entre las reacciones de hipersensibilidad están fiebre, eosinofilia y erupción cutánea. Estas desaparecen cuando se suspende el tratamiento. La reacción alérgica más importante es la hepatitis colestática, que se produce solamente con el estolato de eritromicina. Se caracteriza por dolor abdominal, náuseas y vómitos; después aparece ictericia, fiebre, leucocitosis, eosinofilia y aumento de la concentración plasmática de transaminasa y bilirrubina.

La eritromicina puede producir efectos irritativos. La administración bucal se acompaña de malestar epigástrico; la inyección intramuscular de más de 100 mg produce dolor muy intenso que dura horas. La inyección intravenosa casi siempre produce tromboflebitis.

Puede haber sobreinfección durante el empleo del antibiótico; aquí intervienen bacterias gramnegativas, levadura y hongos (candida).

Los pacientes con insuficiencia hepática no deben recibir el estolato. Como se excreta muy poco antibiótico en la orina, pueden administrarse dosis completas sin peligro para los pacientes con insuficiencia renal.

\* LINCOMICINA .-

La lincomicina es un antibiótico producido por un actinomiceto, *Streptomyces lincolnensis*.

La lincomicina es un derivado del ácido trans-1-4-n-propil-higrínico (aminoácido) unido a una octosa que posee un átomo de azufre.

Tiene un espectro medio y actividad muy similar a la eritromicina. Es eficaz contra grampositivos, Neisseria y Bacteroides. La mayor parte de los bacilos gramnegativos, y todos los virus y hongos son resistentes. La lincomicina es bacteriostática para Actinomyces. Es activa contra Strep. pneumoniae, Strep. pyogenes grupo A, Strep. viridans. Algunas cepas de neumococos y estreptococos del grupo A son resistentes. Carece de efecto sobre los enterococos.

La lincomicina es soluble en agua y estable a los ácidos.

La lincomicina se fija a la subunidad 50 S de los ribosomas bacterianos y suprime la síntesis de la proteína. La lincomicina, eritromicina y cloramfenicol no guardan relación estructural, todos actúan a este nivel, y la fijación de uno de estos antibióticos al ribosoma puede inhibir la reacción del otro.

La lincomicina se absorbe en parte con rapidez en el tubo digestivo. Los niveles del antibiótico en la sangre son menores cuando el fármaco se toma después de comer. Las concentraciones máximas en el plasma son de 2 a 5 mg/ml después de una dosis de 500 mg y se mantienen por encima de la concentración inhibitoria mínima para la mayoría de los microorganismos grampositivos durante 6 a 8 horas; la inyección intramuscular produce el máximo de concentración plasmática en 30 minutos.

El 5 por 100 de la dosis ingerida y 15 por 100 de la inyectada aparecen en la orina. Su eliminación es principalmente por la bilis cuando se administra por vía oral.

Cuando se administra parenteralmente se obtiene en la orina del 30 al 60% de la dosis administrada.

La lincomicina se difunde bien a través de los tejidos. Se distribuye en los líquidos extracelular e intracelular. Aparece en el humor acuoso de los ojos después de la administración parenteral. La lincomicina penetra bien en los huesos.

La dosis para adultos por vía oral es de 500 mg cada 6 u 8 horas; se debe administrar durante los alimentos. Por vía intramuscular es de 600 mg cada 24 horas o cada 12 horas. La dosis para niños por vía oral es de 30 a 60 mg/Kg/día repartidos en 3 ó 4 dosis iguales.

Efectos secundarios.-

La lincomicina ingerida causa diarrea; la complicación más grave es la colitis pseudomembranosa. Otras reacciones debidas a la terapéutica bucal son glositis, estomatitis, náuseas, vómitos, enterocolitis, prurito anal, erupciones cutáneas, prurito generalizado y vaginitis.

La administración parenteral puede ser seguida de Neutropenia, leucopenia y trombopenia. Otros efectos raros son angioedema, enfermedad del suero, anafilaxia, fotosensibilidad y paro cardiopulmonar.

### 8.3

#### \* CLINDAMICINA .-

La clindamicina es el derivado 7-desoxi, 7-cloro de la lincomicina. La clindamicina muestra mayor actividad antibacteriana in vitro. Es activa contra la mayor parte de las cepas de Staph. aureus, Strep. (D) pneumoniae, Strep. pyogenes, estreptococos anaerobios y los del grupo viridans, otras especies grampositivas y Actinomyces israelii. Es muy activa contra la mayor parte de cepas de Bacteroides.

La clindamicina se absorbe casi por completo después de la administración bucal. La presencia de alimento en el estómago no disminuye mucho la absorción. La semidesintegración es de dos a dos y media horas.

El palmitato de clindamicina, preparado para vía bucal de empleo pediátrico, por sí mismo es inactivo, pero el éster es hidrolizado rápidamente in vivo. El éster fosfático de clindamicina, que se administra por vía parenteral, también se hidroliza in vivo, dando el compuesto original activo. La clindamicina se distribuye ampliamente en varios humores y tejidos. La droga cruza fácilmente la barrera placentaria. El 90 por 100 de la clindamicina se une a las proteínas plasmáticas. Sólo el 10 por 100 de la clindamicina administrada es eliminada por la orina sin alteración y se descubren pequeñas cantidades en las heces. La semidesintegración se prolonga en personas con insuficiencia renal por lo que se necesita ajustar la dosis. Puede producirse una acumulación mayor de la droga en personas con insuficiencia hepática.

#### Efectos secundarios.-

Se puede presentar diarrea, colitis, dolor abdominal, fiebre, y sangre y moco en la heces. Otras reacciones poco frecuentes son exantemas cutáneos, granulocitopenia, trombopenia y reacciones anafiláticas.

#### 8.4

##### \* VANCOMICINA.-

La vancomicina es un antibiótico producido por el *Streptomyces orientalis*. La vancomicina es un glucopéptido. Es activa contra bacterias grampositivas. Las combinaciones de vancomicina con estreptomomicina o gentamicina actúan sinérgicamente contra muchas cepas de enterococos.

La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana.

La vancomicina se absorbe mal después de la administración bucal, y se elimina en grandes cantidades con la heces. Para vía parenteral, se debe de administrar por vía intravenosa. Tiene una semidesintegración de 6 horas aproximadamente. Menos del 10 por 100 del antibiótico se fija a la proteína plasmática. El 80 por 100 de una dosis inyectada se elimina por el riñón; en caso de insuficiencia renal se puede acumular en la sangre concentraciones elevadas.

Los microorganismos que responden a la vancomicina no adquieren resistencia al antibiótico.

La dosis para adultos es de 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas. La dosis para niños es de 44 mg/Kg cada 8 a 12 horas, divididas las dosis en porciones iguales.

Efectos secundarios .-

Entre las reacciones de hipersensibilidad están erupciones cutáneas, maculares y anafilaxia. Es poco frecuente la flebitis y dolor en el sitio de la inyección. Puede ocurrir frío y escalofríos. Los efectos secundarios más importantes son la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. La sordera es frecuente, pero no siempre permanente; en algunos casos se recupera la audición después de suspender el tratamiento. La sordera aparece cuando se produce una concentración sanguínea muy alta. Durante el tratamiento puede aparecer sobreinfección por bacterias gramnegativas u hongos.

9.

\* AMINOGLUCOSIDOS .- ESTREPTOMICINA, GENTAMICINA, TOBRAMICINA, KANAMICINA, NEOMICINA .

Son drogas que contienen aminoazúcares en el enlace glucosídico. Son policationes y su polaridad explica las propiedades farmacocinéticas compartidas por todos los miembros del grupo.

De estas drogas ninguna se absorbe bien después de la administración bucal; ninguna penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo; todas son eliminadas por el riñón.

Los aminoglucósidos se utilizan para tratar infecciones causadas por bacterias gramnegativas. Actúan inhibiendo la síntesis de proteína en microorganismos susceptibles.

Estas drogas pueden desarrollar resistencia que puede depender de la adquisición de una plásmide, y esto se asocia con la elaboración de enzimas que metabolizan drogas. Las bacterias que adquieren resistencia para un aminoglucósido pueden presentar resistencia para los demás. Las mutaciones que afectan proteínas del ribosoma bacteriano, que es el blanco de estas drogas, pueden causar una resistencia intensa y rápida a su acción.

La toxicidad intensa es una limitación para el uso de estos antibióticos. La más notable es la ototoxicidad, que puede afectar las funciones cocleares y vestibulares del octavo par craneal. También pueden causar nefrotoxicidad.

#### 9.1

#### \* ESTREPTOMICINA .-

La estreptomycin es un antibiótico producido por el *Streptomyces griseus*. La estreptomycin se utiliza como sulfato y como clorhidrato. Es un antibiótico de espectro reducido con actividad bacteriostática y bactericida contra *Mycobacterium tuberculosis*; algunas bacterias gramnegativas como, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Proteus*, *Salmonella* y estafilococos. Fue el primer antibiótico eficaz contra la meningitis tuberculosa.

Una desventaja de la estreptomycin es la tendencia de las bacterias a desarrollar resistencia. Puede desarrollarse no solo resistencia a la estreptomycin; también en pacientes tratados con estreptomycin se han aislado microorganismos

que han resultado dependientes del medicamento y que no crecen en ausencia del mismo.

La estreptomycinina no se absorbe por el tubo digestivo, excretándose sin modificarse por las heces la mayor parte de una dosis bucal. Después de la inyección intramuscular se logran concentraciones sanguíneas máximas en plazo de dos horas y sus valores sanguíneos terapéuticos persisten 8 a 24 horas.

La estreptomycinina se difunde lentamente en la mayor parte de los líquidos orgánicos y cruza la placenta hacia la sangre fetal.

La estreptomycinina ejerce varios efectos sobre las células bacterianas. Afecta la integridad de la membrana plasmática y el metabolismo del RNA; su acción más importante es la inhibición de la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad ribosómica 30 S.

Efectos secundarios.-

La estreptomycinina produce tres tipos de efectos secundarios: reacciones de hipersensibilidad, efectos tóxicos dependientes de la dosis y alteraciones biológicas en el huésped.

Entre las reacciones de hipersensibilidad están: erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, edema angioneurótico, estomatitis y choque anafiláctico. En caso de erupción cutánea leve, no siempre es necesario suspender el tratamiento. Las erupciones pueden estar asociadas con prurito, descamación, eosinofilia, linfadenopatía y fiebre. La formación frecuente, en el área de la inyección, de masas calientes y sensibles es una prueba de la acción irritante del antibiótico. La inflamación es estéril y se asocia con elevación de la temperatura.

Los efectos tóxicos más graves se observan en el octavo par craneal, causando vértigo, ruidos de oídos y, en ocasiones,

Sordera (ototoxicidad) que puede ser permanente. El primer síntoma de trastorno de la audición es un zumbido de tono agudo. Si no se suspende entonces el medicamento, en unos días puede aparecer la deficiencia auditiva.

La reacción biológica más importante es la sobreinfección. Cualquiera que sea la vía de administración, el medicamento produce cambios en la microflora normal del conducto digestivo y de las vías respiratorias.

La estreptomycinina se utiliza para el tratamiento de: Endocarditis bacteriana, peste, brucelosis, infecciones de las vías respiratorias, infecciones de las vías urinarias, meningitis bacteriana.

## 9.2

### \* GENTAMICINA .-

La gentamicina es un antibiótico de amplio espectro, obtenido del actinomiceto *Micromonospora purpurea*.

Tiene gran valor para el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas y es el más importante de los aminoglucósidos.

La gentamicina está formada por tres componentes relacionados, las gentamicinas  $C_1$ ,  $C_2$  y  $C_{1A}$ .

El antibiótico es bactericida en concentraciones dobles o triples de las requeridas para la bacteriostasis.

La gentamicina es activa contra : *E. coli*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *H. influenzae*, *estreptococos* del grupo A, *Bacteroides*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.

La gentamicina es más activa en medios alcalinos. La heparina disminuye la actividad antimicrobiana de la gentamicina, pero la concentración de heparina en la sangre de personas que reciben este anticoagulante es demasiado baja para producir este efecto.



La actividad antibacteriana de la gentamicina es aditiva con la ampicilina y la kanamicina contra Proteus y Pseudomonas. Se produce un efecto supraaditivo con una combinación de gentamicina con cefalotina o penicilina contra enterococos, y con carbencilina contra bacilos gramnegativos.

El empleo simultáneo de cloramfenicol o de una tetraciclina junto con la gentamicina puede producir una disminución de la eficacia antimicrobiana.

Su mecanismo de acción es semejante al de otros aminoglucósidos.

Se puede desarrollar resistencia cruzada con todos los miembros del grupo aminoglucósido. Cuando la resistencia es transmitida por una plásmide, una enzima adenilante (síntetasa de adenilato de gentamicina) es la causa de la inactivación de la droga.

La gentamicina se absorbe mal por el tubo digestivo. Se debe de administrar por vía parenteral, o en forma tópica.

Después de la inyección intramuscular se alcanzan concentraciones máximas en el plasma en un plazo de una a una y media horas. El antibiótico desaparece en el plasma con una semidesintegración de dos horas y persiste en concentraciones eficaces durante 6 horas. El destino de la droga es perturbado en personas con función renal anormal.

La gentamicina es absorbida muy lentamente si se emplea en pomada, pero puede ser más rápida si se utiliza tópicamente una crema.

La gentamicina se fija poco a las proteínas plasmáticas; la difusión del antibiótico en ciertos líquidos corporales está limitada. En ausencia de inflamación, penetra muy poco en el líquido cefalorraquídeo.

Aparecen concentraciones adecuadas del medicamento en la bilis en circunstancias normales.

La gentamicina se elimina con la orina por filtración glomerular.

La dosis intramuscular para adultos es de 3 a 5 mg/ Kg al día; la dosis para niños es de 2 a 2.5 mg/Kg cada 8 horas. Las concentraciones mayores de 10 mg/ml y los valores mínimos (dosis previas) mayores de 2 mg/ml durante más de 10 días han producido nefrotoxicidad.

#### Efectos secundarios.-

Los efectos secundarios son: Náuseas, vómitos, cefalea, proteinuria pasajera, aumento de urea en sangre, aumento de transaminasa y fosfatasa alcalina en suero, erupciones cutáneas maculares pasajeras; el crecimiento excesivo de *Candida* se observa después de administrar la droga por la boca. El efecto secundario más importantes y grave es la ototoxicidad. Es frecuente en las personas que sufren insuficiencia renal. Se afecta la rama vestibular del octavo par craneal; en ocasiones hay pérdida de la audición. La función puede recuperarse lenta o rápidamente después de suspender el tratamiento. La terapéutica previa con otros agentes tóxicos, la dosis total de gentamicina por Kg de peso corporal y la edad aumentan el peligro de ototoxicidad. Los primeros signos de ototoxicidad son cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, con los desplazamientos.

No se debe de administrar gentamicina a mujeres embarazadas. La gentamicina puede producir bloqueo neuromuscular.

#### g.3

##### \* TOBRAMICINA .-

Es un antibiótico producido por *Streptomyces tenebrarius*. Es activa contra *Staph. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *E. coli*, estafilococos. La tobramicina es bactericida para especies microbianas susceptibles. Es menos activa que la gentamicina para la mayor parte de bacterias gramnegativas.

La tobramicina se absorbe fácilmente después de la inyección intramuscular; no se absorbe por el tubo digestivo.

La semidesintegración del antibiótico es de una y media a tres horas cuando la función renal es normal y es mayor de 50 horas en pacientes anéfricos.

Se elimina por la orina por filtración glomerular. Del 60 al 90 por 100 de la droga aparece en la orina en plazo de 24 horas después de inyectar una dosis.

No se encuentra en el comercio para empleo general.

La tobramicina es potencialmente ototóxica y nefrotóxica .

#### 9.4

##### \* KANAMICINA .-

Es un antibiótico producido por el crecimiento de *Streptomyces Kanamyceticus* y se utiliza en sulfato. Tiene un amplio campo de actividad en los gérmenes grampositivos y gramnegativos. Los gérmenes sensibles son : *E. coli*, *A. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigela*, *Neisseria*, *Brucella*, *M. tuberculosis* y *Staph. aureus*. Generalmente los neumococos, *A. caligenes* y *Strep. pyogenes* son insensibles. Entre los gérmenes resistentes están, *Pseudomonas*, otros estreptococos, *Bacteroides*, *Clostridios*, levaduras y hongos.

Las bacterias pueden volverse resistentes o insensibles a la kanamicina adquiriendo un factor de resistencia durante la conjugación; esta resistencia se acompaña de la presencia de enzimas que pueden fosforilar, acetilar o adenilar la droga.

La kanamicina se absorbe por el tubo digestivo, y casi la totalidad de una dosis se elimina con las heces. Se elimina principalmente por el riñón por filtración glomerular.

Del 0.3 a 1.5 por 100 de una dosis bucal administrada sale con la orina; esto a causa de la poca absorción en el intestino. Del 40 al 80 por 100 de una dosis parenteral aparece en la orina.

El medicamento se difunde mal en la bilis, heces, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico y líquido prostático. En el adulto muy pequeña cantidad del medicamento llega al líquido cefalorraquídeo.

La dosis bucal de kanamicina es de 50 mg/Kg al día, cada 6 horas. La dosis parenteral para adultos es de 15 mg/Kg al día, dividida en dos o tres porciones iguales. La dosis para niños es de 5 a 15 mg/Kg al día, dividida en dos a cuatro porciones. La dosis intravenosa es la misma que la intramuscular.

#### Efectos secundarios.-

Entre las reacciones de hipersensibilidad están, fiebre, erupción maculopapular, prurito y anafilaxia. La acción irritativa del medicamento es el dolor que produce la inyección intramuscular y abscesos estériles. Cuando se administra por vía bucal puede ocurrir, diarrea, estomatitis y proctitis. Los efectos colaterales más importantes son su toxicidad en los oídos y riñones. Se puede dañar la rama vestibular y coclear del nervio auditivo; el síntoma sobresaliente es el vértigo y desaparece al suspender el tratamiento. En algunas personas se pierde sólo la audición a los tonos altos y la sordera es unilateral. Los factores que intervienen en la lesión al oído son: dosis total de kanamicina, disminución de la función renal y la edad.

La lesión renal se manifiesta por anormalidades del sedimento urinario, como hematuria, proteinuria, piuria. Son comunes las elevaciones de la creatinina plasmática y de la urea sanguínea. Los ancianos y las personas que tienen insuficiencia renal están más expuestos a las lesiones del riñón.

**\* NEOMICINA .-**

La neomicina es producida por el crecimiento de *Streptomyces fradiae*. Es una combinación de dos isómeros, neomicina B y C, que se utilizan como sulfatos. Es un antibiótico de amplio espectro. Las especies gramnegativas muy susceptibles son, *E.coli*, *Enterobacter* (*Aerobacter*) *aerogenes*, *K.neumoniae*, *Pasteurella*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, *Shigela*, *H.influenzae*. Los gérmenes grampositivos que son inhibidos son, *B. anthracis*, *C.diphtheriae*, *Staph. aureus*, *Strep.fecalis*, *M. tuberculosis*, *Borrelia*. Son resistentes *Strep.pyogenes*, *Strep. viridans*, hongos y virus.

La neomicina se absorbe mal por el tubo digestivo. Del 97 por 100 de una dosis bucal no se absorbe y se elimina por las heces sin alterarse. El medicamento se absorbe bien después de la inyección intramuscular y se distribuye ampliamente por los líquidos y tejidos del cuerpo.

La droga se elimina rápidamente por el riñón; del 30 al 50 por 100 de una dosis parenteral se descubre en la orina. Se debe de administrar con cuidado a los enfermos con insuficiencia renal, ya que se acumula en la circulación en cantidades tóxicas.

Se emplea en administración tópica, bucal y parenteral. Se utiliza raramente por vía parenteral; la dosis es de 0.25g cada 6 horas.

**Efectos secundarios .-**

Las reacciones de hipersensibilidad que pueden ocurrir son, erupción cutánea; no es frecuente cuando se administra la neomicina en forma tópica o por vía parenteral. Las personas sensibles a este agente pueden tener reacción cruzada a la estreptomina, kanamicina y gentamicina. Los efectos tóxicos más importantes son la lesión renal y la sordera

por lesión al nervio. La pérdida de la audición suele aparecer durante el tratamiento. Los riesgos de ototoxicidad y nefortoxicidad son mayores en las personas cuya función renal está alterada.

Los efectos biológicos más importantes de la administración bucal de neomicina son la absorción deficiente y la sobreinfección intestinal.

En el hombre la droga produce un síndrome moderado de mala absorción para diversas sustancias, incluyendo grasa, proteína, colesterol, caroteno, glucosa, lactosa, sodio, calcio, cianocobalamina y hierro. Provoca una disminución de la concentración plasmática de colesterol.

1. Bowman, W.C., Rand, M.J.  
Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas.  
Editorial Interamericana- México, D.F -1984.  
Edición 2°.
2. Guyton, Arthur C.  
Fisiología y fisiopatología básicas.  
Editorial Interamericana- México, D.F-1979.  
Edición 2°.
3. S.U.A.  
Microbiología. Núcleo I.  
Edición 3°.
4. A O C (Actualización Odontológica Continua) .  
Antibióticos y quimioterápicos.  
México, D.F.-1980 .
5. Goodman, Louis S., Gilman, Alfred.  
Bases farmacológicas de la terapéutica.  
Editorial Interamericana.  
Edición 5°.
6. Goth, Andres.  
Farmacología médica.  
Editorial Interamericana-México, D.F.-1979 .  
Edición 7°.
7. Ganong, William F.  
Manual de fisiología médica.  
Editorial El Manual Moderno, S.A.-México, D.F.-1980 .  
Edición 7°.

8. Kutscher, Austin H., Goldberg, Michael R., Hymang, George A.  
Terapéutica odontológica .  
Editorial Interamericana-México, D.F.-1985 .
9. Dunn, Martin J., Booth, Donald F., Clancy, Marie.  
Farmacología, Analgesia, Técnicas de esterilización y Cirugía Bucal en la Práctica Dental .  
Editorial El Manual Moderno, S.A.-México, D.F.-1980 .
10. Monheim, L.  
Local anesthesia and pain control in dental practice .  
C.V. Mosby Co., St. Louis-1969 .  
Ed. 4th .