



2183512
23
24
UNIVERSIDAD LATINOAMERICANA

**TERAPEUTICA FARMACOLOGICA
EN ODONTOLOGIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A

LUZ MARIA SOSA TEJEDA

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I	
ANALGESICOS NO OPIACEOS Y ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDES Y NO ESTEROIDES	3
Introducción	3
Clasificación	4
Características comunes a los AAINE	9
Salicilatos	18
Derivados del Paraaminofenol	50
Derivados de la Pirazolona	58
Derivados del ácido Antranílico: Fenamatos	67
Derivados del ácido Arilacético	71
Derivados del ácido Propiónico	76
Derivados Pirrólicos	82
Piroxicam	84
Enzimas Antiinflamatorias	86
Antiinflamatorios esteroides	95
CAPITULO II	
ANALGESICOS OPIACEOS	111
Introducción	111
Receptores opiáceos y péptidos endógenos	111
Clasificación	112
Características comunes a los analgésicos opiáceos	114
Características particulares y preparados	121

	Pág.
Antagonistas de los opiáceos	125
Elección de un analgésico en Odontología	130
CAPITULO III	
FARMACOS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA	
Introducción	135
Clasificación	136
Factores que modifican la efectividad de la terapia - antimicrobiana	139
Penicilinas	145
Penicilinas de espectro reducido susceptibles a la penicilinasasa: Penicilina G y Penicilina V	149
Penicilinas de espectro reducido resistentes a la penicilinasasa	156
Penicilinas de amplio espectro tipo ampicilina	159
Penicilinas de amplio espectro tipo carbenicilina	163
Mezlocilina y Piperacilina	163
Reacciones adversas a las penicilinas	164
Cefalosporinas	166
Eritromicinas	173
Tetraciclinas	178
Estreptomicina	183
Vancomicina	185
Clindamicina y Lincomicina	187
Antimicrobicos utilizados en Odontología	190
Agentes antivirales	195
Elección de un antimicrobiano en Odontología	198
CAPITULO IV	
MIORRELAJANTES UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA	
Introducción	209
Clasificación	210
Derivados del glicerol	211

	Pág.
Orfenadrina	213
Ciclobenzaprina	214
Diazepam	215
Elección de un relajante muscular esquelético en Odontología	215
CAPITULO V	
ANSIOLITICOS UTILIZADOS EN ODONTOLGIA	218
Introducción	218
Benzodiazepinas	219
Prepanediol Carbamatos: Meprobamato	226
Antihistamínicos derivados del difenildimetano:	
Hidroxicina	228
Elección de un ansiolítico en Odontología	229
CONCLUSIONES	232
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	234

INTRODUCCION

Actualmente, con los grandes avances en la ciencia, en la tecnología, con tantos descubrimientos, con un mundo que gira vertiginosamente en movimiento incesante, el odontólogo actual no puede quedarse atrás y se engarza elegantemente en la rueda del molino, justo en el engranaje que a él corresponde como responsable de un elemento importantísimo en la salud pública, y a la que tiene que responder con esa creatividad, esa iniciativa, que correspondan a la motivación del momento actual que le toca vivir.

El objetivo de la presente investigación es que el Odontólogo, fácilmente, se pueda dar cuenta de todos los recursos con que cuenta farmacológicamente hablando, así como de sus características y sus limitaciones; en la medida que tenga mayor conocimiento prescribirá no sólo en forma tradicional, si no recordando su gran responsabilidad, podrá elegir la mejor opción.

Es para el odontólogo un deber de conciencia, la búsqueda constante siempre en bien del ser humano y en consonancia con los cambios continuos, ya que ningún profesionista, ningún hombre de ciencia, ninguna persona responsable ante sí --

misma y ante la sociedad, puede quedarse atrás.

Todas estas consideraciones son motivo del tema de esta tesis que hoy se expone, en la que se ha intensificado la búsqueda, la investigación, con cariño e interés siempre en el ser humano, objeto de estudio y consideración, objeto de individualización, ya que al ser humano nunca debe de considerarse genéricamente, ni una masa grisácea o un simple número -- más.

El odontólogo actual debe tener especial cuidado de ver en el ser humano, un ente semejante a él.

PRIMER CAPITULO
ANALGESICOS NO OPIACEOS Y ANTIINFLAMATORIOS
ESTEROIDEOS Y NO ESTEROIDEOS

INTRODUCCION

Dentro de los fármacos más frecuentemente prescritos, -- los analgésicos ocupan el primer lugar, de aquí la suma importancia del presente capítulo.

El dolor constituye un aspecto muy importante para el -- odontólogo, esto se hace palpable cuando reflexionamos en que muchos pacientes acuden al dentista por dolor, otros tendrán dolor durante los tratamientos operatorios y más aún, en el -- período posoperatorio también es común el dolor.

El tema del tratamiento del dolor siempre ha causado con -- troversia, ya que el dolor y su alivio están influenciados -- por factores tanto fisiológicos, como psicológicos y farmacológicos, que complican la evaluación de la eficacia de un -- analgésico; la comparación de analgésicos no es una ciencia -- exacta. Actualmente la decisión de la elección de un analgésico se complica aún más debido a que constantemente se intro -- ducen nuevos fármacos analgésicos.

Es por todo lo anterior, que el conocimiento de los medicamentos analgésicos se hace indispensable, siendo necesario tener una base sólida y racional para una buena elección del analgésico que se ha de prescribir en cada situación.

Debido a la relación existente entre dolor e inflamación, en este capítulo además de tratar a los analgésicos no narcóticos, trataremos a otros fármacos que también poseen propiedades antiflogísticas, importantes en el alivio de los procesos inflamatorios comúnmente asociados al dolor en Odontología.

CLASIFICACION

De acuerdo con su lugar de acción, los analgésicos se dividen en 2 grandes grupos:

1. Analgésicos de acción central, también conocidos como analgésicos narcóticos u opiáceos; este tipo de analgésicos se tratan en el siguiente capítulo.
2. Analgésicos de acción periférica, también nombrados como analgésicos-antipiréticos-antiinflamatorios no esteroides o analgésicos no narcóticos.

Los analgésicos de acción periférica reducen o controlan el dolor al inhibir directamente los mediadores bioquímicos del dolor en el sitio de lesión. Este grupo de fármacos está

constituido por diversas familias sin relación química entre sí, pero con acciones farmacológicas similares, como lo son - el efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio; efectos producidos por inhibición de la síntesis y liberación de prostaglandinas.

Por lo anterior, actualmente se les denomina en común: - Analgésicos-antipiréticos-antiinflamatorios no esteroides - - (AAANE).

Los AAANE incluyen 2 grupos de fármacos que son: Los salicilatos que comprenden a los derivados del ácido salicílico; y los no salicilatos que encierran a varias familias como lo son los derivados del para-aminofenol, los derivados de la pirazolona, los derivados del ácido antranílico, los del ácido arilacético, los del ácido propiónico, los derivados pirrólicos y diversos agentes nuevos.

Clasificación de los AAANE.

I. Salicilatos

A. Derivados del Acido Salicílico:

Uso sistémico

- 1) Acido Acetilsalicílico
- 2) Salicilato de Sodio
- 3) Salicilamida
- 4) Acido Salicilsalicílico
- 5) Benorilato
- 6) Diflunisal

Uso externo:

- 1) Acido Salicilico
- 2) Salicilato de metilo

II. No Salicilatos

A. Derivados del Para-aminofenol

- 1) Fenacetina o Acetofenetidina
- 2) Acetaminofen o Paracetamol

B. Derivados de la Pirazolona

- 1) Antipirina o Fenazona
- 2) Propifenazona
- 3) Aminopirina o Aminofenazona
- 4) Dipirona sódica o magnésica
- 5) Fenilbutazona
- 6) Oxifenbutazona
- 7) Pirazinbutazona
- 8) Clofezona
- 9) Suxibuzona
- 10) Bumadizona cálcica
- 11) Sulfinpirazona
- 12) Apazona

C. Derivados del Acido Fenil antranflico (Fenamatos)

- 1) Acido Mefenámico
- 2) Acido Meclofenámico
- 3) Acido Flufenámico
- 4) Acido Niflúmico
- 5) Floctafenina
- 6) Acido Tolfenámico

D. Derivados del ácido arilacético

- 1) Indometacina
- 2) Sulindaco
- 3) Alclofenaco
- 4) Diclofenaco

E. Derivados del ácido propiónico

- 1) Ibuprofeno
- 2) Naproxeno
- 3) Fenoprofeno
- 4) Ketoprofeno
- 5) Indoprofeno
- 6) Fenbufeno
- 7) Flurbiprofeno
- 8) Suprofeno

F. Derivados Pirrólicos

- 1) Tolmetin
- 2) Zomepirac

G. Agentes Nuevos

- 1) Piroxicam
- 2) Derivados de la lisina

La inflamación, es un proceso defensivo, protector y localizador de los factores patógenos, pero puede ir más allá y transformarse en un proceso perjudicial o crónico por lo que en algunas ocasiones debemos controlarla por medio de fármacos antiinflamatorios o antiflogísticos, la mayoría de los cuales poseen una acción inespecífica, es decir son capaces de inhibir procesos inflamatorios de diversa etiología, y la mayoría son fármacos con acción específica sobre algún tipo de proceso inflamatorio.

De acuerdo a lo anterior se clasifican a los fármacos antiinflamatorios:

I. Antiinflamatorios no Específicos:

1. Analgésicos-antipiréticos-antiinflamatorios no esteroides.
2. Antiinflamatorios esteroides: Corticoesteroides.
3. Enzimas antiinflamatorias.

II. Antiinflamatorios específicos:

1. Específicos para la Gota.
 - a) Colchicina
 - b) Probenecid
 - c) Alopurinol
 - d) Sulfinpirazona

2. Específicos para la Artritis Reumatoidea.
 - a) Compuestos de Oro
 - b) Cloroquina e Hidroxicloroquina.
3. Específicos para la Fiebre Reumática.
 - a) Salicilatos

CARACTERISTICAS COMUNES DE LOS AAANE

Mecanismo de Acción:

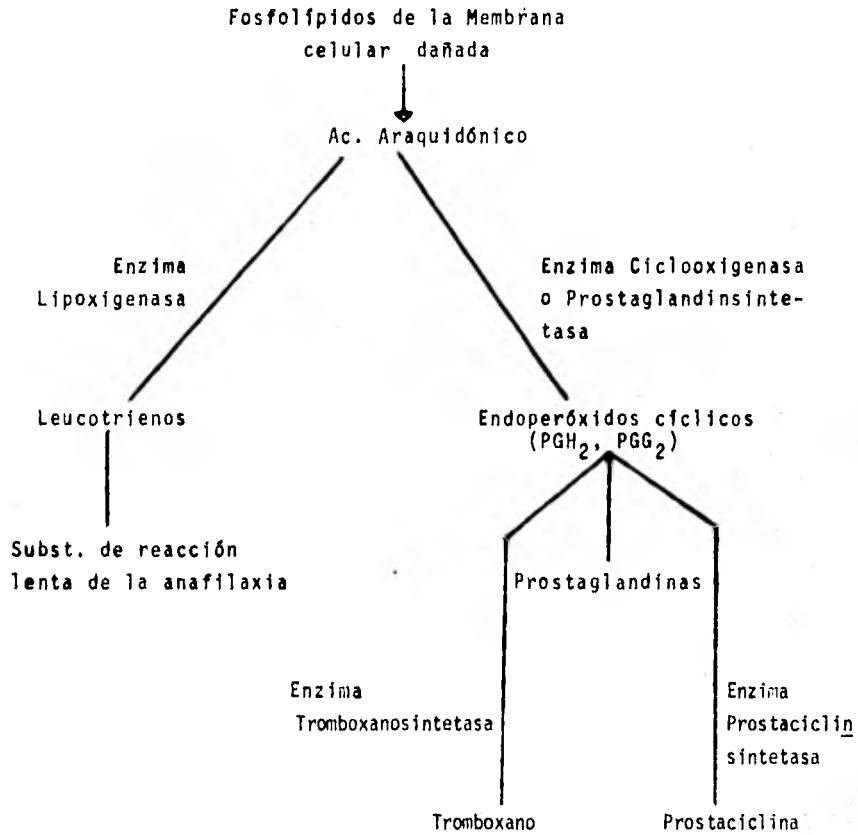
Recientemente, desde 1971, se ha progresado en el esclarecimiento del mecanismo de acción de los AAANE, por lo que se ha comprendido el por qué de que agentes tan heterogéneos tengan parecidos efectos tanto terapéuticos como secundarios, además de poseer alto grado de intolerancia cruzada.

Para comprender el mecanismo de acción, es importante recordar que cuando los tejidos son dañados, el componente fosfolípido de la membrana celular traumatizada libera ácido araquidónico; éste es rápidamente metabolizado por 2 sistemas enzimáticos diferentes:

1. Por acción de la enzima ciclooxigenasa o enzima prostaglandinsintetasa se metaboliza formando endoperóxidos cíclicos: PGG₂ y PGH₂, que dan lugar a la formación de prostaglandinas y por intervención de otras enzimas, tromboxanosintetasa y prostaciclinsintetasa, dan lugar a tromboxano y Prostaci

clina respectivamente.

2. Por acción de la enzima Lipoxigenasa el ácido araquidónico se metaboliza y da lugar a los leucotrienos entre los cuales está un componente de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.



El mecanismo de acción básico de los AAANE es inhibir la enzima ciclooxigenasa, al inhibir esta enzima impiden la conversión de ácido araquidónico en los endoperóxidos cíclicos y por lo tanto inhiben la formación de todos los productos inferiores de la vfa metabólica incluyendo las prostaglandinas.

Las prostaglandinas figuran entre los principales autacoides, se han detectado en casi todos los líquidos y tejidos -- corporales, su producción aumenta en respuesta a estímulos no tablemente diferentes, y a su vez producen un espectro sumamente amplio de efectos, que abarca prácticamente todas las - funciones biológicas.

Entre otros efectos, las prostaglandinas, potencian la actividad productora del dolor de la bradiquinina, sensibilizan a los receptores del dolor, contribuyen en forma importante a la génesis de la inflamación produciendo vasodilatación y edema, y producen fiebre; por lo tanto, al inhibir las prostaglandinas, los AAANE tienen un efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, además de otros efectos que también - dependen de la inhibición de prostaglandinas.

Las prostaglandinas no se almacenan en la célula, su liberación requiere síntesis de novo, ésta es la razón de que - los AAANE impidan al mismo tiempo tanto la síntesis como la - liberación de prostaglandinas.

Los AAANE inhiben la actividad ciclooxigenasa sin alte--

rar de modo específico la prostaciclinsintetasa, ni la tromboxanosintetasa, esto se comprende en parte por la distribución ubicua de la ciclooxigenasa en contraste con la distribución muy selectiva de la prostaciclinsintetasa y tromboxanosintetasa.

La intolerancia cruzada que existe entre las diversas familias de los AAANE y las reacciones adversas, pueden estar asimismo relacionadas con la inhibición del sistema ciclooxigenasa, ya que este mecanismo de acción posiblemente lleve a un aumento del ácido araquidónico disponible para la enzima lipoxigenasa, lo que da una mayor formación de sustancia de anafilaxia de reacción lenta.

Actividades Terapéuticas:

Como se mencionó anteriormente, los AAANE tienen las mismas propiedades, son analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, sin embargo cada uno tiene sus diferentes indicaciones.

1. Propiedades Analgésicas.

Estos fármacos se consideran efectivos contra el dolor de intensidad baja o moderada, particularmente el dolor asociado a la inflamación como son las odontalgias, el dolor de las vísceras huecas no se alivia por lo general. Aunque todos los AAANE tienen propiedades analgésicas sólo algunos son

de elección para utilizarse como analgésicos, como lo son - - principalmente: Acido acetilsalicílico, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y piroxicam.

2. Propiedades Antiinflamatorias.

Su principal aplicación como agentes antiinflamatorios - está en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos como artritis reumatoidea, fiebre reumática, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota, etc., en donde reducen los síntomas de inflamación pero no alteran la progresión del proceso patológico. Existe considerable variabilidad individual en la respuesta a los diversos fármacos y dosis en las enfermedades artríticas, por lo que se debe individualizar la terapéutica.

3. Propiedades Antipiréticas.

Los AAANE reducen la temperatura corporal en los estados febriles, pero no alteran la temperatura basal normal, tampoco reducen la temperatura asociada con el ejercicio, fármacos, lesiones hipotalámicas o anomalías metabólicas; sólo son útiles cuando el aumento de la temperatura corporal se debe a variación en el punto de ajuste del centro termorregulador del hipotálamo.

Sólo se utilizan como antipiréticos, el ácido acetilsalicílico, el acetaminofeno, la indometacina en la enfermedad de

Hodgkin, y la dipirona cuando la fiebre es renuente a ceder.

El efecto antipirético se debe a la inhibición de la actividad ciclooxigenasa en las neuronas del hipotálamo, y por lo tanto a la inhibición de las prostaglandinas las cuales -- tienen la capacidad de producir fiebre.

4. Inhibición de la agregación plaquetaria.

Debido a su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria, en la actualidad se evalúa la eficacia de los AAANE para tratar o prevenir las enfermedades que se caracterizan por acortamiento de la vida de las plaquetas o por aumento de la formación de trombos como: aterosclerosis, infarto de miocardio, embolismo pulmonar, valvulopatías y crisis isquémica -- transitoria; de los AAANE, el ácido acetilsalicílico es el fármaco más investigado en este sentido⁽³⁾.

La acción antiplaquetaria también está mediada por inhibición de la actividad ciclooxigenasa debido a que se impide la formación tanto de prostaglandinas como de Tromboxano A₂, los cuales favorecen la agregación plaquetaria.

5. Propiedades Uricosúricas.

Los AAANE pueden inhibir la reabsorción de ácido úrico -- en el túbulo proximal de la nefrona. Este efecto sobre la excreción de ácido úrico está relacionado con la dosis, puede-

variar desde ausencia de cambio hasta aumento o disminución de la secreción. Sólo la sulfinpirazona se utiliza en la clínica como agente uricosúrico.

6. Utilidad en la dismenorrea primaria.

Los AAANE han demostrado ser efectivos en la dismenorrea primaria, ya que ésta se debe a producción excesiva de prostaglandinas por el útero.

7. Cierre del conducto arterioso en el recién nacido.

Quando en el recién nacido permanece el conducto arterioso permeable el tratamiento es quirúrgico, aunque existen algunos casos que se prefiere el tratamiento con AAANE, principalmente con ácido Acetilsalicílico e indometacina. Estos fármacos han demostrado favorecer el cierre de este conducto por inhibición de las prostaglandinas.

Efectos Secundarios:

Además de compartir muchas actividades terapéuticas los AAANE tienen en común varios efectos indeseables que se ejercen en mayor o menor grado dependiendo del fármaco.

1. Efecto sobre el tracto gastrointestinal.

Es el más frecuente y puede ir desde irritación hasta ulceración gástrica o intestinal. Los AAANE varían considera--

blemente en su tendencia a causar estos efectos. La lesión gastrointestinal se produce por 2 mecanismos: 1) Por irritación local por presencia de las drogas en el estómago, y - - 2) Por inhibición de la síntesis de prostaglandinas de la mucosa gástrica, el estómago se torna más susceptible a una lesión, ya que las prostaglandinas gástricas inhiben la secreción ácida del estómago y promueven la secreción de moco cito protector en el intestino. Es por esto que los AAANE están contraindicados en los enfermos con historia de úlcera o enfermedad ácido péptica. Se considera que los derivados del paraaminofenol carecen de este efecto secundario y que en general los fármacos más recientes como los derivados del ácido propiónico o el piroxicam son mejor tolerados.

2. Efectos sobre el riñón.

Los AAANE tienen poco efecto sobre la función renal en sujetos normales, sin embargo reducen el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, hipovolémicos o con enfermedad renal.

En un tiempo se pensó que la fenacetina, usada en las mezclas analgésicas era la causante de la toxicidad renal, sin embargo, investigaciones posteriores demostraron que no era así, sino que es posible que el abuso crónico de cualquier analgésico-antipirético o mezcla analgésica cause toxi-

cidad renal en el individuo susceptible. La toxicidad renal tiene un comienzo insidioso y puede llegar a la insuficiencia irreversible. La lesión renal parece ser el resultado de la menor influencia de las prostaglandinas sobre la función del riñón y de la acción tóxica directa sobre las células tubulares.

Además los AAANE promueven la retención de sal y agua, - esto puede causar edema en algunos pacientes.

3. Discrasias Hematológicas.

Los AAANE con mayor riesgo de producir discrasias hematológicas son los derivados de la pirazolona como dipirona y fenilbutazona, el ácido mefenámico y la indometacina. Entre -- las discrasias se incluyen trombocitopenia, leucocitopenia y agranulocitosis que puede ser mortal.

4. Inhibición de la agregación plaquetaria.

Los salicilatos sobre todo el ácido acetilsalicílico inhiben la agregación plaquetaria e incrementan el tiempo de -- sangrado. Los demás AAANE poseen efectos similares en la función de las plaquetas pero en menor grado.

5. Prolongación de la gestación.

Los AAANE por inhibición de las prostaglandinas del útero causan prolongación de la gestación, ya que las prostaglan

dinas desempeñan un papel importante en la iniciación y progresión del trabajo de parto.

6. Interacciones Medicamentosas.

Casi todos los AAANE se ligan firmemente a las proteínas plasmáticas y por esto pueden desplazar a otras drogas de sus sitios de unión.

7. Intolerancia al ácido acetilsalicílico.

Esta intolerancia o hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico puede manifestarse con síntomas que van desde urticaria hasta una reacción anafiláctica. Es importante considerar que puede existir una intolerancia cruzada entre los distintos fármacos de las familias de los AAANE a pesar de su diversidad química.

SALICILATOS

El grupo principal de los antiinflamatorios no esteroides comprende los llamados salicilatos, derivados del ácido salicílico.

Historia:

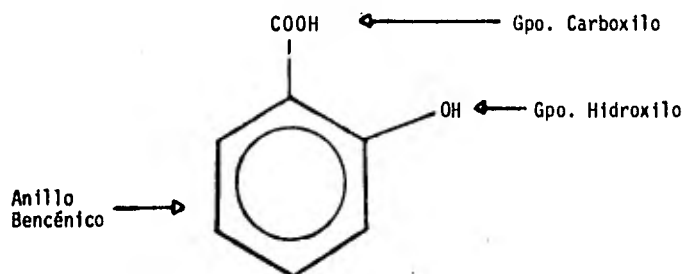
Los salicilatos se encuentran entre los fármacos más antiguos que se conocen; se usaban preparaciones de sauce y de-

corteza de álamo, las cuales contenían salicina. Fue hasta - 1838 cuando se identificó que el ácido salicílico era el prin - cipio activo de estas preparaciones. Posteriormente a partir de este ácido sintetizaron muchos derivados, uno de los más - importantes, el ácido acetilsalicílico; aspirina, fue sintetizado en 1899, la popularidad del ácido acetilsalicílico fue - inmediata e incluso en la actualidad permanece como uno de -- los fármacos más utilizados en el mundo, se le considera como el prototipo de los analgésicos - antipiréticos- antiinflama - torios no esteroides, y es el estándar de referencia contra - el cual se evalúan todos los demás AAANE.

Actualmente se siguen sintetizando nuevos derivados de - los salicilatos como es el caso de el diflunisal que reciente - mente se introdujo en la clínica.

Química:

El ácido salicílico (ácido-o-hidroxibenzoico) es muy - - irritante tanto que sólo se utiliza externamente, está forma - do químicamente por un anillo bencénico con un grupo carboxi - lo y un grupo hidroxilo fenólico en posición orto.



Acido Salicífico

Todos los salicilatos son derivados del ácido salicífico y se obtienen por diversas modificaciones en la estructura de este ácido como lo son:

1. Substitución en el grupo carboxilo. Con lo que obtenemos ésteres y sales del ácido salicífico como:

- a) Salicilamida
- b) Salicilato de sodio
- c) Salicilato de metilo

2. Substitución en el grupo hidroxilo. Con lo que obtenemos ésteres de salicilato de ácidos orgánicos como:

- a) Acido Acetilsalicífico
- b) Acido Salicilsalicífico

3. Substitución tanto en el grupo carboxilo como en el hidroxilo:

a) Benorilato (combinación del ácido acetilsalicílico - con paracetamol).

4. Adición de otro grupo:

a) Diflunisal

A excepción del ácido acetilsalicílico y principalmente - de la salicilamida que poseen propiedades farmacológicas propias, la actividad de los derivados del ácido salicílico depende esencialmente de su transformación en anión salicílico o salicilato en el organismo.

Propiedades Farmacológicas:

Los salicilatos poseen 3 acciones farmacológicas fundamentales; 1) La analgésica, 2) La antiinflamatoria y 3) La antipirética.

1. Acción analgésica.

Los tipos de dolor que usualmente responden a los salicilatos son aquellos de intensidad baja a moderada, principalmente artralgiás, mialgiás, neuralgiás, odontalgias y cefaleas; el dolor visceral es poco influido.

Entre los salicilatos el benorilato, el ácido acetilsalicílico y diflunisal son los más potentes con respecto a la dosis.

La acción analgésica de los salicilatos se debe a una acción periférica principalmente y a una acción central:

a) La acción periférica es por un mecanismo indirecto - por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, con lo cual no se permite que aumente la acción de la bradiquinina en la producción del dolor; existe además un mecanismo directo que es el antagonismo con la bradiquinina. Es seguro que la acción antiinflamatoria también desempeña un papel importante - en la acción analgésica.

b) La acción central se piensa que puede ser sobre el tálamo óptico (uno de los centros fundamentales de las sensaciones dolorosas) y no sobre la corteza cerebral ya que no se producen trastornos mentales ni anestesia.

Es importante mencionar que la inhibición de la enzima ciclooxigenasa es de carácter competitivo, debido a cierta similitud química entre salicilato y enzima. Además esta inhibición para el caso de el ácido acetilsalicílico es irreversible.

2. Acción antipirética.

El efecto antipirético es generalmente rápido y efectivo. Se inicia alrededor de la media hora. Esta acción es más intensa con el ácido acetilsalicílico que con los demás salicilatos. El diflunisal carece de esta acción.

Los salicilatos provocan el descenso de la temperatura - por 3 mecanismos de acción:

a) Mecanismo directo central. Los salicilatos actúan - inhibiendo el centro de control de la temperatura en el hipotálamo por antagonismo competitivo con el pirógeno endógeno - liberado de los leucocitos por las sustancias pirogénicas. - Este mecanismo produce un aumento de la pérdida de calor o -- termólisis, por sudoración y vasodilatación cutánea, supe- - rior a la termogénesis.

b) Mecanismo indirecto central. Los salicilatos inhi- - ben la biosíntesis de prostaglandinas, las cuáles son agentes pirogénicos potentes, esta biosíntesis de prostaglandinas es- - estimulada por los pirógenos leucocitarios.

c) Mecanismo periférico. Se refiere a la vasodilata- - ción superficial.

3. Acción Antiinflamatoria.

A dosis bajas los salicilatos sólo desarrollan acción -- analgésica y antipirética, la antiinflamatoria requiere de do- - sis elevadas.

A los salicilatos se les considera fármacos antiinflama- - torios eficaces independientemente de la etiología de la in- - flamación. En el hombre esta acción puede estudiarse espe- - cialmente en los procesos reumáticos crónicos como la artri--

tis reumatoide.

El mecanismo de acción esencial es la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas de la serie E en los focos inflamatorios, ya que las prostaglandinas producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular además de que aumentan la acción de otros mediadores de la inflamación como las kininas. Además se atribuyen otros mecanismos como: supresión de procesos inmunológicos, inhibición de la síntesis de mucopolisacáridos en el tejido conectivo e inhibición de enzimas lisosomales proteolíticas.

4. Antirreumática.

Se refiere a la acción específica que los salicilatos -- tienen sobre la fiebre reumática, desapareciendo el cuadro -- agudo en forma espectacular. No se conoce el mecanismo de acción de este efecto, pero se han propuesto una serie de teorías como son:

- a) Intervención de la acción antiinflamatoria.
- b) Supresión de muchas reacciones antígeno-anticuerpo - (por la relación existente entre la fiebre reumática y los -- procesos inmunológicos).
- c) Inhibición de la enzima hialuronidasa producida por gérmenes patógenos como el estreptococo beta hemolítico, impi

diendo así la diseminación de sustancias agresoras a nivel de los tejidos mesenquimatosos.

5. Acción sobre el sistema nervioso central.

Los salicilatos en especial el ácido acetilsalicílico poseen una ligera acción sedante a dosis terapéuticas; en cambio a dosis elevadas poseen acciones estimulantes sobre el sistema nervioso central, principalmente en el centro respiratorio, se observan delirio, vómitos de origen central y trastornos auditivos, en casos graves se producen convulsiones, inconsciencia y coma.

Hace excepción la salicilamida que es depresora del SNC.

6. Efectos cardiovasculares.

A dosis terapéuticas no tienen acciones cardiovasculares; sin embargo a dosis elevadas son capaces de precipitar la insuficiencia cardíaca en casos de carditis, ya que el volumen plasmático circulante y el consumo de oxígeno aumentan y por lo tanto aumenta también el trabajo cardíaco.

Con dosis terapéuticas no se observan modificaciones de la presión arterial pero con dosis tóxicas existe un acentuado descenso tensional.

7. Efectos sobre la respiración y el equilibrio ácido-base.

- 7a) A dosis terapéuticas, no máximas, no tiene efecto - apreciable sobre la respiración.
- 7b) A dosis terapéuticas elevadas los salicilatos estimulan el centro respiratorio provocando una hiper-ventilación con mayor eliminación de CO_2 y por lo - tanto menor PCO_2 , elevación del pH sanguíneo y uri-nario con lo que tendremos una alcalosis respirato-ria. Esta alcalosis será compensada por aumento de la excreción renal de bicarbonato, acompañado de sodio, potasio y agua, con lo que disminuye el bicar-bonato plasmático y el pH vuelve a ser normal. Pue-de producirse deshidratación por la mayor excreción de agua añadida a la pérdida de agua por la sudora-ción inducida por los salicilatos.
- 7c) A dosis muy elevadas los salicilatos poseen un efec-to depresor sobre el bulbo raquídeo lo que produce-depresión respiratoria, sobreviene hipoventilación-con menor eliminación de CO_2 por lo tanto aumento - de PCO_2 y disminución del pH sanguíneo con la resul-tante acidosis respiratoria.
- 7d) En niños pequeños con dosis elevadas de salicilatos o en adultos con dosis tóxicas sobreviene acidosis-

metabólica; con descenso del pH sanguíneo; debido a acumulación de ácidos como son los derivados del -- ácido salicílico, los ácidos orgánicos y ácidos -- fuertes que se acumulan por la perturbación del metabolismo de ácidos grasos y por la función renal alterada.

7e) A dosis muy tóxicas puede sobrevenir parálisis respiratoria.

8. Tracto Gastrointestinal.

Los salicilatos pueden provocar malestar epigástrico, -- náuseas, vómito, ulceración gástrica y aún hemorragia.

La acción emética se debe a irritación local y a estimulación de la zona quimiorreceptora (zona gatillo) del bulbo.

Los salicilatos lesionan la mucosa gástrica por irritación local y por la inhibición de las prostaglandinas. Se -- pueden llegar a presentar problemas hemorrágicos en la mucosa del estómago o intestino y ulceraciones lo que da lugar a la presencia de sangre oculta en las heces. La exacerbación de los síntomas de úlcera péptica, hemorragia y gastritis se han observado en pacientes que reciben dosis elevadas, pero es raro con dosis bajas.

Estos efectos se manifiestan especialmente cuando se ad-

ministran las drogas en forma insoluble por irritación de las partículas, más que en forma soluble o en forma de microgránulos revestidos de una película de etil celulosa. Estos trastornos son menores con el diflunisal y no se observan con la salicilamida.

9. Efectos hepáticos y renales.

Los salicilatos, dependiendo de la dosis, pueden producir lesión hepática que generalmente se produce en pacientes con colagenopatías pero también se ha observado en pacientes que recibieron salicilatos en dosis pequeñas por diferentes causas. Por este motivo, se recomienda limitar la dosis de salicilatos en pacientes con hepatopatías crónicas.

Se puede producir nefrotoxicidad por la ingesta prolongada y excesiva de salicilatos solos o en combinación.

A dosis terapéuticas pueden provocar alteraciones degenerativas, manifestadas en albuminuria y cilinduria, que desaparecen espontáneamente por ser reversibles.

Dosis muy elevadas pueden causar retención de sales y agua, así como insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipovolemia.

10. Efectos uricosúricos.

Estos efectos dependen mucho de la dosis usada:

- 10a) Las dosis bajas, 1 ó 2 gramos por día, pueden incluso disminuir la excreción de uratos y elevar -- las concentraciones plasmáticas de los mismos.
- 10b) Las dosis intermedias, 2 ó 3 gramos por día, no al teran generalmente la excreción de uratos.
- 10c) Las dosis grandes, más de 5 gramos por día, indu-- cen a uricosuria y por lo tanto disminuyen los ni-- veles plasmáticos de uratos.

Los salicilatos no deben administrarse junto con agentes uricosúricos como el probenecid porque anulan su efecto.

11. Acción sobre el metabolismo.

Los salicilatos producen el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa por lo que la energía producida por la oxi dación en la respiración celular se pierde en forma de calor-- en vez de ser utilizada para la formación de ATP.

A consecuencia de lo anterior existe aumento del consumo de oxígeno e incremento de la producción de CO_2 es decir un -- aumento del metabolismo general.

Los salicilatos en dosis algo elevadas provocan el des--

censo de la glucemia en sujetos diabéticos.

12. Acción sobre la sangre.

Los salicilatos y particularmente el ácido acetilsalicílico tienen la propiedad de inhibir la agregación plaquetaria por lo que aumentan el tiempo de sangrado. El ácido acetilsalicílico da lugar a este efecto por inhibición irreversible del sistema ciclooxigenasa de las plaquetas lo que impide la formación de tromboxano, el cual es el principal estimulador de la agregación plaquetaria. Debido a que esta inhibición es irreversible, y a que las plaquetas, fragmentos de células sin núcleo, no forman nuevas enzimas, las plaquetas se vuelven inefectivas por el resto de su vida, por lo que una sola dosis de 350 mg de aspirina duplica el tiempo de sangrado durante 4 a 7 días. En otros salicilatos la inhibición del sistema ciclooxigenasa en las plaquetas es reversible por lo que el tiempo de hemorragia se prolonga sólo durante la presencia de la droga en el organismo.

Los salicilatos a dosis elevadas, más de 6 gr. diarios - alargan el tiempo de protrombina, este efecto es reversible - al administrar vitamina K. La salicilamida carece de este efecto.

13. Efectos en el embarazo.

No hay pruebas de que dosis terapéuticas de salicilatos causen daños fetales, aunque los niños nacidos de madres que toman salicilatos crónicamente pueden ser hipotróficos⁽²⁾.

Se recomienda que no se administren en el último trimestre porque están asociados a gestación prolongada y nacimientos complicados, al inhibir la síntesis de prostaglandinas -- que participan en las contracciones uterinas iniciales.

Además los salicilatos pueden ocasionar hemorragia posterior al parto y cierre intrauterino del conducto arterioso.

14. Acción Local.

El ácido salicílico y el salicilato de metilo o aceite de gaulteria, sólo se utilizan externamente por sus efectos irritantes.

El ácido salicílico es queratolítico, en preparados tópicos se emplea en el tratamiento local de verrugas, hiperqueratosis, infecciones fúngicas. El salicilato de metilo tiene acción revulsiva y rubefaciente.

Farmacocinética:

Absorción.

Los salicilatos ingeridos por vía oral se absorben rápi-

damante en el estómago y principalmente en la porción superior del intestino delgado.

Alcanzan concentraciones plasmáticas considerables al cabo de 30 minutos y en 2 hrs. alcanzan su concentración máxima para después descender. A diferencia el diflunisal y el benorilato se absorben más lentamente.

La absorción de salicilato se produce por difusión pasiva de las moléculas liposolubles no ionizadas a través de la membrana gastrointestinal. La proporción de salicilato no ionizado es mayor en presencia de un pH bajo como el del jugo gástrico, sin embargo, la absorción en el intestino es mayor a pesar de su pH más elevado, lo que aumenta la fracción de salicilato ionizado, debido a su mayor superficie de absorción.

La mayoría de los salicilatos se hidrolizan formando ácido salicílico para poder absorberse, a diferencia de el ácido acetilsalicílico que en su mayor parte se absorbe sin sufrir hidrólisis y de la salicilamida que no es hidrolizada.

La absorción está determinada por muchos factores como: la desintegración y disolución, factores que son influenciados por los procesos de fabricación, el pH de las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico; la presencia de alimentos demora la absorción.

No es aconsejable la administración rectal cuando se necesitan concentraciones plasmáticas elevadas ya que la absorción es lenta e incompleta.

Los salicilatos por vfa subcutánea e intramuscular se absorben bien pero dadas las acciones irritantes no se utilizan generalmente por dichas vfas.

El ácido salicílico y el salicilato de metilo se absorben rápidamente de la piel intacta.

Distribución.

Una vez absorbidos los salicilatos pasan a la sangre obteniéndose niveles sanguíneos (salicilemia).

1. Una salicilemia de 1-10 mg/100 ml corresponde a una acción puramente analgésica. Una dosis de 0.6 gr. de ácido acetilsalicílico proporciona en promedio una salicilemia de 4 mg/100 ml.
2. Un nivel de 10-30 mg/100 ml corresponde a la acción antiinflamatoria no específica.
3. Una concentración de 25-40 mg/100 ml corresponde a la acción antiinflamatoria específica.
4. Una salicilemia de 40 a 90 mg/100 ml corresponden a niveles tóxicos.

El bicarbonato de sodio provoca un descenso de la salicemia por aumento de la velocidad de excreción por el riñón.

El ácido acetilsalicílico después de absorberse se fija en un 50% a las proteínas plasmáticas, posteriormente se metaboliza en forma rápida (vida media plasmática de 15 minutos) - en plasma e hígado a ácido salicílico, un metabolito activo, - el cual se une en un 90% a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina.

Desde la sangre se distribuyen los salicilatos a casi todos los tejidos del organismo y a casi todos los líquidos - - transcelulares, ha sido aislado del LCR, peritoneal, sinovial, de la saliva, de la secreción láctea y sudor. El ion salicilato atraviesa libremente la barrera placentaria.

Biotransformación y excreción.

El metabolismo o biotransformación de los salicilatos -- principalmente tiene lugar en el hígado. Los 3 productos metabólicos principales son el ácido salicílico, el glucurónido fenólico y el glucurónido acético, además una pequeña fracción se oxida a ácido gálico.

La vida media del salicilato en el plasma oscila entre 3 y 6 horas a dosis bajas y puede llegar a 15 ó 30 horas tras la administración prolongada de altas dosis. Esta eliminación dependiente de la dosis se debe a la limitada capacidad-

del hígado para formar ácido salicílico y el glucorónido - fenólico.

El salicilato libre y los metabolitos del salicilato se excretan tanto por filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular activa en el riñón. Esta excreción depende del pH urinario aumentado con la alcalinidad y disminuyendo con la acidez.

Intoxicación:

Existen 2 formas de intoxicación por los salicilatos:

1. Intoxicación crónica leve o salicilismo.
2. Intoxicación grave aguda.

1. El salicilismo puede observarse en tratamientos prolongados con dosis de más de 4 gr. diarios. El salicilismo se caracteriza por los síntomas siguientes: cefalea, mareos, tinitus, hipoacusia, visión borrosa, confusión mental, somnolencia, sudoración, pulso acelerado, hiperventilación, náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas desaparecen rápidamente cuando se discontinúa el fármaco.

2. La intoxicación grave se presenta con dosis muy elevadas, más de 8 gr. los cuales dan una salicilemia de 70 o más mg/100 ml; ocasiona convulsiones generalizadas, inconsciencia, puede llegar al coma y paro respiratorio, acidosis metabólica o respiratoria, fiebre, deshidratación, descenso

de la presión arterial hasta colapso.

La dosis mortal promedio de ácido acetilsalicílico en el adulto es de 20 a 30 gr.

El envenenamiento por salicilato representa una emergencia médica; el tratamiento incluye lavado gástrico, mantenimiento del equilibrio electrolítico, alcalinización de la orina, e hidratación.

Hipersensibilidad:

La sensibilización alérgica se observa especialmente con el ácido acetilsalicílico aún con dosis pequeñas es poco común si se considera la frecuencia de su empleo, pero es importante reconocerla porque la administración de salicilatos y otros AAANE, puede provocar reacciones posiblemente fatales; las reacciones van desde la urticaria, angioedema, asma hasta la reacción anafiláctica. En la reacción anafiláctica la adrenalina es el medicamento de elección.

Contraindicaciones:

Los salicilatos tienen muchos efectos indeseables, la mayor parte de los cuales están asociados con el uso crónico o altas dosis; de cualquier modo considerando su uso tan extenso, la incidencia y severidad de los efectos es baja comparada con otros analgésicos.

Los salicilatos están contraindicados en varias situaciones debido a sus efectos secundarios y a sus interacciones medicamentosas:

1. Los efectos gastrointestinales son los más presentados pero pueden ser reducidos por apropiada atención a los factores que acrecentan la actividad ulcerogénica como la formulación de la tableta, la ingestión de alcohol, deficiencia de vitamina C, enfermedad inflamatoria del tracto gastrointestinal coexistente, acidez estomacal y tasa de vaciamiento gástrico. A pesar de tales recursos no deben ser prescritos en pacientes con historia de úlcera u otras enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

2. Los salicilatos incluso en dosis bajas, aumentan el tiempo de sangrado y con dosis elevadas alargan el tiempo de protrombina por lo que se contraindican en pacientes con daños hepáticos severos, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K, hemofilia o en pacientes sometidos a terapia anti-coagulante.

Para el odontólogo es importante saber que los pacientes que toman ácido acetilsalicílico antes de un procedimiento quirúrgico tienen riesgo de hemorragia aunque el porcentaje es reducido, menor a un 10%; cuando este fármaco se toma post-operatoriamente es improbable que cause algún problema si se toman los cuidados hemostáticos al tiempo de la cirugía (33).

3. Las dosis bajas de salicilatos se contraindican en la artritis gotosa ya que producen incremento en los ya elevados niveles de urato plasmático.

4. En la Diabetes dosis elevadas pueden disminuir los niveles plasmáticos de glucosa mientras que bajas dosis pueden tener el efecto opuesto.

5. Algunos pacientes con Asma han informado de intolerancia a los salicilatos por lo que debe utilizarse con precaución⁽⁷⁾.

6. Los salicilatos no están contraindicados en el embarazo pero deben utilizarse con precaución sobre todo en el tercer trimestre.

Los salicilatos están contraindicados por su interacción medicamentosa con:

a) Bebidas alcohólicas:

Hay riesgo de hemorragia, sobre todo si se emplean cantidades excesivas de ambas sustancias.

b) Antiácidos gástricos:

Principalmente se refiere al bicarbonato de sodio que es capaz de disminuir la salicilemia por aumentar la excreción de los salicilatos. Si se quiere disminuir la irritación gástrica producida por los salicilatos se puede administrar hi-

dróxido de aluminio, pues a la inversa de lo que sucede con el bicarbonato, no altera la salicilemia.

c) Drogas hipoglucemiantes:

Debido a sus efectos sobre la glucosa sanguínea los salicilatos pueden interactuar de manera adversa con los hipoglucemiantes como la insulina y los sulfonilureas, lo que causa cambios impredecibles en los niveles de glucosa en la sangre.

d) Fármacos uricosúricos: Probenecid, sulfinpirazona.

Los salicilatos son capaces de antagonizar la acción uricosúrica de estos fármacos por competencia entre el salicilato y el ácido úrico en los sitios de secreción activa en los túbulos proximales del riñón.

e) Vitaminas.

Se refiere al ácido ascórbico que por acidificación urinaria puede disminuir la excreción renal de los salicilatos y elevar la salicilemia.

f) Corticosteroides.

Se debe tomar en cuenta la acción ulcerogénica adicional de los corticosteroides.

g) Anticoagulantes.

Los salicilatos pueden interactuar con la heparina y los

anticoagulantes como el dicumarol, cumadina y la warfarina, - predisponiendo a las hemorragias por la acción antihemostática de los salicilatos, y porque los salicilatos pueden desplazar a los anticoagulantes de sus sitios de unión con las protefnas plasmáticas y por lo tanto aumentar las propiedades anticoagulantes de estas drogas.

h) Fenilbutazona.

Los salicilatos pueden desplazar a esta droga de su combinación con las protefnas plasmáticas con aumento de su actividad.

i) Indometacina.

La aspirina inhibe la absorción gastrointestinal de la indometacina con disminución de los niveles sanguíneos de esta última.

j) Naproxeno y Fenoprofeno.

Los salicilatos disminuyen las concentraciones de estas drogas por desplazamiento de las protefnas plasmáticas.

k) Metotrexato.

Los salicilatos desplazan al metotrexato de su combinación con las protefnas plasmáticas y además disminuyen su excreción renal, por lo que aumenta la toxicidad del metotrexato.

Los salicilatos no son fármacos inocuos; sin embargo - - existen pocas ocasiones en que se presentan efectos secundarios de importancia clínica, y si se toman precauciones razonables para evitar su empleo cuando está contraindicado el -- fármaco, puede ser considerado en realidad como un analgésico muy eficaz y seguro.

Terapéutica:

Alivio del dolor.

La analgesia constituye hoy el uso primordial de estas - drogas, habiendo superado a todas las demás. Se emplean en - casos de cefalea, dismenorrea, odontalgia, dolores postparto, dolores traumáticos o posoperatorios, procesos reumáticos, ar - tritis, etc.

Algunos estudios bien controlados han demostrado que 650 mg de ácido acetilsalicílico son iguales o superiores a 60 mg. de codeína para la sedación del dolor⁽⁷⁾. Actualmente se sabe que el ácido acetilsalicílico es un analgésico muy eficaz - para la mayor parte de los trastornos dentales⁽⁷⁾.

La dosis analgésica única tradicional de ácido acetyl - salicílico para un adulto es de 650 mg, aunque en dolor muy le - ve se puede disminuir a 300 mg y para aumentar el efecto anal - gésico se puede prescribir una dosis única de 1300 mg. dosis - únicas superiores a 1300 mg no aumentan el alivio del dolor -

pero si pueden ser tóxicas⁽³⁷⁾. La dosificación diaria total no debe exceder los 3900 mg. los cuales se pueden fraccionar en dosis de 1300 mg c/8 hrs. o 650 mg c/4 hrs.

Para los niños la dosis es de 10 mg por kg de peso corporal c/4 a 6 hrs.

Antipiresis.

El tratamiento antipirético se reserva para los pacientes en los que la fiebre por sí misma puede ser deletérea y para aquellos que experimentan considerablemente alivio cuando disminuye su fiebre.

La dosis antipirética de salicilato para adultos es de 325-650 mg por vía oral c/4 hrs. Para niños es de 10 mg por kg de peso c/4 a 6 hrs.

Alivio de la inflamación.

Las propiedades antiinflamatorias de los salicilatos obtenidas con dosis altas se emplean en clínica en una gran variedad de condiciones inflamatorias que van desde la simple benigna y limitada hasta la compleja, grave y crónica.

El principal empleo del ácido acetilsalicílico en odontología es aliviar el dolor asociado con procesos patológicos; pulpitis, abscesos dentoalveolares y otros, o en procedimientos quirúrgicos, en ambas situaciones, las acciones antiinfla

matorias de el ácido acetilsalicílico pueden contribuir de modo significativo en su efecto terapéutico deseado.

También se llega a utilizar el ácido acetilsalicílico para el alivio de la articulación temporo-mandibular que puede estar afectada por una enfermedad reumática sistémica o de modo individual por un proceso inflamatorio agudo o crónico.

En medicina esta acción antiinflamatoria de los salicilatos se utiliza en las afecciones reumáticas y en especial en la fiebre reumática. La fiebre reumática aguda constituye -- una de las indicaciones importantes de los salicilatos y es -- el tratamiento preferido de esta afección. Estos fármacos están indicados cuando existe poliartritis sola y/o carditis mínima; mientras que cuando existe carditis reumática definida deben utilizarse los corticosteroides al comienzo para continuar luego con los salicilatos.

Los salicilatos poseen una acción antirreumática específica para la fiebre reumática, pues se obtienen resultados espectaculares. En esta afección, una dosis diaria total, en adultos, de 5 a 8 gr. a intervalos en cantidades de 1 gr. es generalmente suficiente; en los niños se dan 100 a 125 mg/kg. por día en dosis divididas c/4 a 6 hrs. Estas dosis se continúan durante 2 semanas y si ha desaparecido completamente el cuadro clínico se seguirá con la mitad de dichas dosis durante 6 semanas. Se prefiere utilizar ácido acetilsalicílico y-

se evita el salicilato de sodio, porque si hay pruebas de compromiso cardiaco activo puede ser aconsejable la ingesta restringida de sodio.

La mayoría de los pacientes con artritis reumatoide pueden ser controlados únicamente con el empleo de salicilatos, los cuales además de reducir notablemente la inflamación y el dolor pueden retardar el desarrollo de incapacidad. Algunos pacientes pueden requerir otro tratamiento como es el uso de otros agentes antiinflamatorios "tipo aspirina", el uso de sales de oro, hidroxiclороquina, corticosteroides, o agentes inmunosupresores.

El ácido acetilsalicílico es el fármaco antiinflamatorio preferido en muchas otras enfermedades inflamatorias, incluyendo la artritis reumatoide juvenil, la espondilitis anquilosante, y osteoartritis. Igualmente los episodios de inflamación aguda en articulaciones aisladas o tendones debidos a golpes también se tratan bien con salicilatos cuando se administran dosis adecuadas inmediatamente después de la lesión.

Otros usos.

Debido al efecto potente y duradero de dosis bajas de aspirina sobre la función plaquetaria se ha sugerido que puede ser útil en el tratamiento o profilaxia de las enfermedades asociadas a la hiperagregabilidad de las plaquetas, como la coronopatía, el infarto del miocardio, la trombosis posopera-

toria de las venas profundas y la aterosclerosis.

Algunos estudios indican que 500 mg al día de ácido acetilsalicílico reducen la incidencia de infarto agudo de miocardio y muerte en hombres con angor inestable⁽²⁾.

Preparados:

Los 2 preparados más comúnmente utilizados para los efectos sistémicos son el ácido acetilsalicílico y el salicilato de sodio.

1. Ácido Acetilsalicílico.

No hay duda que el analgésico más empleado es el ácido acetilsalicílico con el que se posee mayor experiencia como analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

Debido a su presencia habitual en el hogar algunos pacientes subestiman su verdadera eficacia, además de creerlo inocuo.

En México se encuentra disponible el ácido acetilsalicílico en diversas preparaciones que contienen desde 80 hasta 650 mg.

Para administración oral existen tabletas con y sin buffer, tabletas solubles con y sin buffer, gránulos de ácido acetilsalicílico hidrosoluble, cápsulas, grageas con capa entérica, comprimidos coacervados con microgránulos revestidos de etil celulosa.

Para administración parenteral: frasco ampula con ácido-acetilsalicílico hidrosoluble.

La absorción más rápida, después de la administración -- oral, se obtiene cuando el salicilato se disuelve en agua caliente antes de la ingestión, con tabletas solubles efervescentes, con gránulos solubles, además estos preparados producen menor irritación gástrica.

Existe poca diferencia de absorción utilizando preparaciones con alcalis o buffer a pesar de que el aumento del pH en el microambiente que rodea a las partículas desintegradas favorece su disolución, estas preparaciones se toleran mejor pero la consecuente alcalinización de la orina puede acortar la vida media plasmática de los salicilatos. Esto no ocurre con el hidróxido de aluminio.

Utilizando el ácido acetilsalicílico coacervado es más lenta la absorción, este preparado permite tomas más espaciadas, c/8-12 hrs. y da lugar a menor irritación gástrica.

Las grageas con capa entérica aunque pueden producir menor irritación su absorción es irregular.

Con las tabletas no solubles se presenta la mayor irritación. Para minimizar la irritación gástrica se recomienda se tome la medicación con alimentos sólidos.

La vía de administración es prácticamente siempre la - -

oral, la administración rectal en supositorios puede ser necesaria en lactantes o cuando es imposible la vfa oral.

La dosis depende de la afección que se trate; en los - - adultos puede ir desde 300 mg hasta máximo 2 gr c/4 o 6 hrs.- En los niños dichas dosis se calculan por kilo de peso con -- respecto a un adulto de 50 kg.

El ácido acetilsalicílico ha sido probado ampliamente - en niños y es seguro. En el caso de una embarazada, el ácido acetilsalicílico en dosis pequeñas es probablemente el analgésico más seguro. Unicamente es necesario que se suspenda antes del tiempo previsto para el parto a fin de evitar las complicaciones antes mencionadas.

Para fines odontológicos el ácido acetilsalicílico se -- considera un buen analgésico.

Recientemente se ha sintetizado el acetyl salicilato de lisina, que es la sal hidrosoluble del ácido acetilsalicílico, "aspirina soluble". El acetyl salicilato de lisina posee las mismas propiedades terapéuticas y las mismas contraindicaciones que el ácido acetilsalicílico, pero tiene la ventaja - de que se puede utilizar por vfa parenteral, lo que proporciona una rápida y eficaz analgesia hasta en dolores intensos. - También se puede utilizar por vfa oral, y por ser totalmente hidrosoluble se absorbe más rápido y evita en mayor porcentaje la irritación gástrica que otros preparados solubles de --

ácido acetilsalicílico. En México se encuentra disponible en gránulos solubles y en frasco ampula.

2. Salicilato de sodio.

El salicilato de sodio se utiliza bastante en Europa con fines antirreumáticos, siendo tan eficaz en la fiebre reumática como el ácido acetilsalicílico.

En México no se encuentran preparados de salicilato de sodio solo, únicamente combinado con antihistamínicos. Se utiliza a las mismas dosis que el ácido acetilsalicílico.

3. Diflunisal.

Es un salicilato recientemente introducido, que carece de propiedades antipiréticas. Produce menos efectos secundarios que el ácido acetilsalicílico, ya que no produce efectos auditivos, parece causar menos efectos gastrointestinales e inhibe reversiblemente la ciclooxigenasa de las plaquetas por lo que las afecta en menor grado, además en dosis terapéuticas aumenta la depuración de ácido úrico. El inconveniente es que no se tiene todavía tanta experiencia con el diflunisal como con el ácido acetilsalicílico. Tiene una vida media entre 8 y 12 hrs. por lo que tiene una acción más prolongada, pero al mismo tiempo una capacidad de acción relativamente lenta pues se necesitan 2 hrs. después de la administración oral para que alcance concentraciones óptimas.

En México se encuentra en tabletas de 500 mg. La dosis analgésica usual en adultos es de 500-850 mg c/12 hrs. Se puede utilizar una dosis inicial de 1 gr. No se recomienda utilizar más de 1.5 gr. al día.

En niños no se tiene experiencia y no se han establecido las indicaciones. En el embarazo no se debe administrar. Se ha demostrado que es eficaz para fines odontológicos, sólo que es alta la incidencia de alveolo seco asociado con su uso repetido⁽³³⁾.

4. Salicilamida.

Este salicilato a la inversa de los demás tiene efectos depresores sobre el SNC. La irritación y ulceración no se producen con la salicilamida, tampoco desciende el nivel de protrombina; esto puede llevar al uso de esta droga, sin embargo todavía no existe una amplia experiencia con la misma.

En México no se encuentra disponible la salicilamida sola. La dosis usual es de 1 gr. c/8 hrs.

Existen además otros salicilatos para uso sistémico como el benorilato, salsalato, etc., que no están indicados con fines odontológicos.

DERIVADOS DEL PARAAMINOFENOL

Introducción:

Los 2 fármacos importantes de esta clase de analgésicos, derivados de la anilina, conocidos como paraaminofenoles son la Acetofenetidina, Fenacetina, y el N-acetil-paraaminofenol, acetaminofeno o paracetamol.

La fenacetina era anteriormente un fármaco de uso común, en particular como constituyente en mezclas analgésicas, actualmente está contraindicado ya que su uso puede ocasionar - necrosis papilar renal, nefritis intersticial, carcinoma de - células renales, metahemoglobinemia y anemia hemolítica. Se ha considerado obsoleto, pues la mayor parte de la fenacetina ingerida se metaboliza a acetaminofeno.

Por el contrario, al Acetaminofén es un analgésico muy - utilizado que se ha propuesto como sustituto del ácido acetil salicílico, cuando éste está contraindicado. Como analgésico es igualmente eficaz que el ácido acetilsalicílico, con capacidad de acción y duración similares (20).

Historia:

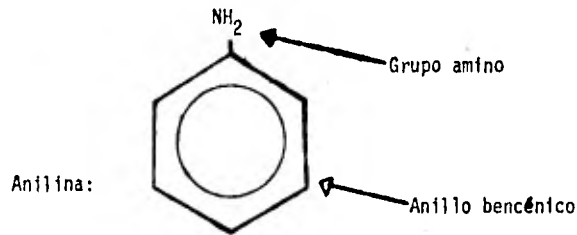
La acetanilida es el miembro original de este grupo, resultó muy tóxica y se sintetizó el paraaminofenol que fué - - igualmente tóxico; por lo que se probaron algunos de sus derivados como la fenacetina y el acetaminofeno a finales del siglo XIX.

El acetaminofén se comercializó con éxito hasta 1949, -- después de haber sido descubierto que era el principal metabo lito activo de la acetanilida y de la fenacetina.

Química:

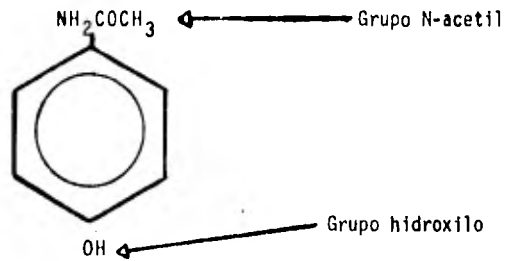
El Acetaminofén y Fenacetina son compuestos de origen -- sintético que derivan del paraaminofenol, que a su vez deriva de la anilina la cual posee propiedades analgésicas y antipi-- réticas pero es muy tóxica.

La anilina se conforma químicamente por una estructura - aminobencénica.



Los derivados de la anilina, menos tóxicos, pero que con-- serven sus propiedades farmacológicas, se consiguen introdu-- ciendo otros radicales pero preservando la estructura del ami-- nobenceno.

Estructura del Acetaminofén (derivado acetilado):



Efectos Farmacológicos:

a) Acciones analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Con respecto a la dosis, el acetaminofén es algo más potente que el ácido acetilsalicílico como antipirético, y algo menos como analgésico.

En general la mayoría de los autores consideran al acetaminofén débilmente antiinflamatorio, puede demostrarse un efecto antiinflamatorio en animales, pero con dosis mucho mayores que las requeridas para la analgesia. En contraste con esto en 1979 un estudio bien controlado indicó que el acetaminofén era eficaz para reducir la inflamación derivada de las extracciones quirúrgicas de los terceros molares impactados (20, 33).

Actualmente se considera al menos, en la mayor parte de las operaciones dentales que el acetaminofeno es tan eficaz probablemente como el ácido acetilsalicílico en el control de la infla

mación traumática y el dolor⁽²⁰⁾.

b) Otros efectos. Las dosis terapéuticas de acetaminofén no tienen efectos en los sistemas cardiovascular y respiratorio. No hay cambios ácido-base, no produce irritación gástrica, erosión o hemorragia; tiene un efecto débil sobre las plaquetas y ninguno sobre el tiempo de sangrado o la excreción de ácido úrico, no tiene efecto renal alguno.

El acetaminofén puede provocar la transformación de la hemoglobina en metahemoglobina, también es capaz de provocar anemia hemolítica.

Aún en casos de sobredosis la mayor parte de los sistemas permanecen inafectados, siendo el hígado el principal blanco de toxicidad.

Mecanismo de acción:

Su mecanismo de acción no se conoce con certeza. Existen evidencias de que inhibe en forma mínima la biosíntesis de prostaglandinas en el SNC y un poco menos en la periferia. Esto puede explicar en parte que dichas drogas posean propiedades antipiréticas (acción central), analgésicas potentes (acción central y periférica) y antiinflamatorias débiles (tisular).

Farmacocinética:

El acetaminofén es una base débil por lo que se absorbe algo en el estómago y muy rápidamente en el intestino delgado después de la administración por vía oral; por vía rectal la absorción es muy variable.

Una vez absorbido pasa a la sangre, la concentración plasmática llega al máximo en 30 a 60 minutos; su combinación con las proteínas plasmáticas es mínima, rara vez es superior a 40%. El fármaco se distribuye en casi todos los líquidos corporales de manera bastante uniforme y atraviesa la placenta. Su vida media es de 2 horas aproximadamente. Tiene una rápida biotransformación que ocurre en el hígado mediante reacciones de síntesis o conjugación y sólo en mínima parte por oxidación. En caso de disminuir la conjugación, las oxidaciones pueden aumentar dando lugar a metabolitos tóxicos. Se forman glucuronidos por conjugación principalmente, aunque existen otros metabolitos en pequeña cantidad, que incluyen un conjugado con sulfúrico y varios metabolitos hidroxilados.

Una pequeña porción de acetaminofén se transforma en paraaminofenol, que es la sustancia responsable de la producción de metahemoglobinemia. El paraaminofenol se transforma en quinonimia, entre estas 2 sustancias se forma un sistema de oxidorreducción del cual proviene el oxígeno que oxida la hemoglobina para formar metahemoglobina.

La vía de eliminación es por los riñones mediante filtración glomerular y secreción proximal activa (proceso específico para bases orgánicas). No existe competencia con ácidos orgánicos como el úrico y el acetil salicílico. La eliminación se alarga en pacientes con enfermedad hepática.

Efectos Secundarios e Intoxicación:

A dosis terapéuticas el acetaminofén no produce ninguno de los efectos secundarios asociados con el empleo del ácido acetilsalicílico. Las dosis terapéuticas son generalmente -- bien toleradas, hay ocasionalmente erupciones cutáneas urticarias u otras reacciones alérgicas, y a diferencia de la fenacetina rara vez produce metahemoglobinemia o discrasias sanguíneas.

Puede ser prescrito con seguridad a niños exceptuando -- los muy pequeños, a ancianos y a pacientes con problemas médicos.

El más serio problema relacionado con el acetaminofén es la hepatotoxicidad que puede llegar a necrosis hepática después de sobredosis. La gravedad de esta toxicidad está relacionada con la dosis ingerida; cuando existe sobredosis, uno de los metabolitos del acetaminofén, probablemente N-acetil--para-benzoquinona el cual es usualmente reducido y eliminado por el glutatión, se acumula y se vuelven las células del hígado incapaces de sintetizar proteína. El daño agudo del hígado

gado puede ocurrir después de una dosis única de 10-15 gr.; - una dosis de 25 gr. es a menudo fatal.

Los síntomas iniciales de intoxicación son náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal; estos síntomas no reflejan la gravedad del problema. Al cabo de 2-6 días se manifiestan -- los trastornos hepáticos y renales como son ictericia, dolor hepático, orina oscura, oliguria, tiempo de protrombina prolongado, problemas dermatológicos e hiperpigmentación.

Para tratar la sobredosificación debe limitarse la absorción por medio de inducción del vómito, lavado gástrico y administración de carbón activado; este tratamiento es benéfico si se instituye en las 4 horas posteriores a la ingesta. El tratamiento con agentes que contengan sulfidrilos como N-acetilcisteína (precursor de glutatión) o metionina limita la toxicidad de los metabolitos al aumentar el glutatión disponible y es de utilidad si se administra dentro de las 10 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis.

En casos no letales las lesiones hepáticas son reversibles en un período de semanas o meses.

Con sobredosis de acetaminofén también se ha observado - insuficiencia renal aguda y necrosis tubulorenal.

Usos Terapéuticos:

El acetaminofén es un sustituto apropiado de el ácido --

acetilsalicílico para sus usos analgésicos o antipiréticos en los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico está contraindicado por úlcera gastroduodenal, gota, interacciones medicamentosas y por la prolongación del tiempo de sangrado causado por este fármaco.

Por ser hidrosoluble puede emplearse cómodamente en los niños.

Para fines odontológicos se ha comparado la eficacia del acetaminofén con la del ácido acetilsalicílico estableciéndose la igualdad de los dos fármacos⁽⁷⁾.

La dosis oral o rectal convencional en adultos es de - - 500 mg c/8 horas. Las dosis límites son 300 mg y 1 gr c/6 hrs. ó 650 mg c/4 hrs. La dosis diaria total no debe exceder de los 4 grs. Se ha visto por estudios recientes que el efecto meseta del acetaminofén está por arriba de los 1000 mg por lo que algunos médicos recomiendan el empleo de 1000 mg en lugar de las dosis acostumbradas^(7,20). En niños la dosis es de -- 10-15 mg por kg. de peso.

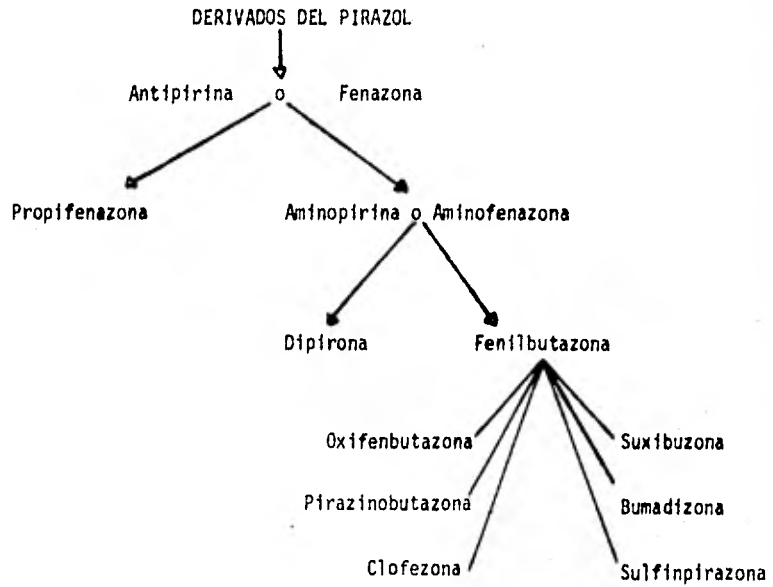
No debe administrarse por más de 10 días. No está indicado en niños pequeños excepto por consejo médico.

En México se encuentra disponible en una gran variedad de nombres comerciales. Existen diversos preparados que incluyen: tabletas de 300 y 500 mg. tabletas masticables de - -

80 mg, cápsulas de 300 mg. supositorios de 250, 300 y 500 mg. gotas y jarabes.

DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA

Las pirazolonas son compuestos de origen sintético que derivan del pirazol.



Existe además un compuesto nuevo, análogo de las pirazolonas: La Apazona.

Todos estos fármacos no tiene utilidad en la práctica -- dental, sin embargo mencionaremos brevemente sus caracterfsti cas debido a que se prescriben con fines odontológicos sin to mar en cuenta que están contraindicados para este fin.

FENILBUTAZONA:

Propiedades Farmacológicas:

Efectivo agente antiinflamatorio pero su seria toxicidad limita su uso. Su efecto antipirético se ha estudiado poco en el hombre.

La fenilbutazona alivia el dolor, en especial de origen reumático; para el dolor de origen no reumático su eficacia - analgésica es inferior a la de los salicilatos.

Por su toxicidad no se utiliza rutinariamente ni como -- analgésico, ni como antipirético.

Esta droga y demás pirazolonas son irritantes gástricos. La fenilbutazona tiene efecto sobre el sistema hematopoyético y puede causar agranulocitosis al igual que la aminopirina pe ro en menor grado, se acepta que esto se debe a una reacción - de naturaleza inmunológica.

En dosis altas, 600 mg por día tiene un ligero efecto -- uricosúrico; por el contrario bajas concentraciones inhiben - la secreción tubular de ácido úrico.

También causa una significativa retención de cloruro de sodio y agua por lo que puede producir edema, el volumen plas

mático puede aumentar hasta 50% produciendo descompensación-cardíaca y edema pulmonar agudo.

Pueden producirse ocasionalmente bocio y mixedema ya que la fenilbutazona reduce la captación de yodo por la glándula-tiroides.

El mecanismo de acción es el mismo que para los salicila-tos, teniendo también un efecto inhibitorio sobre las prosta-glandinas.

Farmacocinética:

La Fenilbutazona es un ácido débil y se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal y del recto. Tam-bién se absorbe adecuadamente por vfa parenteral aunque más -lentamente.

La concentración plasmática máxima se alcanza en 2 horas; su vida media es muy larga aproximadamente de 72 hrs., debido a que la droga se liga con las protefmas plasmáticas en un --96%. Se distribuye ampliamente en el organismo, incluso pene-tra en los espacios sinoviales y alcanza altas concentracio--nes las cuales pueden persistir en las articulaciones hasta -por 3 semanas después de suspender el tratamiento.

La fenilbutazona se metaboliza a nivel hepático por glu-curonidación e hidroxilación; y se excreta por la orina prin-cipalmente. La fenilbutazona se transforma con lentitud en -

el hígado o oxifenbutazona, un metabolito activo que también se liga en gran parte a las proteínas y se acumula significativamente durante la administración crónica y contribuye a -- los efectos farmacológicos y tóxicos. Este metabolito se excreta como glucurónido.

Efectos Secundarios:

El empleo de la Fenilbutazona en clínica está asociado - con una elevada incidencia de efectos adversos presentándose hasta en un 45%.

Los efectos indeseables incluyen:

- a) Trastornos gastrointestinales manifestados por estomatitis ulcerosa, náuseas, vómitos, diarrea y producción o reactivación de úlceras gastroduodenales con hemorragia.
- b) Edemas que se producen por retención de sodio y agua y pueden producir insuficiencia cardíaca.
- c) Erupciones cutáneas de origen alérgico.
- d) Hepatitis con ictericia y nefritis.
- e) Trastornos nerviosos como vértigos, alteraciones visuales y excitación.
- f) Trastornos sanguíneos como anemia aplástica y hemolif

tica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, leucemia y depresión de la médula ósea. Han ocurrido numerosas muertes principalmente por anemia aplásica y agranulocitosis.

Interacciones Medicamentosas:

Debido a su alto grado de unión a las proteínas debe tomarse en cuenta la posibilidad de una interacción, pues la fenilbutazona desplaza rápidamente a algunos fármacos ya combinados como son: fenitoína, anticoagulantes, como la warfarina, hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas y sulfas. Esta interacción produce un aumento de los efectos farmacológicos y tóxicos del fármaco desplazado.

Contraindicaciones:

Se contraíndica en gastritis, historia de úlcera péptica o gastroduodenal, daño hepático o renal, presencia de edemas, insuficiencia cardíaca, hipertensión, afecciones hemáticas, enfermedad tiroidea y alergia al fármaco.

Usos Terapéuticos, dosis y preparados:

La fenilbutazona se considera menos útil que el ácido -- acetilsalicílico en el tratamiento de la artritis reumatoide pero más efectiva en espondilitis anquilosante. Es muy útil en exacerbaciones agudas de la gota. También se utiliza en la osteoartritis, en otras artropatías y en la tromboflebitis

superficial aguda.

De cualquier modo la fenilbutazona debe emplearse sólo - cuando otras drogas han fracasado y en tratamientos breves pa ra exacerbaciones agudas.

Por su toxicidad no se emplea como analgésico ni como an tipirético; y no posee ninguna indicación para su uso en odon tología.

No se recomienda utilizarse en menores de 12 años, ni en ancianos; no debe utilizarse por más de una semana, ni admi-- nistrarse más de 600 mg al día. Se aconseja el análisis pe-- riódico de sangre en los pacientes sometidos a tratamiento -- con fenilbutazona.

La dosis usual por vfa bucal es de 200 mg c/8 hrs.; y -- las dosis límites son 100 y 300 mg c/8 hrs.

En México se encuentra disponible en grageas de 50 y 200 mg., en supositorios de 250 mg y en ampolletas con 600 mg.

OXIFENBUTAZONA:

Es un análogo de la fenilbutazona y uno de sus metaboli-- tos activos. La oxifenbutazona se dice que causa algo menos-- de irritación gástrica pero tiene el mismo espectro de activi-- dad, los mismos usos terapéuticos, interacciones, indicacio-- nes y contraindicaciones que la fenilbutazona. Las dosis son

las mismas que para la fenilbutazona, y se encuentra disponible en grageas de 100 mg.

DERIVADOS DE LA FENILBUTAZONA:

La pirazinobutazona, clofezona, suxibuzona y bumadizona, derivados menos importantes de la fenilbutazona, poseen su misma actividad farmacológica y son aparentemente menos tóxicos, sin embargo son drogas con las que se tiene menos experiencia.

ANTIPIRINA, AMINOPIRINA Y PROPIFENAZONA:

La antipirina y la aminopirina se introdujeron en clínica a finales del siglo XIX como antipiréticos y posteriormente se utilizaron mucho como analgésicos y antiinflamatorios; en la actualidad prácticamente se han dejado de utilizar debido a su potencial efecto sobre la médula ósea que puede causar agranulocitosis mortal. La propifenazona como derivado de la antipirina tiene los mismos problemas.

La agranulocitosis es más frecuente en la aminopirina y en su derivado la dipirona, que en la antipirina y la propifenazona. Esta reacción se debe a un mecanismo alérgico, que se caracteriza por la aparición en el plasma de anticuerpos en contra de los granulocitos. Se han observado casos en los que en lugar de causar agranulocitosis patente, cada administración de aminopirina o dipirona produce descenso repentino-

del número total de leucocitos, acompañado de calosfrfo intenso, fiebre en agujas, cefalalgia, mialgia y artralgia, el ata que cesa en unas horas.

En México a pesar de su toxicidad, la antipirina, aminopirina y propifenazona se siguen utilizando en mezclas analgésicas, aún a sabiendas de que existen mejores opciones con -- otros fármacos que poseen iguales resultados terapéuticos.

DIPIRONA:

La dipirona derivado de la aminopirina tiene propiedades farmacológicas y tóxicas semejantes, incluyendo la de causar agranulocitosis y descenso repentino de los leucocitos; sólo difiere en que es más soluble y tiene la ventaja de que se -- presenta para administración parenteral.

Como las demás pirazonas tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias semejantes a los salicilatos.

Al igual que las 3 pirazonas anteriores es una base débil, se conjuga en menor grado con proteínas plasmáticas y no es uricosúrico.

Debido a su toxicidad, en los textos no se señala otra indicación que no sea, para algunos casos de fiebre que no ce de fácilmente, como en la enfermedad de Hodgkin, en los que -- han fracasado el uso de otras drogas menos tóxicas.

La Dipirona fué suspendida en los E.U. y algunos paises-europeos. En nuestro país, aparentemente, no existen datos - que indiquen la ocurrencia de los efectos tóxicos antes mencionados, por lo que se sigue utilizando en medicina y odontología aún sin existir indicación precisa para prescribirla -- por haber otros medicamentos de elección⁽¹⁰⁾.

La dosis usual en adultos es de 500 mg c/8 hrs. y las dosis límites son 300 mg y 1 gr c/4 hrs. En niños la dosis - usual es de 30 mg/kg de peso al día.

La dipirona existe en México en diversos preparados como son: tabletas (500 y 300 mg), gotas, jarabes, supositorios - (250, 300, 400, 500 y 1000 mg) y ampollitas (1, 2 y 2.5 gr.).

SULFINPIRAZONA:

Es un análogo de las pirazolonas, carece de las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de la fenilbutazona; es - un potente agente uricosúrico.

APAZONA:

Es un agente nuevo pirazolónico, con un espectro de actividad muy similar a la fenilbutazona, aunque mucho menos tóxico. Se necesita más tiempo para establecer con precisión sus indicaciones y contraindicaciones.

DERIVADOS DEL ACIDO ANTRANILICO: FENAMATOS

Los fenamatos son un grupo de fármacos del tipo ácido -- acetilsalicílico, de origen sintético que derivan del ácido - N-fenil-antranílico, el grupo incluye principalmente a los -- ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico y floctafenina. El ácido niflúmico y el tolfenámico son menos importantes.

La actividad de los fenamatos fué descubierta en la década de 1950, desde entonces no han logrado amplia aceptación - clínica por sus efectos secundarios frecuentes como la diarrea que puede ser muy severa.

Acción farmacológica:

El ácido mefenámico, meclofenámico flufenámico y floctafenina poseen actividades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas similares a las de los salicilatos. De los fenamatos el ácido flufenámico es el de mayor potencia antiinflamatoria, y la floctafenina es el fármaco de mayor potencia -- analgésica siguiéndole el ácido mefenámico. Contrastando con su potencia analgésica, la floctafenina tiene mínima actividad antipirética y antiinflamatoria.

Estos fármacos, al igual que todas las drogas tipo ácido acetilsalicílico, alivian especialmente el dolor de estructuras somáticas.

Respecto a su mecanismo de acción, los fenamatos parecen deber estas propiedades a su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa. En algunos estudios el ácido mefenámico ha sido el único fenamato que ha mostrado acción analgésica central además de periférica. A diferencia de las otras drogas tipo ácido acetilsalicílico, algunos fenamatos, especialmente el ácido mefenámico parecen antagonizar ciertos efectos de las prostaglandinas bloqueando la acción de éstas en los sitios receptores.

Los fenamatos poseen una discreta acción depresora central, y pueden comportarse como irritantes gástricos provocando náuseas y vómitos, pero en forma menos intensa que con el ácido acetilsalicílico y fenilbutazona.

Farmacocinética:

Los fenamatos se absorben bien del tracto digestivo y -- por vías parenterales.

El ácido mefenámico alcanza una concentración plasmática máxima a las 2 horas después de su ingestión; y su vida media es de alrededor de 2-4 horas. Para el ácido meclofenámico dichos valores son 1 hora y 2-4 horas; para el ácido flufenámico son 6 y 9 horas; y para la floctafenina el nivel máximo es a la hora y la vida media es de unas 2 horas.

Los fenamatos son metabolizados en el hígado; de 10-36%

de los metabolitos se excretan en las heces y lo restante se excreta en la orina.

Efectos Secundarios:

Debido a su alto grado de excreción por heces, los fenamatos provocan una alta incidencia (25%) de trastornos gastrointestinales como son, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, - flatulencia y diarrea que puede llegar a ser severa; también se han llegado a presentar úlceras.

Pueden ocasionarse trastornos nerviosos como mareos, somnolencia, visión borrosa y cefalea.

Se ha presentado disuria, anomalías de la función hepática o renal y erupciones cutáneas.

Se ha observado también en casos aislados anemia hemolítica de tipo autoinmune y otras discrasias sanguíneas.

Los fenamatos desplazan a los fármacos anticoagulantes - combinados. No se deben utilizar estos fármacos en pacientes afectados de úlcera, en casos de diarrea o en pacientes que - están tomando anticoagulantes.

Usos Terapéuticos:

A pesar de que algunos investigadores han defendido el uso del ácido mefenámico y la floctafenina para el control -- del dolor en Odontología, últimamente se tiene la convicción-

de que los riesgos inherentes asociados al empleo de los fenamatos están por encima de cualquiera de sus ventajas, por lo que están contraindicados para fines odontológicos.

Los fenamatos se han utilizado para aliviar el dolor en los estados reumáticos, en problemas musculoesqueléticos y de tejidos blandos y en la dismenorrea; pero igualmente se ha concluido que no parecen ofrecer ventajas con respecto a otros agentes analgésicos a no ser en algunos casos de dismenorreas graves.

Los ácidos mefenámico, meclofenámico y flufenámico pueden tener valor en algunos casos de artritis reumatoidea y osteoartritis que no responden a otras drogas.

Los fenamatos no deben administrarse más de 7 días, ni en menores de 14 años, ni en mujeres embarazadas.

Dosis y Preparados:

En México el ácido mefenámico se encuentra disponible en tabletas de 250 y 500 mg y la dosis usual es de 250 ó 500 mg c/6 u 8 hrs. El ácido meclofenámico viene en cápsulas de 100 mg y su dosis usual es de 100 mg c/6 u 8 hrs.; se recomienda no excederse de los 400 mg al día. La floctafenina se expende en comprimidos de 200 mg. la dosis es de 200 mg c/6 horas.

En México no se encuentran preparados de los ácidos flu-

fenámico, niflúmico y tolfenámico.

DERIVADOS DEL ACIDO ARILACETICO

Este grupo de antiinflamatorios sintéticos comprende a la indometacina, sulindaco, diclofenaco y alclofenaco, sólo se utilizan por sus propiedades antiinflamatorias ya que debido a su seria toxicidad nunca deben utilizarse como analgésicos o antipiréticos simples. Están constituidos por un grupo arílico unido al ácido acético.

Propiedades Farmacológicas:

Sus acciones antipirética (central), analgésica (central y periférica) y antiinflamatoria (tisular) son semejantes a las de los salicilatos. Alivian el dolor de estructuras somáticas especialmente en procesos reumáticos; se observa su acción antiinflamatoria principalmente en el reumatismo crónico como lo es la Artritis Reumatoidea.

Como antipirético, analgésico y antiinflamatorio, la indometacina es el fármaco más potente con respecto a la dosis. Aunque respecto a su acción antiinflamatoria, la indometacina es más potente que el ácido acetilsalicílico, las dosis toleradas por los pacientes con artritis reumatoidea no producen generalmente efectos superiores a los del salicilato. El sulindaco tiene menos de la mitad de la potencia que la indometacina. Una acción importante de la indometacina y el sulindaco consiste en

la supresión rápida del proceso inflamatorio en el ataque agudo de gota.

Estos fármacos son inhibidores potentes de la ciclooxigenasa y éste es su mecanismo de acción.

Estos fármacos poseen además una discreta acción depresora central evidenciada por mareos y somnolencia que aparecen algunas veces. Con dosis convencionales no producen ninguna molestia importante en las funciones cardiovasculares, a excepción de que la indometacina y a veces el diclofenaco son capaces de provocar una vasoconstricción intracraneana seguida de vasodilatación reactiva lo que ocasiona cefaleas.

Pueden actuar como drogas irritantes gástricas.

La indometacina y el sulindaco inhiben la agregación plaquetaria, prolongando el tiempo de sangrado.

La Indometacina prolonga el tiempo del embarazo.

Farmacocinética:

Los derivados del ácido arilacético se absorben bien en el estómago y principalmente en el intestino, también se absorben por vía rectal. Se combinan con las proteínas plasmáticas en un 93 a 99%. Sufren biotransformación en el hígado y se excretan en la orina y en la bilis pues existe circulación enterohepática.

Efectos Secundarios:

Las reacciones adversas son muy frecuentes especialmente con la indometacina pudiendo llegar al 47% de los casos y son menos frecuentes con el sulindaco, aunque también son comunes⁽⁶⁾. Estas reacciones incluyen:

a) Trastornos gastrointestinales. Como dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea; también se presenta úlcera especialmente con la indometacina; se ha llegado a presentar hepatitis o ictericia con la indometacina.

b) Efectos sobre el SNC. Se manifiestan por somnolencia, mareos, nerviosismo, y con la indometacina confusión mental, alucinaciones y visión borrosa dependiendo de la dosis y tiempo de administración. También se pueden presentar convulsiones, tinnitus, ototoxicidad y perturbaciones conductuales.

Con la indometacina y el diclofenaco es muy común la cefalea matutina a nivel frontal.

c) Fenómenos alérgicos. Como erupciones cutáneas y edema angioneurótico.

d) Reacciones hematopoyéticas. Se producen especialmente con la indometacina, son poco frecuentes e incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica y hemolítica.

Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas:

Se han establecido especialmente para la indometacina -- que es la droga mejor estudiada. No se deben utilizar en pacientes afectados de úlcera gastrointestinal, en casos de diarrea, en pacientes con alteraciones de la coagulación, con -- trastornos psiquiátricos, epilepsia, parkinsonismo, y en pacientes que requieran coordinación motora y alerta. Están -- contraindicados estos fármacos en pacientes embarazadas, en -- la lactancia, en niños menores de 10 años y en ancianos.

La concentración plasmática de indometacina aumenta por la menor secreción tubular con la administración de probenecid y disminuye con la administración de ácido acetilsalicílico.

La indometacina antagoniza los efectos de la furosemida y las tiazidas. La indometacina no conviene emplearla junto con anticoagulantes por el peligro de úlcera péptica y hemorragia consecutiva; la administración de corticosteroides junto con indometacina lleva a una mayor incidencia de la aparición de una úlcera.

Usos Terapéuticos:

No se justifica el empleo de los derivados del ácido arilacético como analgésicos y antipiréticos generales, pero la indometacina ha resultado útil en la enfermedad de Hodgkin -- cuando la fiebre no cede a otros agentes. El empleo de estos fármacos se reserva para aquellos casos de artritis reumatoi-

de, osteoartritis y espondilitis anquilosante en los cuales - los salicilatos son ineficaces o no son tolerados.

La indometacina y el sulindaco también se han utilizado con éxito en bursitis, tendinitis y en la gota aguda.

La indometacina se ha utilizado para evitar el parto pre maturo.

Preparados y dosis:

Se recomienda que estos fármacos se tomen inmediatamente después de las comidas.

La indometacina se encuentra en México en cápsulas de 25, 50, 60 y 75 mg. La dosis inicial es de 25 mg c/8 hrs. 6 c/12; y puede aumentarse con incrementos semanales de 25 mg. hasta llegar a 100 ó 200 mg.

El Sulindaco se encuentra en tabletas de 200 mg; la dosis usual es de 150 a 200 mg 2 veces por día. La dosis máxima es de 400 mg.

El Diclofenaco existe en grageas de 25 y 50 mg, en su positorios de 12.5, 25 y 100 mg y en ampollitas de 75 mg. La dosis usual es de 25 mg 3 veces por día; y la dosis máxima es de 150 mg al día.

El alclofenaco no se encuentra disponible en México; su dosis usual es de 500 mg c/8 hrs.

DERIVADOS DEL ACIDO PROPIONICO

Los derivados del ácido propiónico son un grupo relativamente nuevo de fármacos tipo aspirina que se muestran promisorios como agentes efectivos ya que al parecer son más eficaces que el ácido acetil salicílico sin producir un incremento en la incidencia o gravedad de los efectos secundarios. Este grupo de fármacos es numeroso e incluye: Ibuprofeno, Naproxeno, Fenopropeno, Ketoprofeno, Indoprofeno, Fenbufeno, Flurbiprofeno y Suprofeno.

Efectos Farmacológicos:

Los derivados del ácido propiónico tienen una útil actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética; su espectro de actividad es similar al ácido acetilsalicílico. Estos fármacos se introdujeron sólo para su uso como antiinflamatorios, sin embargo algunos de ellos ya han sido aprobados también como analgésicos y probablemente los restantes también se aprueben para este uso.

Son efectivos inhibidores de la enzima ciclooxigenasa. - Principalmente el Naproxeno posee un efecto inhibitor sobre la migración de leucocitos. Estos fármacos también inhiben la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangrado. - Pueden actuar como drogas irritantes gástricas y poseen una discreta acción depresora central evidenciada por mareos y somnolencia que aparecen algunas veces.

Farmacocinética:

Los derivados del ácido propiónico se absorben eficaz y rápidamente por vía oral, la presencia de alimento en el estómago o de antiácidos que contengan aluminio o magnesio puede interferir en la rapidez de absorción. A diferencia el Fenoprofeno se absorbe rápida pero incompletamente (85%).

La absorción del naproxeno se puede acelerar con bicarbonato de sodio. Por vía rectal la absorción también es eficaz aunque más lenta.

Después de su absorción pasan a la sangre y así se tiene que para la mayoría de estas drogas la concentración máxima se obtiene en 1-2 hrs. y la vida media es de 2-3 hrs.; a diferencia del naproxeno que llega a su máxima concentración en 2 a 4 hrs. (o menos si se trata de naproxeno sódico), y tiene una vida media de 14 horas.

Se unen casi totalmente(99%) a la albúmina plasmática. Atraviesan la barrera placentaria. Se metabolizan en el hígado y son excretados predominantemente en la orina en metabolitos o en sus conjugados.

Efectos Secundarios:

Se menciona que los derivados del ácido propiónico pueden ser mejor tolerados que el ácido acetilsalicílico. Los efectos secundarios más frecuentes son los desórdenes gastro-

intestinales que se caracterizan por náusea y vómito, dolor epigástrico, sensación de plenitud, estreñimiento o diarrea.- La mayoría de los estudios reportan que los derivados del ácido propiónico producen menos frecuentemente y menos severamente irritación gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico (2,19,20), sin embargo como también se han asociado a úlceras gástricas, deben observarse las mismas precauciones. Puede ocurrir retención de líquidos y edema, alteración de la función renal y se han reportado algunos casos de ictericia.

En un pequeño porcentaje de casos ocurren efectos en el SNC manifiestos por vértigo, somnolencia, ligero dolor de cabeza, visión borrosa, tinnitus y confusión mental.

Los pacientes que presentan trastornos oculares con el ibuprofeno deben suspender el tratamiento.

Con el uso de Naproxén también se ha observado sudoración, fatiga, depresión y ototoxicidad.

Otros efectos incluyen trombocitopenia, agranulocitosis, erupciones cutáneas, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad.

Tienen un efecto similar al del ácido acetilsalicílico sobre las plaquetas, pero en menor grado.

Los pacientes incompatibles al ácido acetilsalicílico lo son en un alto porcentaje a estos fármacos.

La habilidad de los derivados del ácido propiónico paralizarse a las albúminas plasmáticas sugiere que estos fármacos interactúan con otras drogas unidas a las proteínas. Sin embargo no se ha reportado que alteren los efectos de los hipoglucemiantes o de los anticoagulantes como la warfarina, pero de todas maneras se debe tomar en cuenta que la warfarina también altera la función de las plaquetas y puede causar lesiones gastrointestinales. Pudieran desplazar a las hidantoinas.

Puede esperarse que reduzcan los efectos diuréticos de la furosemina y los antihipertensivos de agentes como tiazidas, betabloqueadores, prazosin y captopril. La administración simultánea de ácido acetilsalicílico y naproxeno, desplaza al naproxeno de la albúmina y aumenta su índice de depuración.

Deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, con insuficiencia cardíaca, con insuficiencia renal o hepática. Su seguridad en pacientes embarazadas no ha sido bien establecida por lo que no se recomiendan en estas pacientes, ni en las que amamantan a sus hijos, tampoco se recomienda en niños pequeños.

Usos Terapéuticos:

Los derivados del ácido propiónico son medicamentos alternativos, útiles en el tratamiento sintomático de la Artri-

tis Reumatoidea, la Osteoartritis, la Espondilitis Anquilosante y la Artritis Gotosa aguda, enfermedades en las cuales han demostrado proporcionar un alivio de los signos y síntomas -- comparable al del ácido acetilsalicílico. Los estudios indican que estos fármacos pueden ser tan efectivos como el ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil, sin embargo todavía no se establece bien su seguridad en niños⁽²⁾.

También se emplean como analgésicos, se utilizan en el alivio del dolor ocasionado por lesiones de tejidos blandos -- por el parto y por cirugía ortopédica, dental y oftálmica. Se ha establecido que el ibuprofeno y el naproxeno son más efectivos que para aliviar el dolor de la dismenorrea.

Como los derivados del ácido propiónico en contraste con el ácido acetilsalicílico no afectan las concentraciones de ácido úrico en el plasma, se considera que estos fármacos pueden emplearse como analgésicos en pacientes con gota.

Para su uso en Odontología los derivados del ácido propiónico proporcionan una mejor alternativa para el alivio del dolor en los casos en que los salicilatos, el acetaminofén, o analgésicos narcóticos son inadecuados o contraindicados. Es importante considerar su costo más elevado en comparación con el de el ácido acetilsalicílico o del acetaminofén.

Es difícil encontrar datos que sirvan de base para ele--

gir entre los miembros de este grupo, sin embargo, en estudios en los que se comparó el Naproxeno, Ibuprofeno y Fenoprofeno, el Naproxeno resultó ser el mejor tolerado respecto a los efectos secundarios y el fármaco que prefirieron los pacientes en términos de analgesia⁽²⁾.

Preparados y Dosis:

Ibuprofeno: La dosis usual del ibuprofeno en caso de dolor es de 400 mg c/6 hrs, se pueden alejar las tomas c/8 hrs, si es necesario se puede ingerir 400 mg c/4 hrs. Se ha mencionado que posiblemente el ibuprofeno tenga un efecto analgésico meseta a los 400 mg. Para los casos de artritis y osteoartritis la dosis diaria habitual es de 1200 ó 1600 mg. El ibuprofeno se encuentra disponible en México en grageas de 400 y 600 mg.

Naproxeno: En caso de dolor la dosis mínima es de 250 mg c/12 hrs. y la máxima de 500 mg c/12 hrs. Puede tomarse también una dosis inicial de 500 mg seguida de 250 mg c/6-8 hrs. En artritis, osteoartritis y espondilitis la dosis usual es de 250-375 mg c/12 hrs. Si es necesario puede asociarse a antibióticos y a corticosteroides. En México se comercializa el naproxén en tabletas de 250 y 500 mg y supositorios de 500 mg., el naproxén sódico en tabletas con 275 mg de la sal (que equivale a 250 mg de naproxeno), en cápsulas de 100 mg y en supositorio de 50 mg. El naproxén sódico tiene -

la ventaja de una absorción más rápida y la desventaja para algunos pacientes de contener sodio.

Ketoprofeno: Su dosis usual es de 50 mg c/6 u 8 hrs, se puede aumentar a 100 mg c/8 hrs. en caso de dolor e inflamación graves. Puede asociarse a antibióticos y a corticosteroides. En México existe en cápsulas de 50 mg, grageas de 100 mg y supositorios de 100 mg.

El Fenoprofeno, Indoprofeno y Flurbiprofeno no se encuentran disponibles en México. El fenbufeno y Suprofeno sí se encuentran disponibles aunque se tiene menos experiencia con ellos.

DERIVADOS PIRROLICOS

La Tolmetina se introdujo en E.U. en 1976, contiene un núcleo pirrólico y aunque posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, sólo se ha aprobado para usarse en enfermedades articulares. No tiene ninguna utilidad en Odontología.

El Zomepirac es un derivado pirrólico similar en la estructura química a la Tolmetina, esta droga tiene una actividad analgésica más notable que su efecto antiinflamatorio. Fue comercializada en E.U. en 1980 como analgésico, pero fue retirada por informes de severas reacciones anafilactoideas.

Propiedades Farmacológicas:

La Tolmetina es inhibidora de la enzima ciclooxigenasa.- Como antiinflamatorio es más potente que el ácido acetilsalicílico y menos que la indometacina. Causa erosiones gástricas y prolonga el tiempo de sangrado.

Farmacocinética:

Se absorbe rápidamente por vía oral lográndose las máximas concentraciones entre 20 y 60 minutos. La vida media es de 1 ó 2 hrs. Se liga en un 99% a las proteínas plasmáticas. Se elimina en la orina principalmente, en metabolitos y sus -- conjugados.

Efectos Secundarios:

Del 25 al 40% de los pacientes sufren efectos secundarios. Los más comunes son los gastrointestinales y los menos comunes son los del SNC. También se han observado reacciones alérgicas y reacciones anafilactoideas semejantes a las que ocasiona el zomepirac.

Al igual que los derivados del ácido propiónico no interfiere con el tratamiento concomitante con warfarina o hipoglucemiantes orales.

Usos Terapéuticos, Dosis y Preparados:

Se utiliza la tolmetina, sólo como medicamento alternati

vo en osteoartritis, artritis reumatoidea y espondilitis. La dosis usual es de 400 mg c/8 hrs. Se encuentra disponible en México en cápsulas de 400 mg.

PIROXICAM

El Piroxicam es un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético recientemente introducido en clínica. Es igualmente tolerado que los derivados del ácido propiónico, además posee la ventaja de que puede ser administrado una sola vez - al día.

Propiedades Farmacológicas:

Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, y al igual que todas las drogas tipo ácido acetil-salicílico inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, es irritante gástrico y prolonga el tiempo de sangrado⁽²⁾.

Farmacocinética:

Se absorbe totalmente por vía oral y llega a su máxima - concentración plasmática entre 2 y 4 hrs. Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas, su vida media es de aproximadamente 45 hrs. y se excreta principalmente en orina y heces en un metabolito y su conjugado.

Efectos Secundarios:

La incidencia de efectos adversos ha variado del 11 al -

46%⁽²⁾; las reacciones gastrointestinales son las más comunes.- Los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico pueden serlo también al piroxicam.

Usos Terapéuticos:

En general sólo se indica para problemas articulares, -- principalmente Artritis Reumatoidea y Osteoartritis. También se ha usado en espondilitis anquilosante, gota aguda y trastornos musculoesqueléticos agudos. Hasta ahora no tiene indicación precisa como analgésico, por lo que no se utiliza en - Odontología.

Preparados y Dosis:

La dosis diaria usual es de 20 mg los cuales pueden dividirse en 2 tomas de 10 mg c/12 hrs. Se encuentra disponible- en tabletas y cápsulas con 10 y 20 mg y en grageas con capa - entérica y supositorios con 20 mg.

Después de haber mencionado las caracterfsticas de todos los AAANE o antiinflamatorios no esteroides, nos ocuparemos - por último de las enzimas antiinflamatorias y de los antiin-
flamatorios esteroides.

ENZIMAS ANTIINFLAMATORIAS:**ENZIMAS PROTEOLITICAS**

Las enzimas proteolíticas son sustancias que se emplean como antiinflamatorios a pesar de que su acción está aún discutida. Las enzimas antiinflamatorias principales son las siguientes, las cuales pueden ser de origen animal, vegetal o bacteriano:

1. Origen animal:

- Tripsina: Proviene del páncreas.
- Quimotripsina: Proviene del páncreas.
- Elastasa: Enzima pancreática.

2. Origen vegetal:

- Bromelafina: Proviene del tallo de la piña.
- Papafina: Proviene del latex de papaya.
- Ficina: Proviene del latex del higo.

3. Origen bacteriano:

- Estreptoquinasa - Estreptodornasa: Extraídas de el - streptococcus pyogenes.
- Serratia Peptidasa: Proviene de una bacteria del género serratia.
- Pronasa: Proviene del strobotomyces griseus.
- Colagenasa: Proviene del bacilo histolítico.

- Maxtasa: Proviene del bacilo de heno.
- Alcolasa: Proviene del bacilo de heno.

La posición de estas substancias en la Terapéutica anti-inflamatoria es por demás ambigua debido a que se considera que existen pocos estudios bien controlados, los cuales no -- proporcionan pruebas fehacientes de la utilidad clínica de estas enzimas; además existe incertidumbre acerca del mecanismo de acción; algunos consideran difícil de creer que moléculas tan grandes como estas enzimas puedan absorberse a través de las células; también desconcierta el hecho de que algunas enzimas proteolíticas poseen actividad inflamatoria.

A pesar de lo anterior en la actualidad se utilizan con cierta frecuencia sobre todo en la inflamación aguda causada por trauma o en la profilaxis de la misma.

ENZIMAS PANCREATICAS: TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA

La tripsina y quimotripsina son enzimas proteolíticas; - la primera es obtenida de extractos de páncreas de mamífero, - especialmente de buey y la segunda no se extrae por lo general directamente del páncreas de bovino, sino que se parte de su forma inactiva; el quimotripsinógeno.

Propiedades Farmacológicas:

Estas enzimas actúan en el intestino hidrolizando las -- proteínas, al producir la ruptura de la molécula a nivel de -

la unión peptídica hasta la formación de polipéptidos y aminoácidos libres.

Puede comprobarse experimentalmente cierta acción antiinflamatoria de la tripsina y quimotripsina. Con respecto a esta propiedad no se conoce el mecanismo de acción, se piensa que la actividad proteolítica de estas enzimas puede ser la responsable del desdoblamiento de la fibrina que ocluye los pequeños vasos durante el proceso inflamatorio y que contribuye al edema. No se ha podido demostrar la actividad antiinflamatoria de estas enzimas en los procesos patológicos humanos⁽⁶⁾.

La inyección intravenosa de tripsina y quimotripsina a dosis elevadas en animales provoca disminución de la coagulación sanguínea, esto se atribuye a la proteólisis enzimática de los factores de la coagulación. Por otra parte con dosis no tan elevadas la tripsina puede aumentar la coagulación⁽⁶⁾.

La tripsina se revela siempre como más tóxica que la quimotripsina. La tripsina inyectada en animales produce liberación de histamina lo que es capaz de producir hipotensión arterial; también transforma el cininógeno en bradiquinina y el calicreínógeno en calicrefina.

La introducción de la quimotripsina en la zónula, en el ojo, produce su desintegración, zonulolisis, que permite la fácil extracción quirúrgica del cristalino.

La inyección intramuscular de tripsina y quimotripsina es capaz de producir inflamación local.

Farmacocinética:

Por vía intramuscular estas enzimas se absorben bien; -- por vía oral la absorción es parcial y es necesario que las tabletas tengan capa entérica, pues de lo contrario las enzimas sufren una destrucción en el estómago.

Su destino y excreción no se ha dilucidado.

Efectos Secundarios:

La administración parenteral de estas enzimas puede dar lugar a descenso de la presión arterial, taquicardia y disnea, todo esto debido a la liberación de histamina y bradiquinina. Pueden presentarse fenómenos alérgicos como urticaria, edema-angioneurótico y hasta un shock anafiláctico.

Con la administración oral no existen efectos secundarios importantes, ocasionalmente se presentan náuseas, vómito y urticaria.

Estas enzimas están contraindicadas en pacientes con pancreatitis aguda y con trastornos de la coagulación sanguínea.

Indicaciones Terapéuticas:

La quimotripsina se utiliza en oftalmología para produ-

cir zonulólisis. Se emplea la quimotripsina asociada a tripsina para reducir procesos inflamatorios y edemas debido a lesiones traumáticas, patológicas y operatorias, se han descrito algunos buenos resultados con este tratamiento, sin embargo la mayoría de estos resultados son dudosos pues provienen de estudios en los que no se emplearon placebos ni se efectuaron ensayos doble-ciego⁽⁶⁾.

Dosis y Preparados:

La quimotripsina se puede utilizar por vfa intramuscular en cuyo caso la dosis usual es de 5 mg que equivalen a -- 5000 UNF; esta dosis se administra c/12 hrs. Más comúnmente se utiliza por vfa oral en dosis de 12.500 mg (12500 UNF) c/6-hrs.

La Tripsina debido a su mayor toxicidad sólo se utiliza por vfa oral, su dosis usual es de 10 a 20 mg (25000 a 50000-UNF) c/6 hrs.

Se encuentran disponibles en grageas con capa entérica - que contienen 50500 UNF de tripsina y 12600 UNF de quimotripsina. También existen otros preparados con la misma cantidad de tripsina pero con sólo 6450 UNF de quimotripsina.

ENZIMAS PROTEOLITICAS VEGETALES: BROMELAINA Y PAPAINA:

Las principales enzimas proteolíticas vegetales son la - bromelafna y la papafna. La bromelafna se extrae del tallo -

del ananá o piña, y la papafna se extrae del fruto de la carica papaya.

Acción Farmacológica:

Se puede observar una acción antiinflamatoria en animales de experimentación; como sucede con la tripsina y quimotripsina se desconocen el mecanismo de acción y no se ha podido comprobar fehacientemente su acción antiinflamatoria en el hombre.

La inyección intravenosa de papafna provoca disminución de la coagulación sanguínea.

Efectos Secundarios:

Estas enzimas administradas por vía oral no producen efectos adversos; con dosis altas se puede llegar a presentar náuseas, vómito, erupciones cutáneas y trastornos de la coagulación. Se contraíndican en pacientes con trastornos de la coagulación.

Indicaciones Terapéuticas, Dosis y Preparados:

Se utilizan como antiinflamatorios en lesiones traumáticas, patológicas y operatorias.

Se administran por vía oral; la dosis usual de bromelafina es de 10000 unidades c/6 hrs. y la dosis usual de papafna es de 10000 U c/6 hrs. La bromelafina se encuentra disponible

en grageas con capa entérica de 100 000 U; y la papafna sólo se encuentra en combinación con atimicrobianos y con antinfluentos.

ESTREPTOQUINASA - ESTREPTODORNASA:

La estreptoquinasa y estreptodornasa son enzimas extraídas de cultivos de cepas de streptococcus pyogenes. Ambas -- son enzimas proteolíticas, pero mientras la estreptoquinasa - actúa principalmente como fibrinolítico, la estreptodornasa - es una desoxirribonucleasa.

Propiedades Farmacológicas:

La estreptoquinasa posee una acción fibrinolítica por lo que su inyección intravenosa en el hombre produce una caída - del nivel plasmático de plasminógeno, con aumento del de plasmina; la cual destruye al fibrinógeno, a los factores II, V - y VIII de la coagulación, y a sí mismo a los coágulos que pudieran formarse. Esto conlleva a problemas de coagulación.

La estreptodornasa tiene acción desoxirribonucleasa por lo que produce la lisis del ácido desoxirribonucleico y de - la desoxirribonucleoproteína, estas sustancias son los constituyentes principales de los exudados purulentos, por lo que al causar su lisis, la estreptodornasa provoca rápidamente la licuefacción de los exudados purulentos y viscosos.

La mezcla de estreptoquinasa y estreptodornasa posee una

acción antiinflamatoria discutida; se ha empleado por vfa intramuscular o por vfa oral para el tratamiento de estados inflamatorios en el hombre, basándose en que la acción lítica de estas enzimas al desdoblar la fibrina y demás substancias de los exudados inflamatorios puede contribuir a la resolución del proceso y desaparición del edema.

Farmacocinética:

Por vfa intramuscular o aplicadas localmente pueden absorberse en cierto grado; por vfa oral no existe demostración de su absorción. Después de su absorción se desconoce su destino.

Reacciones Secundarias:

Por vfa oral, como se utiliza generalmente, la mezcla de estreptoquinasa-estreptodornasa no produce generalmente reacciones adversas a no ser algunos trastornos digestivos.

Se contraíndica en pancreatitis aguda y en alteraciones de la coagulación.

Indicaciones, dosis y preparados:

El empleo de estreptoquinasa-estreptodornasa está indicado en procesos inflamatorios y edema, tales como hematomas, abscesos, celulitis, otitis, lesiones traumáticas, etc. Se administra por vfa oral, la dosis es de 10000 UI de estreptoquinasa y 2500 de estreptodornasa c/6 horas.

La presentación existente es en tableyas que contienen - 10000 UI de estreptoquinasa y 2500 de estreptodornasa.

SERRATIO PEPTIDASA:

La Serratia Peptidasa es una enzima proteolítica de origen bacteriano, se obtiene de una bacteria gram negativa del género serratia.

Con esta enzima proteolítica se poseen más estudios bien controlados, los cuales indican una actividad antiinflamatoria, por lo que en la actualidad se prefiere el uso de esta enzima en lugar de las enzimas antes mencionadas. Se emplea a menudo en odontología con buenos resultados.

Propiedades Farmacológicas:

La Serratia peptidasa posee efectos proteolítico, fibrinolítico y un efecto normalizador de la permeabilidad capilar alterada por la bradiquinina; estos efectos nos proporcionan una propiedad antiinflamatoria.

Reacciones Adversas:

Esta enzima posee buena tolerancia; pero puede llegar a provocar náuseas y erupción cutánea. Esta contraindicada en discrasias sanguíneas y en pancreatitis aguda.

Indicaciones, Dosis y Preparados:

Está indicada en cualquier tipo de inflamación ocasionada por procesos patológicos, por traumas, o por cirugía. Se administra por vía oral; la dosis usual en adultos es de 10 mg c/6 u 8 hrs. Se encuentra disponible en México en tabletas - de 5 mg con capa entérica.

ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDES

Los corticosteroides se pueden clasificar en base a su efecto principal; de esta forma tenemos:

a) Los Glucocorticoides que actúan principalmente sobre el metabolismo de carbohidratos y que poseen de acuerdo a su mayor o menor potencia glucocorticoide una mayor o menor actividad antiinflamatoria.

b) Los mineralocorticoides que son más activos para favorecer la reatención de sodio, es decir son más activos sobre el metabolismo inorgánico.

Estas designaciones (glucocorticoide y mineralocorticoide) son algo confusas ya que todos los corticosteroides naturales y la mayoría de los sintéticos poseen aunque en mayor o menor grado ambas acciones.

Los corticoides que trataremos son los llamados glucocorticoides o esteroides antiinflamatorios. Los glucocorticoi-

des naturales son la cortisona y la hidrocortisona (cortisol). Modificando la estructura de la cortisona y sobre todo de la hidrocortisona se han obtenido los glucocorticoides sintéticos que incluyen a la prednisona, prednisolona, meprednisona, metilprednisolona, triamcinolona, desametasona, betametasona, parametasona, fluocortolona, desoximetasona, fluprednidenol, fluocinolona, difluocortolona, flumetasona, halcinonida, formocortal, beclometasona y cortivazol.

Biosíntesis de los corticosteroides:

Todos los corticosteroides se producen a partir del colesterol, el cual se transforma en pregnenolona y ésta a su vez en progesterona para dar origen mediante un complejo proceso a la corticosterona, cortisona e hidrocortisona. Los corticosteroides no se almacenan en las glándulas suprarrenales por lo que continuamente son sintetizados y secretados. Su producción a excepción de la aldosterona, esta regulada directamente por la concentración de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), a su vez los corticosteroides circulantes actúan sobre la adenohipófisis y suprimen la liberación de ACTH.

Efectos Farmacológicos:

Los efectos farmacológicos de los glucocorticoides se pueden considerar como una respuesta fisiológica exagerada de los corticosteroides endógenos. Es importante puntualizar

que los glucocorticoides en comparación con los mineralocorticoides poseen acciones más potentes sobre el metabolismo orgánico y menos potentes sobre el metabolismo inorgánico.

1. Metabolismo de carbohidratos y proteínas. Los corticosteroides poseen efectos antiinsulínicos ya que estimulan la formación de glucosa, efecto anabólico; disminuyen su utilización periférica y promueven su almacenamiento como glucógeno. Los corticosteroides estimulan la formación de glucosa a partir de aminoácidos que movilizan desde muchos tejidos, - por lo que inhiben la síntesis de proteínas, efecto catabólico, en el músculo, tejido conectivo y piel.

Después de la administración de glucocorticoides se observa incremento de glucosa sanguínea, glucógeno hepático y aumento de la excreción de nitrógeno urinario por la degradación de proteínas. Las concentraciones elevadas y prolongadas de glucocorticoides pueden causar manifestaciones del desgaste de proteínas como retardo del crecimiento, desgaste de la piel, incremento de la fragilidad capilar, pérdida de tejido muscular, osteoporosis y fracturas; por la alteración en el metabolismo de carbohidratos también pueden causar un estado tipo diabético en donde la glucosa plasmática tiende a elevar en el sujeto en ayunas, hay mayor resistencia a la insulina, menor tolerancia a la glucosa y puede haber glucosuria. - Cuando se utilizan corticoides en diabéticos se deben incrementar los requerimientos de insulina.

2. Metabolismo de los lípidos. La administración de -- grandes dosis de glucocorticoides durante mucho tiempo o la - hipersecreción de cortisol producen una notable y peculiar re distribución de la grasa corporal de los almacenes periféri-- cos a una localización más central sobre la espalda, hombros, abdomen y cara lo que origina una obesidad centrífeta. Este fenómeno se explica pensando en que los adipocitos del tronco a diferencia de los adipocitos de las extremidades son más sen sibles a las acciones lipogénicas de las elevadas concentra-- ciones de insulina inducidas por la hiperglucemia provocada - por los glucocorticoides; a diferencia los adipocitos de las extremidades son más sensibles a los efectos lipolíticos de - los agentes adipocinéticos facilitados por los glucocorticoi-- des.

3. Balance de electrolitos y agua. Los corticoides ac-- túan sobre los túbulos distales del riñón aumentando la reab-- sorción de iones sodio del líquido tubular al plasma; aumen-- tan la excreción urinaria de iones potasio, hidrógeno y cal-- cio. Así los niveles altos de corticoides favorecen la reten-- ción de sodio, hipokalemia, alcalosis y la expansión del volu-- men del líquido extracelular; estas alteraciones se manifies-- tan clínicamente por edema e hipertensión.

4. Sistema cardiovascular. El exceso de mineralocorti-- coides puede causar hipertensión e hipopotasemia. La adminis-- tración de glucocorticoides sintéticos sin actividad mineralo

corticoide rara vez produce hipertensión.

5. Sistema gastrointestinal. Los glucocorticoides aumentan la secreción gástrica y pueden provocar una úlcera gastroduodenal.

6. Sistema nervioso central. Con la administración repetida de glucocorticoides se pueden presentar trastornos psicológicos como euforia, excitación, insomnio, pesadillas, neurosis y psicosis; también puede aumentar la excitabilidad cerebral.

7. Músculo estriado. Los glucocorticoides en dosis elevadas pueden producir miopatía caracterizada por debilidad de la musculatura proximal que puede llegar hasta atrofia muscular.

8. Elementos figurados de la sangre. La administración de glucocorticoides provoca linfopenia. También existe reducción del número de eosinófilos, monocitos y basófilos circulantes. Inversamente tienden a aumentar el contenido de hemoglobina, glóbulos rojos y leucocitos polimorfonucleares, también producen un aumento del número de plaquetas sanguíneas, lo que es útil en el caso de purpura trombocitopénica.

9. Resistencia al organismo. Los glucocorticoides actúan en forma permisiva para que las células de los tejidos respondan a los mecanismos reguladores nerviosos y hormonales

necesarios en la presencia de agentes nocivos y agresores, -- por lo que proporcionan resistencia al organismo.

10. Respuestas Inmunológicas. Con la administración de glucocorticoides los linfocitos de la sangre disminuyen, esto puede deberse a secuestro de sangre más que a linfocitólisis. Los corticosteroides modifican el curso clínico de diversas enfermedades causadas por hipersensibilidad, como puede ser el rechazo de injertos. Respecto al mecanismo de acción de este efecto, actualmente se piensa que los esteroides no interfieren en el desarrollo de células linfáticas o inmunes, sino que actúan inhibiendo el reclutamiento de leucocitos hacia la región de contacto con el antígeno extraño, lo que causa una acción inmunosupresiva. Los glucocorticoides inhiben los trastornos alérgicos por medio de 2 acciones: la inhibición de la liberación de histamina y el efecto antiinflamatorio.

11. Propiedades antiinflamatorias. Los glucocorticoides suprimen la respuesta inflamatoria, inhiben no sólo los primeros fenómenos del proceso inflamatorio como son edema, depósito de fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos al área inflamada y actividad fagocítica, sino también -- las manifestaciones posteriores como proliferación capilar, proliferación de fibroblastos, depósito de colágeno y más tarde de cicatrización. Probablemente el factor más importante para la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides sea su-

capacidad para inhibir el reclutamiento de neutrófilos y de macrófagos-monocitos en el área afectada.

Farmacocinética:

Los glucocorticoides se absorben perfectamente por todas las vías. Por vía bucal la absorción es rápida y completa. Por vía intramuscular la absorción es completa; cuando se utilizan preparados insolubles la absorción es lenta y continuada, en cambio cuando se utilizan las sales sódicas esta absorción es rápida. Los glucocorticoides también se absorben de los sitios de aplicación local como la piel, mucosas, espacios sinoviales y saco conjuntival.

En la sangre los glucocorticoides circulan en un 90% o más combinados con las proteínas, albúminas y especialmente globulinas; son metabolizados sobre todo en el hígado, sufren reducciones, oxidaciones y reacciones de conjugación. Se excretan en la orina. El cortisol tiene una vida media plasmática de 1,5 hr; los análogos sintéticos por regla general tienen vida media superior, por ejemplo la dexametasona tiene una vida plasmática de 200 minutos.

Efectos Secundarios:

Los glucocorticoides son capaces de causar graves trastornos; estos trastornos se producen por el empleo de dosis elevadas continuas durante un tiempo y se asemejan a los exis

tentes en el síndrome de Cushing; la mayoría ya han sido tratados en la revisión de los efectos farmacológicos: retención de sodio y agua que causa edema, hipertensión, aumento de peso y pérdida de potasio que puede llevar a fatiga muscular y alteraciones electrocardiográficas; hiperglucemia, glucosuria, mayor resistencia a la insulina, redistribución de la grasa, miopatía, osteoporosis, propensiona fracturas sobre todo de costillas y vértebras, piel adelgazada, equimosis, detención del crecimiento, mayor susceptibilidad a la infección, retardo en la cicatrización, manifestaciones hematológicas, aumento de la presión intraocular, cataratas, efectos sobre el sistema nervioso central y aumento de la producción de úlceras. La administración prolongada de glucocorticoides puede dar lugar a la supresión de la ACTH y en consecuencia a la inhibición de la producción suprarrenal de corticosteroides por lo que la supresión súbita de los glucocorticoides puede precipitar una insuficiencia suprarrenal aguda, por esto los corticosteroides deben suspenderse paulatinamente.

Contraindicaciones:

Los glucocorticoides están contraindicados o deben utilizarse con cuidado en tuberculosis activa, insuficiencia cardíaca congestiva grave, hipertensión arterial grave, úlcera gastroduodenal, psicosis, tromboembolismo reciente, osteoporosis grave, diabetes y en queratitis herpética o lesiones virales.

Interacciones Medicamentosas:

- a) Los barbitúricos y las drogas antiepilépticas pueden disminuir la acción de los corticosteroides.
- b) Los diuréticos pueden acentuar la deplección de potasio.
- c) Los anticoagulantes y los hipoglucemiantes son antagonizados por los corticosteroides.
- d) Los corticosteroides pueden acrecentar la tendencia ulcerogénica de los analgésicos antipiréticos.

Usos Terapéuticos:

Las indicaciones terapéuticas de los corticosteroides -- son de dos tipos: a) En la terapéutica de sustitución en casos de producción insuficiente aguda o crónica de corticosteroides por defecto ya sea de la corteza adrenal o de la hipófisis anterior; y b) en la producción de hipercorticismos para conseguir principalmente acciones antiinflamatorias y anti-alérgicas que ayudan en una gran variedad de condiciones, en ninguna de estas condiciones los corticosteroides tienen acción específica sobre el proceso fundamental de la enfermedad, sólo actúan como supresivos. Debido a esta carencia de especificidad y a su considerable capacidad para causar daño en la mayoría de los casos no se utilizan como el fármaco inicial.

Las alteraciones en las que se utilizan los glucocorticoides son variadas e incluyen:

a) Procesos reumáticos. En estos procesos los corticosteroides dan buenos resultados, pero sólo se indican cuando los salicilatos y otras drogas antireumáticas están contraindicadas o han fracasado. En la artritis y carditis reumática se utilizan sistémicamente y en la osteoartritis se utilizan intraarticularmente.

b) Enfermedades colágeno-vasculares-como en el lupus eritematoso, polimiositis, poliarteritis nodosa, arteritis temporal y poliarteritis granulomatosa.

c) Enfermedades alérgicas e inmunológicas. Las manifestaciones de enfermedades alérgicas de duración limitada como fiebre del heno, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis por contacto, reacciones a drogas, asma bronquial y rinitis alérgica pueden en caso necesario suprimirse con glucocorticoides. En las reacciones alérgicas agudas como en los casos de edema angioneurótico, shock anafiláctico, broncoespasmo grave, incluyendo la alergia a otras drogas, además del empleo de la adrenalina y de los antihistamínicos se utilizan corticosteroides por vía intravenosa. Los corticosteroides por sus propiedades inmunosupresoras se utilizan en la anemia hemolítica y para prevenir el rechazo de injertos.

d) Enfermedades cutáneas. Existen varios trastornos -- dermatológicos que son resistentes a los tratamientos comunes y que justifican el uso de los corticosteroides como son eczemas, dermatitis exfoliativa, liquen plano, eritema multiforme, psoriasis, etc. En el pénfigo y en la enfermedad ampollosa - generalizada el uso de los corticosteroides es imperioso.

e) Afecciones oculares. Se utilizan en algunas enfermedades inflamatorias del ojo y permiten a menudo conservar la visión.

f) Enfermedades hematológicas y procesos malignos. Debido a sus efectos antilinfocíticos se utilizan en la leucemia linfocítica aguda y crónica, en linfomas y en mielomas -- múltiples. Se han utilizado en la regresión tumoral en el -- carcinoma de mama, también se utilizan en la trombocitopenia para reducir la tendencia a la hemorragia.

g) Afecciones renales, hepáticas e intestinales. Si es necesario pueden utilizarse en el síndrome nefrótico, en colitis ulcerosa crónica y en enfermedad celiaca. Por mejorar -- los índices de supervivencia también se ha indicado en necrosis - hepática subaguda, hepatitis crónica activa, hepatitis alcohólica y cirrosis no alcohólica.

h) En edema cerebral y presión intracraneal aumentada.

i) En el ataque agudo de gota cuando fracasen o estén - contraindicados otros fármacos.

Los glucocorticoides tienen aplicaciones limitadas en --
odontología:

1. Gran variedad de lesiones ulcerativas de la mucosa bucal, como son úlceras traumáticas, estomatitis ulcerativa o aftosa recurrente, erupciones por liquen plano, eritema multiforme y estomatitis han sido tratadas con glucocorticoides; el acetato de hidrocortisona, el acetonido de triamcinolona y el valerato de betametasona son los más utilizados con este fin,

2. En casos de dolor en la articulación temporomandibular que no han respondido a otros tratamientos se utiliza la inyección intraarticular de corticoides como la hidrocortisona o la prednisolona.

3. En casos necesarios se pueden llegar a utilizar los glucocorticoides para disminuir el edema y trismo que siguen a procedimientos quirúrgicos odontológicos; sin embargo no es ta justificado su empleo profiláctico para este fin.

4. En situaciones de riesgo mortal como la anafilaxia, el edema angioneurótico o el broncoespasmo grave, después del empleo de adrenalina y de los antihistamínicos se utilizan -- glucocorticoides; por ejemplo se pueden administrar 8-12 mg. de fosfato sódico de dexametasona por vfa intravenosa; también se pueden administrar succinato sódico de meprednisona y succinato sódico de hidrocortisona.

5. En reacciones alérgicas de menor gravedad como enfermedad del suero, fiebre del heno, dermatitis o urticaria los antihistamínicos son los fármacos de primera elección, pueden llegar a utilizarse los corticosteroides en casos que no hayan cedido a los antihistamínicos.

Preparados y Dosis:

Los químicos orgánicos han sintetizado un número muy grande de adrenocorticosteroides modificados, muchos de los cuales comparten las mismas propiedades y sólo difieren con respecto a la dosis absoluta.

Los corticosteroides se administran por vía oral, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasinovial e intralesional) y en tópicos (pomadas, cremas y lociones dérmicas; soluciones oftálmicas y aerosoles respiratorios).

Las dosis de estos fármacos varían mucho según factores como la naturaleza, gravedad y probable duración de la condición que está siendo tratada y de la respuesta del paciente. Cuando los corticosteroides se emplean crónicamente podemos minimizar la inhibición del eje hipófisis-adrenal administrando una sola dosis elevada cada 2 días. En situaciones agudas o que ponen en peligro la vida, un glucocorticoide debe ser administrado en dosis suficientes para controlar rápidamente el trastorno.

Los preparados más utilizados para vfa parenteral son --
los siguientes:

— Succinato sódico de hidrocortisona. Se encuentra disponible en el país en ampolletas que contienen el equivalente a 100 y 500 mg. de hidrocortisona base. La dosis usual son -
100 mg c/6 hrs.

— Succinato sódico de metilprednisolona. Se encuentra disponible en solución inyectable con el equivalente a 125 y 500 mg. de metilprednisolona. La dosis usual es de 20 mg - -
c/6 hrs.

— Fosfato sódico de dexametsona. Se encuentra en solución inyectable con 4-8 mg. La dosis usual es de 4 mg c/8 hrs.

— Acetato de parametasona. Se encuentra en suspensión inyectable con 10 mg, también en tabletas con 1 mg. La dosis usual son 40 mg c/2 ó 4 semanas.

— Acetónico de triamcinolona. Se encuentra en suspensión inyectable con 40 mg. La dosis usual son 40 mg c/3 sema
nas.

— Acetato de metilprednisolona. Se encuentra en suspensión inyectable con 40 mg. La dosis usual son 40 mg c/7 días.

Entre algunos preparados utilizados por vfa oral tenemos:

— Prednisona. Se encuentra en tabletas de 5 y 50 mg; la

dosis usual son 5 mg c/6 hrs.

- Triamcinolona. Se encuentra disponible en tabletas de 4-8 mg. La dosis usual son 4 mg c/6 hrs.

- Dexametasona. Está disponible en tabletas de .5 y de .75 mg. La dosis usual son .75 mg c/6 hrs.

- Betametasona. Se encuentra en tabletas de .5 y .3 mg. La dosis usual son .75 mg c/6 hrs.

Los preparados que encontramos en el país, para utilizar se tópicamente en la mucosa oral son pocos:

- Acetónido de triamcinolona. Está disponible en unguento.

- Acetato de hidrocortisona con antisépticos. Está disponible en pasta.

- Hemisuccinato de hidrocortisona con antiséptico. Se encuentra en pastillas para disolver en la boca.

A continuación se menciona la potencia antiinflamatoria y la potencia de retención de sodio de algunos corticosteroides:

	Potencia Antiinflamatoria		Pot. de reten- ción de sodio
Hidrocortisona	1	1
Prednisona	4	0.8
Metilprednisolona	5	0.5
Triamcinoiona	5	0
Parametasona	10	0
Betametasona	25	0
Dexametasona	25	0

SEGUNDO CAPITULO ANALGESICOS OPIACEOS

INTRODUCCION

Existen casos de dolor de intensidad moderada a grave -- que no ceden con el uso de analgésicos de acción periférica, -- por lo que es necesario utilizar los llamados analgésicos -- opiáceos. El término de analgésicos opiáceos designa un grupo de drogas que son en grado variable semejantes al opio a -- la morfina por sus propiedades; actualmente se prefiere utilizar este término en lugar de analgésicos narcóticos.

RECEPTORES OPIACEOS Y PEPTIDOS ENDOGENOS

Para comprender el mecanismo de acción de los opiáceos -- es importante mencionar que se unen de forma esteroespecifica a receptores que se encuentran distribuidos en el Sistema Nervioso Central, principalmente en el sistema límbico, la zona del periacueducto, periventrículo y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Se ha propuesto que existen diferentes tipos de receptores denominados: mu (μ), kappa (κ), delta (δ) y sigma (σ). La analgesia se ha asociado con receptores M y K.

Estos receptores encontrados en el organismo están destinados a la unión con ciertas sustancias endógenas como son - pequeños pentapéptidos denominados encefalinas, que actúan como neurotransmisores y péptidos más grandes denominados endorfinas, que poseen actividad analgésica y pueden producir depresión respiratoria y dependencia física. Estos péptidos endógenos producen efectos similares a los de los opiáceos, además compiten con estos últimos por los receptores específicos, y tienen una distribución similar a la de los receptores - - opioides.

Clasificación:

Los analgésicos opiáceos y sus antagonistas se clasifican en 3 grupos:

I. Opiáceos naturales.

1. Morfina
2. Codeína

II. Opiáceos semisintéticos.

1. Heroina
2. Hidromorfona
3. Oximorfona
4. Metilhidromorfinona o Metopona
5. Oxicondona
6. Hidrocodona
7. Buprenorfina: Agonista-antagonista
- B. Nalbufina: Agonista-antagonista

III. Opiáceos Sintéticos.

A. Derivados fenilpiperidínicos:

1. Meperidina
2. Alfaprodina
3. Anileridina
4. Difenoxilato
5. Loperamida
6. Fentanilo

B. Derivados del difenilheptano:

1. Metadona
2. Propoxifeno

C. Benzomorfanos:

1. Pentazocina: agonista-antagonista

D. Derivados del morfinano:

1. Levorfanol
2. Butorfanol: agonista-antagonista

E. Compuestos alil-sustituidos - antagonistas:

1. Nalorfina: antagonista
2. Levalorfán: antagonista
3. Naloxona: antagonista.

CARACTERISTICAS COMUNES A LOS ANALGESICOS OPIACEOS

Origen y Quimica:

Del opio, que se obtiene del exudado lechoso, que posteriormente se pulveriza, que se extrae de las cápsulas incididas inmaduras de la planta de amapola, *Papaver somniferum*, se extraen alcaloides entre los cuales los más importantes son - la morfina, la codeína y la tebaína. A partir de estos alcaloides naturales se obtienen derivados semisintéticos y sintéticos.

Químicamente los analgésicos opiáceos tienen cierta semejanza por la presencia de un componente común, la N-metilpiperidina. Muchos derivados semisintéticos se obtienen mediante modificaciones relativamente simples de la molécula de la morfina o de la tebaína.

La morfina se considera el prototipo de los analgésicos-opiáceos.

Propiedades Farmacológicas:

1. Efectos sobre el Sistema Nervioso Central. Los efectos de la morfina y sus afines sobre el SNC son una combinación de estimulación y depresión: analgesia, somnolencia, euforia, disforia, incapacidad para concentrarse, apatía, letargo, depresión respiratoria, supresión del reflejo de la tos, miosis y estimulación inicial de la zona quimiorreceptora del

gatillo para el vómito seguida de la depresión de esta zona.- Cuando se administran opiáceos a pacientes que no tienen dolor los efectos desagradables sobre el SNC son más notorios.

1a). Analgesia: En la analgesia producida por los opiáceos intervienen varios sitios cerebrales. Este efecto es selectivo ya que no afecta a otras modalidades sensoriales. Los opiáceos además de elevar el umbral del dolor también alteran la reacción emocional ante el dolor y disminuyen la ansiedad y el sufrimiento. El efecto eufórico no puede excluirse como un factor importante para el control del dolor. Los opiáceos son capaces de aliviar el dolor de cualquier grado de intensidad y de cualquier origen, aunque quizás el dolor agudo intermitente no se controla tan completamente como el dolor sordo-continuo. Los opiáceos no poseen un efecto analgésico meseta, por lo que las dosis habituales no representan las máximas dosis analgésicas, sino el punto por encima del cual se empiezan a notar efectos secundarios y tóxicos.

1b). Depresión respiratoria: El principal efecto indeseable de los opiáceos es la depresión de la respiración debida a un efecto directo sobre los centros respiratorios del tallo encefálico. El grado de depresión respiratoria es proporcional a la dosis. Los opiáceos agonistas-antagonistas tienden a causar menor depresión respiratoria.

1c). Supresión de la tos: La morfina y sus congéneres-

son eficaces antitusivos por efecto directo sobre el centro -
tusígeno del bulbo raquídeo.

1d). Reacción pupilar: A dosis terapéuticas la morfina y la mayor parte de sus congéneres producen miosis por un - -
efecto estimulante sobre el núcleo del nervio oculomotor.

1e). Náuseas y vómito: Los opiáceos estimulan inicial-
mente la zona quimiorreceptora del gatillo y pueden producir-
náuseas y vómito; sin embargo después del periodo inicial de
estimulación, estos fármacos deprimen los centros del vómito.

1f). Efecto excitador: Las dosis grandes de morfina ex
citan a ciertos grupos de neuronas produciendo convulsiones y
delirio.

2. Efectos sobre el Aparato Digestivo. La morfina posee una acción espasmogénica sobre los músculos del tracto --
gastrointestinal, que se manifiesta por un aumento del tono y
de la contracción de los esfínteres y por una disminución de
los movimientos de propulsión. Lo anterior añadido a que - -
existe menor percepción de estímulos sensoriales que provocan
la defecación y a que las secreciones biliares y pancreáticas
disminuyen, provoca que la digestión en el intestino delgado-
se demore y que el vaciamiento del estómago se retarde por lo
que existe estreñimiento, es por esto que los opiáceos se uti
lizan como antidiarreicos. Todos los opiáceos producen efec-
tos cualitativamente similares sobre la motilidad intestinal-

pero cuantitativamente diferentes; estos efectos se deben tanto a acciones locales sobre el intestino como a mecanismos -- centrales. Los opiáceos también son responsables de un aumento de la presión en el tracto biliar debido a una marcada -- constricción del esfínter de oddi, esta presión causa desde -- un malestar epigástrico hasta en un cólico biliar.

3. Efectos sobre otros Músculos Lisos. Las dosis terapéuticas de opiáceos aumentan el tono muscular de los ureteres, la vejiga urinaria, el útero y los bronquiolos sin producir efectos importantes, en cambio dosis superiores pueden -- contribuir a la supresión del flujo de orina, prolongación -- del parto y a la broncoconstricción.

4. Efecto sobre el Sistema Cardiovascular. Los efectos de los opiáceos sobre la presión sanguínea, frecuencia y gasto cardíacos son en general mínimos a dosis terapéuticas. La mayoría de los opiáceos liberan histamina, lo que produce -- cierta vasodilatación periférica, hipotensión ortostática y -- desvanecimiento. Se observa vasodilatación cerebral secundaria a la depresión respiratoria.

5. Efectos sobre la Piel. Los opiáceos pueden producir vasodilatación cutánea, enrojecimiento y calentamiento de la piel de la cara, cuello y tórax, prurito, sudoración y urticaria, todo esto debido, en parte, a la liberación de histamina.

Farmacocinética:

La morfina en particular y la mayor parte de los opiáceos no son tan eficaces cuando se administran por vía oral - como cuando se administran por vía parenteral; esto se debe a un significativo metabolismo en el primer paso por el hígado - cuando se administran por vía oral.

La morfina se une a las proteínas plasmáticas en un 35%, se acumula en el tejido parenquimatoso y tiene una vida media de 2.5 a 3 horas; se metaboliza en el hígado conjugándose con ácido glucurónico y se elimina en un 90% por la orina y en un 10% por la bilis.

Existen opiáceos como la codeína, oxicodeína, metadona y levorfanol que son sólo metabolizados parcialmente en el primer paso a través del hígado por lo que pueden ser administrados con cierta eficacia por vía oral.

Efectos Secundarios:

La morfina y los opiáceos afines producen comúnmente un - amplio espectro de efectos indeseables como son náuseas, vómitos, mareos, somnolencia, embotamiento, disforia, estreñimiento y mayor presión en el tracto biliar. Rara vez encontramos delirio y fenómenos alérgicos como urticaria y reacciones anafilactoides. Con dosis más altas puede sobrevenir disuria, - depresión respiratoria, cianosis, hipotensión ortostática, -- convulsiones, coma y colapso circulatorio.

Dependencia y Tolerancia:

Los opiáceos producen dependencia física y psíquica, ésta se produce por la administración repetida del fármaco que hace que sea necesario su empleo continuo para evitar la aparición del síndrome de abstinencia manifestado principalmente por náusea, vómito, temblores, calambres, diarrea y choque.

Igualmente, con el uso crónico, se observa tolerancia, - la cual no se desarrolla de manera uniforme a todos los efectos. En general se desarrolla tolerancia a la analgesia, somnolencia y depresión respiratoria; pero no es así en el caso de los efectos gastrointestinales, mióticos, y en la excitación causada por el fármaco.

Contraindicaciones:

Los opiáceos están contraindicados en hipersensibilidad al fármaco, embarazo, pancreatitis, cólico biliar y cor pulmonale crónico. Se deben utilizar con precaución en el parto, - en ancianos, en niños, en situaciones que requieran coordinación física y mental, en pacientes con mixedema, esclerosis múltiple, hipertrofia prostática, estenosis uretral, alteración en la función renal y hepática, traumatismo craneoencefálico, traumatismo de la caja torácica, hipotensión, asma, enfisema, obesidad y en intoxicación alcohólica. También deben evitarse en estados de choque.

Interacciones Farmacológicas:

Los opiáceos interactúan con depresores del sistema nervioso central, como inhibidores de la MAO y antidepresivos -- tricíclicos, presentándose ligero aumento de la respuesta -- analgésica y depresión respiratoria significativa. Los efectos depresores de los opiáceos pueden ser igualmente incrementados por alcohol, barbitúricos, benzodiazepinas, fenotiazinas, antihistamínicos y anestésicos locales. Los bloqueadores alfa-adrenérgicos pueden causar hipotensión exagerada.

Envenenamiento Agudo:

El individuo intoxicado está generalmente dormido, presenta pupilas puntiformes y respiración deprimida; a medida -- que aumenta la gravedad se presenta coma y la presión sanguínea disminuye; si no se restaura la respiración la dilatación pupilar y el choque preceden a la muerte. El tratamiento consiste en restaurar una ventilación adecuada y administrar naloxona ya que este antagonista no tiene acción directa depresora de la respiración.

Indicaciones Terapéuticas Generales:

Los analgésicos narcóticos se utilizan principalmente -- para aliviar el dolor, pero también se pueden utilizar como -- antitusígenos y para inducir sueño cuando el insomnio se debe a dolor o a tos. Como analgésicos se indican en el tratamiento del dolor moderado a intenso que no puede aliviarse con anal-

gésicos antipiréticos; son particularmente útiles en el dolor crónico asociado con una enfermedad terminal. Como antitusígenos se utilizan, principalmente, la codeína, hidrocodona e hidromorfona, sin embargo, actualmente se prefiere el uso de antitusígenos no opiáceos. Los opiáceos causan estreñimiento, alivian la diarrea y alivian las disenterías extenuantes; el difenoxilato y la loperamida se utilizan exclusivamente para estos propósitos.

Indicaciones Terapéuticas en Odontología:

En odontología, los opiáceos se indican exclusivamente en casos de dolor que no cedan con el uso de analgésicos de acción periférica. El elevado riesgo de los efectos secundarios vinculado con los opiáceos en pacientes ambulatorios, y su relativa eficacia por vía oral los relega a un uso auxiliar.

CARACTERISTICAS PARTICULARES Y PREPARADOS

Morfina:

La morfina es el fármaco con el cual se comparan todos los demás analgésicos opiáceos. Posee un alto riesgo de dependencia. Su eficacia por vía oral es baja por lo que se prefiere la administración parenteral. La dosis inicial óptima es de 10 mg; en caso necesario se puede volver a administrar la misma dosis cada 4 ó 5 horas. La morfina no está disponible en el mercado nacional.

Codefna:

La codefna o metilmorfina es un fármaco con menor potencia analgésica y menor riesgo de dependencia física que la morfina; también produce menor frecuencia de náuseas y estreñimiento. 120 mg. de codefna por vía parenteral son equianal gésicos a 10 mg. de morfina. La codefna tiene el 60% de la potencia oral con respecto a la inyección intramuscular, por lo que se considera con buena eficacia por vía oral. La dosis de 32 a 65 mg de codefna se considera equianalgésica a 650 mg. de aspirina. La dosis analgésica usual por vía bucal es de 30 a 60 mg. cada 4 a 6 horas, y la dosis antitusígena es de 15 a 20 mg.

En el país la codefna sólo se encuentra disponible en combinaciones analgésicas-antiespasmódicas y antitusígenas, las primeras existen en tabletas y ampollitas que contienen respectivamente 10 y 40 mg. de clorhidrato de codefna, y en comprimidos y ampollitas con 30 y 40 mg. de fosfato de codefna respectivamente.

Herofna:

La herofna o diacetylmorfina es un fármaco con gran potencia analgésica y euforizante. Por su gran tendencia a producir adicción, en casi todos los países del mundo su adquisición está prohibida por la ley.

Otros Opiáceos Semisintéticos:

La Oximorfona, hidromorfona, metildihidromorfinona, e hidrocodona no poseen ventajas determinantes sobre la morfina y la codeína. La metildihidromorfinona y la hidrocodona poseen buena eficacia por vfa oral. La Oxiconona es un opiáceo con potencia analgésica similar a la morfina, tiene la ventaja de tener más o menos la mitad de la potencia por vfa oral que parenteral por lo que puede administrarse con eficacia por la vfa oral. Ninguno de los fármacos anteriores se encuentra a la venta en el mercado nacional.

Meperidina y Análogos:

La meperidina es un potente analgésico indicado en dolores de mediana y gran intensidad. Es el opiáceo de elección para hacer analgesia sistémica durante el parto. No tiene utilidad como antitusígeno ni como antidiarréico.

Posee alto riesgo para producir dependencia física. La meperidina causa menor estreñimiento y retención urinaria que la morfina. Debido a la normeperidina, su metabolito, a dosis tóxicas causa excitación del Sistema nervioso central manifestada por temblores y convulsiones.

Se puede utilizar por vfa oral y parenteral. Posee por vfa oral una cuarta parte de su eficacia parenteral. Su efecto analgésico dura de 2 a 4 horas. 75 a 100 mg de meperidina por vfa parenteral equivalen aproximadamente a 10 mg de morfi

na. La dosis usual por vía intramuscular varía de 50 a 100 mg. En México la Meperidina se encuentra disponible, sólo para -- uso parenteral, en apolletas que contienen 100 mg de este fármaco.

La alfaprodina y la nileridina, análogos de la meperidina, son más potentes que ésta, pero su efecto tiene menor duración. No se encuentran disponibles en el mercado nacional.

El Fentanilo se utiliza por sus propiedades sedativas y depresoras en anestesia, más que por sus propiedades analgésicas.

El difenoxilato y la loperamida que están disponibles en el país, únicamente se utilizan como antidiarreicos.

Metadona y Dextropropoxifeno:

En la actualidad la Metadona se utiliza principalmente - en el tratamiento del síndrome de abstinencia de los opiáceos. Posee un riesgo moderado de dependencia, una acción prolongada y muy buena eficacia por vía oral. No se encuentra disponible en México.

El Dextropropoxifeno posee un bajo riesgo de dependencia. La incidencia de efectos secundarios es similar a la de la codeína. Tiene una potencia analgésica baja, por lo que se requieren 90 a 120 mg. de clorhidrato de dextropropoxifeno oral, para igualar los efectos analgésicos de 60 mg. de codeína. -

Se utiliza generalmente la administración oral ya que por vía parenteral es muy irritante. La dosis usual por vía oral es de 30 a 60 mg cada 6 horas. En el país el dextropropoxifeno está disponible únicamente en combinaciones analgésicas. Existen tabletas con 65 mg. de clorhidrato de propoxifeno, más un analgésico de acción periférica, que según el preparado puede ser ácido acetyl salicílico (500 mg), acetaminofén (500 mg) o dipirona (500 mg). También existen otros preparados en tabletas y en ampollitas que contienen además algún agente antiespasmódico.

Levorfanol y Fenazocina:

Con respecto a la dosis, ambos, poseen mayor potencia analgésica que la morfina, pero sin otras ventajas significativas. No se expenden en el mercado nacional.

Antagonistas de los Opiáceos:

Una de las características particulares de los opiáceos es que sus propiedades farmacológicas y toxicológicas pueden ser inhibidas o reversibles por un antagonista opiáceo. La mayor parte de los antagonistas opiáceos son agonistas-antagonistas mixtos, ya que cuando se administran en ausencia de un opiáceo, estos fármacos producen analgesia, depresión respiratoria, etc.; sin embargo, cuando se administran en presencia de un opiáceo, estos fármacos son capaces de evitar o revertir sus efectos. Existe un antagonista que se considera puro,

la naloxona, ya que está exenta de propiedades similares a -- las de los agonistas opiáceos. La principal aplicación terapéutica de los antagonistas es el tratamiento de la sobredosis con opiáceos. A continuación se hace una breve descripción de las características particulares de cada antagonista.

Nalbufina:

La Nalbufina es un fármaco agonista-antagonista mixto, - que recientemente fué aprobado para ser utilizado como analgésico. Como agonista tiene una potencia equivalente a la de - la morfina, y como antagonista de los opiáceos posee la cuarta parte de actividad que la nalorfina.

La Nalbufina deprime la respiración, sin embargo, tiene un efecto máximo tal, que los aumentos de la dosis más allá - de los 30 mg no producen más depresión respiratoria. A dosis terapéuticas los efectos secundarios son escasos, los más comunes incluyen sedación, sudoración y cefalea.

La dosis usual de Nalbufina, 10 mg cada 3 a 6 horas por - vía parenteral, es equianalgésica a 10 mg de morfina. Por -- vía oral no se utiliza ya que posee sólo el 20% de eficacia - en comparación con la vía intramuscular. En el país la Nalbu - fina está disponible en ampolletas que contienen 10 mg. de -- clorhidrato de Nalbufina.

Buprenorfina:

Es un opiáceo semisintético que posee acciones agonistas-antagonistas mixtas. Es probable que su potencial de abuso - sea menor que el de la morfina. Puede utilizarse como analgésico y como droga de mantenimiento para sujetos dependientes de los opiáceos. La Buprenorfina no se encuentra a la venta actualmente en México.

Pentazocina:

La pentazocina posee acciones agonistas y escasa actividad antagonista opioide. Produce efectos sobre el Sistema nervioso central similares, en general, a los de los opioides de tipo morfínico. Su actividad antagonista es 50 veces menos potente que la nalorfina, por lo que no antagoniza la depresión respiratoria producida por la morfina; sin embargo -- puede precipitar los síntomas de abstinencia de los opiáceos.

Los efectos secundarios más frecuentes son sudoración, mareos y náuseas. Se han llegado a observar efectos psicomiméticos del tipo de la nalorfina, como ansiedad, pesadillas, -- ideas extrañas y alucinaciones; a causa de esto se recomienda no administrar pentazocina a un paciente ambulatorio, además de que no posee ventajas significativas sobre otros analgésicos opiáceos. Tiene un bajo riesgo de dependencia.

La pentazocina se administra por vía parenteral y por -- vía oral, aunque por ésta última, es 3 veces menos potente. -

La dosis oral de 50 mg. de pentazocina produce una analgesia-equivalente a la producida por 60 mg de codeína por la misma vía. La dosis usual por vía parenteral es de 30 mg. cada 3 a 4 horas. Repetidas inyecciones intramusculares deben ser evitadas ya que causan irritación local y fibrosis. La dosis oral es de 50 a 100 mg cada 3 a 4 horas. La pentazocina no está disponible en el mercado nacional.

Butorfanol:

El Butorfanol posee un perfil de acción semejante a la pentazocina. Tiene un bajo riesgo de producir dependencia; como analgésico tiene 5 veces la potencia de la morfina y como antagonista 30 veces la potencia de la pentazocina. El Butorfanol no está disponible en México.

Nalorfina:

La Nalorfina está siendo desplazada, ya que como antagonista es mejor la Naloxona, y como analgésico es limitado su uso debido a los efectos secundarios psicomiméticos. La Nalorfina es equipotente a la morfina como analgésico, y también tiene efectos agonistas sobre tubo digestivo y sobre la respiración. En presencia de un opiáceo, antagoniza la mayor parte de los efectos gastrointestinales y sobre sistema nervioso central que causan los opiáceos. Con dosis de 10 a 15 mg una cantidad significativa de pacientes experimentan reacciones como ansiedad, ensueños perturbadoras y hasta alucinaciones.

En casos de intoxicación por opiáceos se utilizan de 5 a 10 mg de Nalorfina por vfa intravenosa. La Nalorfina no se vende en México.

Levalorfán:

A diferencia de la Nalorfina no presenta eficacia analgésica importante; además como antagonista narcótico no ofrece ventajas. Produce efectos psicomiméticos al igual que la Nalorfina.

La dosis usual del Levalorfán es de 0.3 a 1.2 mg por vfa parenteral. No está disponible en el país.

Naloxona:

Por ser un antagonista puro, la Naloxona, es la droga de elección en la mayoría de las situaciones en que se requiere un efecto antagonista opiáceo. La Naloxona está indicada en la toxicidad inducida por opiáceos, en el diagnóstico de dependencia física de opiáceos, y como agente terapéutico en los usuarios compulsivos de opiáceos.

La Naloxona, por sí misma, no causa depresión respiratoria, miosis, sedación, ni analgesia. Pequeñas dosis de naloxona impiden o revierten los efectos de los agentes opiáceos-agonistas; dosis mayores revierten los efectos de los agonistas-antagonistas. Al igual que los otros antagonistas, precipita un síndrome de abstinencia cuando se administra a pacientes adictos a los opiáceos.

La Naloxona se utiliza por vfa parenteral, en dosis de .4 a 2 mg. Tiene una duración de acción de 1 a 4 horas. Se encuentra en ampollitas que contienen .4 mg de clorhidrato de Naloxona para uso parenteral.

ELECCION DE UN ANALGESICO EN ODONTOLOGIA

En Odontología, como analgésico de primera elección en el dolor de leve a moderado tenemos al Acido acetilsalicílico: este fármaco ha demostrado ser eficaz para casi cualquier tipo de situación dental^(7,20). La dosis usual es de 650 mg. c/4 a 6 hrs. En caso necesario 1000 a 1200 mg de Acido acetilsalicílico proveen mejor analgesia que 650 mg⁽³³⁾. Entre los salicilatos podemos utilizar Diflunisal, o en casos de dolor más fuerte Acetil salicilato de lisina por vfa IM.

En los casos que este es contraindicado al Acido acetil salicílico, el fármaco de elección es el Acetaminofén. En 2 estudios independientes en los cuales se comparó el Acido acetilsalicílico con el Acetaminofén, para evaluar su eficacia en el alivio del dolor después de la extracción del tercer molar, se estableció la igualdad de los 2 fármacos⁽⁷⁾. La dosis usual de Acetaminofén es de 650 mg c/4 a 6 horas; si es necesario se recomienda el empleo de 1000 mg de Acetaminofén⁽⁷⁾

En estudios bien controlados, los derivados del ácido propiónico han demostrado superioridad, en el alivio del do--

lor después de la extracción dental, sobre las dosis usuales - de Acido acetilsalicílico o de Acetaminofén, incluso cuando - son usados en combinación con codefna o con dextropropoxife-- no⁽¹⁹⁾, por lo que están indicados en el dolor de intensidad moderada. Se recomiendan dosis de 400 a 600 mg de Ibuprofén- c/4 a 6 horas y dosis de 250 mg de Naproxén c/6 horas.

En el dolor intenso que no se alivia con los fármacos an- tes mencionados, tendremos que recurrir a combinaciones anal- gésicas orales, o en caso extremo a un analgésico opiáceo po- tente por vfa intramuscular como es la Meperidina en dosis de 50 a 100 mg o la Nalbufina en dosis de 10 mg. Existe gran -- controversia acerca de la eficacia de las combinaciones de -- analgésicos de acción periférica y analgésicos opiáceos; exis- ten autores que las censuran grandemente⁽³⁴⁾; algunos estu- - dios indican que entre estas combinaciones y los analgésicos- periféricos solos, no existen diferencias significativas^(33,36) por último, otros estudios indican que la adición de una do-- sis relativamente baja de narcóticos a una dosis normalizada- de Acido acetilsalicílico, Acetaminofén o derivados del ácido propiónico produce bastante más sedación del dolor^(7,29). En las combinaciones generalmente se utiliza codefna, por poseer buena eficacia por vfa oral, en dosis de 30 a 60 mg. más do-- sis usuales de Acido acetilsalicílico, Acetaminofén o Ibupro- fén. Algunos estudios sugieren que particularmente, la mez-- ccla de ibuprofén con codefna es eficaz en el dolor postopera- torio⁽³⁴⁾.

En una paciente embarazada lo mejor es no administrar -- ningún medicamento, especialmente durante el primer trimestre del embarazo; a veces, sin embargo esto no puede ser cumplido. Dentro de los analgésicos, el ácido acetilsalicílico, se considera el más seguro para su uso en el embarazo, sin embargo debe evitarse antes del tiempo previsto para el parto. También puede utilizarse sin problema para el producto el Acetaminofén.

En lactantes y en niños el Acido acetilsalicílico también se considera el más seguro.

En pacientes con trastornos hemorrágicos y en los que -- utilizan anticoagulantes, el analgésico de elección es el acetaminofén. En estos casos se evita el Acido acetilsalicílico.

Cuando se prescriben medicamentos a pacientes con enfermedad hepática se debe evitar o al menos reducir los medicamentos que son primariamente metabolizados por el hígado, como lo son, en el caso de los analgésicos, el acetaminofén y los opiáceos.

En pacientes con una enfermedad renal terminal, el Acido acetilsalicílico y el acetaminofén pueden utilizarse pero en dosis bajas. Los opiáceos como la codefna, propoxifeno o meperidina pueden utilizarse sin peligro.

En pacientes diabéticos se evita el Acido acetilsalicílico

co, y en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca se evitan los derivados del ácido propiónico.

TERCER CAPITULO FARMACOS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA

INTRODUCCION

Los antimicrobianos son sustancias químicas producidas - por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos o pueden destruirlos. Difieren marcadamente en sus propiedades físicas-químicas y farmacológicas. La mayoría se han identificado químicamente y algunos se han sintetizado.

Las infecciones odontógenas abarcan infecciones desde -- abscesos periapicales hasta infecciones superficiales y profundas de los espacios aponeuróticos que se diseminan en los espacios contiguos de cabeza y cuello. En pacientes con infecciones odontógenas han sido observadas complicaciones graves como osteomielitis, obstrucción de las vías respiratorias, sinusitis, angina de Ludwig, septicemia, endocarditis infecciosa, meningitis, absceso cerebral, trombosis del seno cavernoso, mediastinitis e inclusive la muerte^(22,37). Es por todo lo anterior, que el Odontólogo debe conocer y utilizar correctamente los antimicrobianos. Estos fármacos se utilizan con objetivos tanto terapéuticos como profilácticos.

Los fármacos antimicrobianos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de infecciones odontógenas son las penicilinas, las eritromicinas, cefalosporinas y tetraciclinas. En algunas situaciones se necesita recurrir a la estreptomicina, vancomicina, lincomicina y clindamicina. En Odontología también se recurre a fármacos antimicóticos como la nistatina y anfotericina B y a fármacos antivirales.

Aspectos Históricos:

El concepto de que sustancias derivadas de un microorganismo vivo pueden matar a otro es muy antiguo. Hace más de 2500 años, los chinos ya conocían las propiedades terapéuticas de la cáscara enmohecida de la soja aplicada a ciertas infecciones.

La era moderna de la quimioterapia para enfermedades microbianas se inicia con el uso clínico de la sulfanilamida en 1936 y la edad de oro de la terapéutica antimicrobiana comenzó con la producción de la penicilina en 1941.

El descubrimiento y la introducción clínica de los fármacos antimicrobianos, es el acontecimiento que ha tenido mayor impacto en el tratamiento de las enfermedades, ya que con ello se logró una gran reducción de la mortalidad.

CLASIFICACION

La clasificación más conocida de los fármacos antimicrobianos es la que los agrupa según su mecanismo de acción y su estructura química:

I. Agentes que actúan sobre las paredes celulares bacterianas, inhibiendo su síntesis o activando las enzimas que -- las rompen. La pared celular bacteriana es una estructura -- que no tiene equivalente en la célula de los mamíferos, por -- lo que los fármacos que actúan sobre ella son virtualmente -- atóxicos para los organismos mamíferos. Estos fármacos son -- bactericidas.

1. Penicilinas
2. Cefalosporinas
3. Cicloserina
4. Vancomicina
5. Ristocetina
6. Bacitracina

II. Agentes que actúan afectando la permeabilidad de la membrana celular. Aunque estos fármacos tienen cierta toxicidad selectiva para los microorganismos, también pueden resultar bastante tóxicos para las células de los mamíferos.

1. Polimixina
2. Antimicóticos de polieno:

- a) Nistatina
- b) Anfotericina B

3. Antimicóticos imidazólicos:

- a) Ketoconazol
- b) Miconazol
- c) Clotrimazol

III. Agentes que causan inhibición reversible de la sin tesis de proteínas actuando sobre la función de los ribosomas. Estos fármacos poseen cierta toxicidad selectiva ya que los ribosomas bacterianos poseen mayor afinidad a estos antimicrobianos que los ribosomas de los mamíferos. Son drogas bacteriostáticas.

- 1. Cloranfenicol
- 2. Tetraciclinas
- 3. Antibióticos macrólidos:
 - a) Eritromicina
 - b) Lincomicina
 - c) Clindamicina
- 4. Espectinomina

IV. Agentes que alteran la síntesis proteica uniéndose a la subunidad ribosomal 30 s. Estos fármacos inhiben la sin tesis proteínica en la primera fase y en dosis bajas forman proteínas anormales. Son agentes bactericidas.

1. Aminoglucosidos:

- a) Estreptomicina
- b) Gentamicina
- c) Tobramicina
- d) Amicacina
- e) Netilmicina
- f) Kanamicina

V. Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico. Se considera que poseen cierta toxicidad para las células de los mamíferos. Generalmente son bactericidas.

1. Rifampicina

2. Quinolonas:

- a) Acido Nalidixico
- b) Acido Oxolinico
- c) Cinoxacina
- d) Norfloxacin
- e) Ciprofloxacina
- f) Pefloxacina

3. Metronidazol

VI. Los antimetabolitos son agentes que bloquean pasos metabólicos específicos esenciales para el microorganismo pero no para el huésped por lo que poseen toxicidad selectiva. En general actúan como bacteriostáticos.

1. Aciclovir
2. Idoxuridina
3. Amantadina
4. Vidarabina

FACTORES QUE MODIFICAN LA EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

El resultado favorable de una terapia antimicrobiana está bajo la influencia de numerosos factores que deben evaluarse antes de la elección de un antimicrobiano:

1. Espectro antibacteriano y especificidad. Los antimicrobianos pueden poseer un espectro de actividad estrecho o un espectro amplio. Poseen espectro estrecho, si son eficaces en especial ya sea contra microorganismos grampositivos o gramnegativos, pero no contra ambos. Y poseen amplio espectro, si inhiben ambos microorganismos, grampositivos y gramnegativos. Un antimicrobiano de espectro estrecho es normalmente más eficaz contra un grupo específico de microorganismos que un antibiótico de amplio espectro; además existe menor alteración de la microflora normal y menor incidencia de superinfecciones con un antibiótico de espectro reducido. Por esto, para elaborar el plan de tratamiento más eficaz debemos tener conocimiento del tipo de microorganismo infectante y utilizar al antimicrobiano de espectro estrecho más específico y aquel para el cual sea sensible el microorganismo.

2. Resistencia Bacteriana. Existen 2 tipos de resistencia bacteriana; la resistencia natural y la resistencia adquirida. La primera está presente en aquellos microorganismos que nunca han sido susceptibles a un determinado antimicrobiano. La segunda se produce en el microorganismo que en un principio era susceptible a un determinado antimicrobiano, pero que posteriormente desarrolló ciertas alteraciones y resistencias para sobrevivir en presencia de ese antimicrobiano.

El desarrollo de resistencia a los antimicrobianos implica un cambio genético que puede deberse a una mutación cromosómica espontánea, o a una transferencia de material genético de una bacteria a otra por transducción, transformación o conjugación. Estos cambios genéticos originan mecanismos por los cuales las bacterias se hacen resistentes como pueden ser, la síntesis de enzimas que inactivan al antimicrobiano y alteraciones ya sea en la permeabilidad de la célula al fármaco o en la afinidad que exista entre microorganismo-fármaco. Los antimicrobianos no causan la mutación pero si participan en el proceso de selección, por el cual las cepas sensibles se suprimen y las resistentes al antimicrobiano se multiplican sin trabas.

La Resistencia adquirida es un problema clínico que a menudo da lugar a una resistencia cruzada a otros fármacos, a mayor dificultad en la elección de un antimicrobiano y a la necesidad de utilizar pruebas de sensibilidad a los antimicro-

b) blancos para elegir el fármaco eficaz. Es importante no agravar este problema, sino por el contrario, reducirlo por los siguientes medios:

- a) Recurrir a fármacos antimicrobianos sólo cuando este bien justificado su empleo, ya que su uso imprudente lleva a la selección de microorganismos sumamente resistentes.
- b) Seleccionar adecuadamente el antimicrobiano de acuerdo a las pruebas de sensibilidad.
- c) Evitar el uso tópico de antimicrobianos.
- d) Utilizar dosis adecuadas del antimicrobiano por un tiempo adecuado para evitar el crecimiento de mutantes resistentes a los antimicrobianos.

3. Actividad bactericida o bacteriostática. Los 3 factores que determinan si un fármaco antimicrobiano será bacteriostático o bactericida son: a) el mecanismo de acción, - - b) la concentración del fármaco, y c) el tipo de microorganismo. Los agentes bactericidas son preferibles debido a que -- los agentes bacteriostáticos toman más tiempo para ser eficaces y para proporcionar un resultado exitoso necesitan de la participación de los mecanismos de defensa del huésped y del mantenimiento de niveles inhibitorios durante todo el curso del tratamiento.

4. Toxicidad Selectiva. La quimioterapia está basada en la toxicidad selectiva, la cual, se puede lograr en diferentes grados por los diversos mecanismos de acción, debido a que los procesos bioquímicos afectados difieren lo suficiente entre las células del mamífero y del microorganismo.

5. Concentración de antimicrobiano en el lugar de la infección. Existen varios factores que pueden modificar la concentración del antimicrobiano alcanzada en el sitio de infección y por lo tanto modificar también su eficacia. Estos factores son:

5a). Vía y tiempo de administración. En general se prefiere la vía oral, sin embargo, en pacientes graves la administración parenteral es la más indicada. Los antimicrobianos administrados por vía oral deben ingerirse cuando menos una hora antes de los alimentos o 2 horas después de los mismos.

5b). Regimen de dosificación. La inadecuada dosis y duración de la terapia estimulan el desarrollo de los organismos resistentes y la recurrencia de infecciones. El tratamiento usual de las infecciones dentales de etiología bacteriana requiere normalmente de 5 a 7 días de terapia; este período varía según la gravedad de la infección y el estado de los mecanismos de defensa del huésped. En pacientes con alteraciones renales y hepáticas se prefieren dosis por abajo de lo normal ya que estas alteraciones afectan la biotransfor-

mación o excreción del fármaco.

5c). Distribución de los antibióticos. Los fármacos antimicrobianos difieren en su capacidad para penetrar a ciertos compartimientos corporales y esto es de tomarse en cuenta al elegir el antimicrobiano.

5d). Formulaciones de dosificación. Existen diferencias en la biovalidez que pueden tener las diversas formulaciones o presentaciones de los laboratorios.

6. Edad, tipo y amplitud de la infección. Las infecciones más viejas son más difíciles de tratar que las infecciones recientes, ya que en las primeras, los microorganismos crecen con más lentitud y por lo tanto los antimicrobianos son menos activos. Una infección más amplia requiere mayor dosis de antibiótico, hecho que resalta la importancia de tratar una infección tan rápido como sea posible. Existen infecciones que por su gran cantidad de exudado purulento de tejido necrótico, y por la presencia de abscesos requieren además de la terapia con antimicrobiano un tratamiento quirúrgico rápido.

7. Factores del huésped. La erradicación final de una infección depende de los siguientes factores relacionados con el huésped:

7a). Estado de los mecanismos de defensa del paciente. El antimicrobiano necesita de la intervención de los mecanis-

mos de defensa del huésped para la total erradicación de la infección, estos mecanismos pueden estar deteriorados por varias causas como enfermedades, tratamientos con ciertas drogas inmunosupresoras, o el natural envejecimiento del paciente; en estas situaciones es más difícil controlar la infección y se debe utilizar un antimicrobiano bactericida.

7b). Edad. En los pacientes menores de un año, los procesos de biotransformación farmacológica y la función renal no están totalmente desarrollados; y en los pacientes mayores de 50 años debido a enfermedades o al envejecimiento, las funciones renal y hepática pueden disminuir; en ambos casos se requiere una reducción en la dosis del antimicrobiano.

7c). Embarazo. El embarazo impone mayor riesgo de reacción a los agentes antimicrobianos para la madre y el feto. Los antimicrobianos más tóxicos son la estreptomycin, tetraciclinas, sulfonamidas y el cloranfenicol. Se debe tomar en cuenta que durante el embarazo se afecta la farmacocinética de algunos antimicrobianos.

7d). Alergia a los antimicrobianos. Los pacientes con antecedentes de alergia deben poner en alerta al médico sobre la posibilidad de reacción alérgica a los antimicrobianos, sobre todo a los de elevada potencia alérgica como son las penicilinas y las cefalosporinas.

CARACTERISTICAS INDIVIDUALES DE LOS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA

PENICILINAS

La penicilina, es un ácido orgánico obtenido a partir de los cultivos del hongo *Penicillium chrysogenum*, y *Penicillium notatum*, es uno de los antimicrobianos más importantes y más ampliamente utilizados y que en realidad posee muchas de las propiedades deseadas de un antimicrobiano ideal. Es rápidamente bactericida, y virtualmente atóxica para las células de los mamíferos.

En 1928 Alexander Fleming observó que un hongo del género *Penicillium*, que contaminaba uno de sus cultivos, provocaba la lisis de las bacterias de las cercanías. A la sustancia antibacteriana la llamó penicilina. Desde 1941 se difundió el uso de la penicilina como antibiótico. Posteriormente a partir de este compuesto original, se desarrollaron diferentes tipos de penicilinas.

Estructura Química

La Penicilina G es la única penicilina natural, empleada clínicamente, a partir de ella se derivan muchas otras penicilinas.

Todas las penicilinas, tienen el mismo núcleo básico: el ácido 6-amino penicilánico; este núcleo es el que proporciona

la actividad biológica y está formado por un anillo de tiazolidina, unido a un anillo betalactámico. Las diferentes cadenas laterales que se unen al núcleo básico de penicilina, marcan las diferencias individuales entre una y otra penicilina.

Clasificación:

De acuerdo con su espectro de actividad antimicrobiana, las penicilinas se clasifican de la manera siguiente:

I. Penicilinas de espectro reducido susceptibles a la penicilinasas. Son eficaces principalmente contra cocos grampositivos, pero ineficaces con bacterias productoras de penicilinasas, como los *Staphylococcus aureus*. Su espectro de actividad incluye cocos y bacilos grampositivos, espiroquetas, muchos anaerobios y algunos cocos aerobios gramnegativos como *Neisseria*.

1. Penicilina G o Benzilpenicilina.
2. Penicilina V o Fenoximetilpenicilina.

II. Penicilinas de espectro reducido resistentes a la penicilinasas. Estas penicilinas tienen actividad menos potente contra los microorganismos sensibles a la penicilina G, pero son las drogas de elección para atacar a microorganismos productores de penicilinasas como es el *Staphylococcus aureus*.

1. Meticilina
2. Nafcilina

3. Oxacilina
4. Cloxacilina
5. Dicloxacilina
6. Floxacilina

III. Penicilinas de Amplio espectro. Su actividad se extiende hasta incluir microorganismos gramnegativos. Son menos activos que la penicilina G y V contra los microorganismos grampositivos y son inactivadas por los microorganismos productores de penicilinas.

A) Penicilinas de amplio espectro tipo ampicilina. Su espectro de actividad incluye *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, y especies de *Neisseria*.

1. Ampicilina
2. Amoxicilina
3. Hetacilina

B) Penicilinas de amplio espectro tipo carbencilina. Su espectro incluye además de *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y especies de *Neisseria*, especies de *Pseudomonas*, *enterobacter* y *Proteus*.

1. Carbencilina
2. Indanilcarbencilina

3. Ticarcilina

4. Azlocilina

C) Penicilinas de amplio espectro que tienen una útil - actividad antimicrobiana contra especies de Klebsiella. Estos agentes también son útiles contra pseudomonas y especies de enterobacter.

1. Mezlocilina

2. Piperacilina

Mecanismo de Acción:

Todas las penicilinas tienen el mismo mecanismo de acción, actúan inhibiendo la enzima transpeptidasa que causa el entrecruzamiento de los polímeros del péptido glicano durante la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. De esta forma inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Son bactericidas contra bacterias en crecimiento e ineficaces contra microorganismos inactivos.

Resistencia Adquirida a las Penicilinas:

El principal mecanismo por el cual las bacterias se hacen resistentes a la penicilina, es a través de mutantes que elaboran enzimas llamadas penicilinasas o B-lactamasas; estas enzimas inactivan a la penicilina al degradar el anillo betalactámico.

Los microorganismos que han desarrollado resistencia a -

La penicilina, son principalmente estafilococos, aunque también algunas bacterias neumocócicas y gonocócicas.

PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO SUSCEPTIBLES A LA
PENICILINASA: PENICILINA G Y PENICILINA V

Espectro de Actividad:

El espectro antimicrobiano de la penicilina G o benzilpenicilina y el de la penicilina V o fenoximetilpenicilina, son muy similares para los microorganismos aerobios grampositivos; en cambio, la penicilina G es de 5 a 10 veces más activa contra los microorganismos gramnegativos, especialmente especies de Neisseria y algunos anaerobios.

La penicilina G es sumamente efectiva contra los siguientes microorganismos: a) cocos grampositivos: streptococcus -- pyogenes, streptococcus viridans, streptococcus anaerobicos, streptococcus pneumoniae y staphilococcus aureus; b) cocos - - gramnegativos: neisseria gonorrhoeae y neisseria meningitidis; c) bacilos grampositivos: clostridium perfringens y clostridium perfringens y clostridium tetani; d) bacilos gramnegativos: cepas orofaríngeas de Bacteroides, Leptotrichia bucalis, streptobacillus moniliformis, y pasteurilla multocida; e) espiroquetas; treponema pallidum y Leptospira; f) actinomicetos: actinomyces israelii. Debemos tomar en cuenta que muchas cepas de estas especies se han tornado resistentes a la penicilina. Actualmente en los pacientes hospitalizados la frecuen

cia de cepas resistentes de staphilococcus aureus puede ser - de hasta el 90 al 95%⁽²⁾. También se han descrito algunas ce - pas de gonococos y neumococos resistentes a la penicilina⁽²⁾. La mayoría de las cepas de corynebacterium diphtheriae y de -- bacillus anthracis son sensibles a la penicilina G.

Farmacocinética:

Absorción:

La penicilina G es ácido lábil por lo que sólo una terce - ra parte de una dosis oral se absorbe del tracto gastrointes - tinal. Es por esto que la penicilina G es normalmente admi - nistrada sólo por vfa parenteral. Después de la inyección in - tramuscular, la penicilina G alcanza concentraciones plasmáti - cas pico en 15 a 30 minutos.

Si necesitamos utilizar la vfa oral recurriremos a la Pe - nicilina V, la cual es estable en medio ácido, por lo que se - absorbe mejor del tracto gastrointestinal. Existe controver - sia acerca de cuando se absorbe mejor, si con el estómago va - cío^(3,7,27), o después de una comida⁽²⁾. La vida media apro - ximada es de 30 minutos.

Distribución:

Las penicilinas G y V se distribuyen con amplitud en el - organismo. Se unen en un 65% a las protefmas plasmáticas. - Tienen acceso a heridas, tejido blando, saliva y hasta a abs -

cesos. En condiciones normales penetran poco en el líquido cefalorraquídeo, el humor acuoso y los líquidos articulares, sin embargo la inflamación en estas zonas permite concentraciones terapéuticas. La concentración de penicilina que se alcanza en los huesos, es una fracción de la concentración plasmática, pero parece ser suficiente para el tratamiento eficaz de ciertas clases de infecciones óseas⁽²⁷⁾.

Excreción:

Las penicilinas G y V se eliminan rápidamente del organismo, principalmente por el riñón, mediante secreción tubular y filtración glomerular, y en una pequeña parte de la bilis, leche y saliva. Se excretan en forma activa, ya que no son metabolizadas en el organismo.

Debido a que el tiempo medio de eliminación de la penicilina G cristalina o penicilina soluble, es muy corto, de 30 minutos, se utilizan actualmente 2 preparados de acción prolongada: la penicilina G procaina y la penicilina G benzatínica. Ambas son sales insolubles en agua, se inyectan en la parte profunda del músculo, y proporcionan niveles sanguíneos más bajos pero más largos que las dosis equivalentes de penicilina G cristalina. La efectividad de la penicilina G procaina se prolonga por 24 horas. La penicilina G benzatina es mucho menos soluble y por lo tanto se absorbe más lentamente que la procaina, produce una duración promedio de actividad -

antimicrobiana demostrable en el plasma, de unos 26 días^(1,2); alcanza concentraciones inadecuadas para el tratamiento de muchas infecciones agudas, sin embargo es muy útil en el tratamiento profiláctico de pacientes que han tenido recientemente episodios de fiebre reumática.

Para prolongar la vida media de la penicilina también se ha utilizado el probenecid, droga que bloquea la secreción tubular renal de la penicilina.

En los recién nacidos y en los lactantes, los valores de clearance son mucho menores. Con la edad, disminuye la función excretoria renal y por lo tanto la velocidad de eliminación del antimicrobiano también va a ser menor.

Usos Terapéuticos Generales:

Las penicilinas G y V son ampliamente utilizadas y son el tratamiento de elección para gran cantidad de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos altamente sensibles a ellas, como son: la fiebre reumática, escarlatina, erisipela, sífilis, gonorrea, enfermedades neumocócicas, meningocócicas y estreptocócicas.

La penicilina G cristalina se utiliza generalmente en infecciones graves como septicemia, neumonía, empiema y meningitis supurativa, endocarditis, pericarditis y peritonitis producidas por gérmenes grampositivos.

La penicilina G Benzatina se emplea en la profilaxis de infecciones por estreptococo beta hemolítico en pacientes con fiebre reumática. También se utiliza como tratamiento en la sífilis.

La penicilina G Procaína está indicada en infecciones es treptocócicas y gonocócicas leves y moderadas.

La penicilina V está indicada cuando la terapia oral está recomendada.

Usos Terapéuticos en Odontología:

La mayor parte de las infecciones dentales de etiología normal pueden ser efectivamente tratadas con una de las penicilinas (7,27).

La penicilina V es de todas las penicilinas el fármaco de elección para infecciones comunes de cara y boca. A pesar de que el espectro de actividad de la penicilina G es casi idéntico al de la penicilina V, se prefiere utilizar generalmente esta última debido a que se administra por vía oral.

Existen infecciones dentales para las cuales resultan inadecuadas las penicilinas G y V, tal es el caso de infecciones producidas por microorganismos productores de penicilinas y de infecciones periodontales en las que se prefiere una penicilina de amplio espectro por estar presentes tanto organismos grampositivos como gramnegativos.

Dosis, Vfa de Administración y Preparados:

La penicilina G cristalina, o penicilina G en solución acuosa, se administra por vfa intravenosa o por vfa intramuscular. La dosis depende del padecimiento, en adultos la dosis usual por vfa intramuscular es de 600 000 a 1 000 000 U c/4-6 horas, y por vfa intravenosa la dosis puede variar desde 1 000 000 hasta 5 000 000 U c/4-6 horas. En lactantes la dosis promedio es de 30 000 U por kg c/12 horas, en niños menores de 12 años la dosis puede variar de 4000 a 16 000 U por kg c/4 horas. Las infecciones severas deben ser tratadas mediante un infusión continua. La penicilina G cristalina se encuentra disponible en forma de sales de sodio y potasio solubles en agua. En México la penicilina G potásica se encuentra disponible únicamente en forma combinada con penicilina benzatínica y procainica. La penicilina G sódica se encuentra tanto sola como combinada. Existen frascos ampula que contienen ya sea 1, 5 ó 10 millones de unidades de penicilina G sódica. Existen preparados que combinan la penicilina G sódica (100 000, 200 000, ó 300 000 U) con la penicilina G procaina (300 000, ó 600 000 U); y algunos añaden además penicilina G benzatínica (600 000 U).

La penicilina G benzatina únicamente se administra por vfa intramuscular. La dosis usual en la profilaxia de la fiebre reumática es de 1 200 000 a 2 400 000 U c/mes. En niños que pesan menos de 27 kg, la dosis es la mitad. Esta penici-

lina se encuentra disponible en frascos ampula que contienen 600 000, 1 200 000 y 2 400 000 U de penicilina G benzatina. - También está disponible en combinación con penicilina G procaína y penicilina G cristalina.

La penicilina G procaína se administra únicamente por vía intramuscular. La dosis y duración del tratamiento varían dependiendo del padecimiento. En caso de infecciones leves o moderadas se recomienda administrar, en adultos, de 600 000 a 1 200 000 U c/24 horas durante 10 días y en niños de 10 000 a 100 000 U por kg cada 24 horas durante 10 días. - En México se encuentra únicamente en combinación. Existen frascos ampula que contienen penicilina G procaína (300 000, 600 000 U) más penicilina G sódica (100 000 ó 200 000 U).

La penicilina V se administra por vía oral. En adultos la dosis varía de 200 000 a 800 000 U c/4 a 6 horas, y en niños la dosis varía de 6 500 a 13 000 U por kg c/6 horas. En el país la penicilina V está disponible en suspensión o solución oral; también está disponible en tabletas que contienen 400 000 ó 1 000 000 U. Aproximadamente 400 000 U de penicilina V equivalen a 250 mg. de penicilina V y 1 000 000 U equivalen a 625 mg.

PENICILINAS DE ESPECTRO REDUCIDO RESISTENTES A LA PENICILINASA

La meticilina fué el primer derivado semisintético que se introdujo al mercado que era estable en presencia de penicilinasas o B-lactamasas. Posteriormente se introdujeron la nafcilina y los derivados del isoxazolil: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y floxacilina.

Espectro de Actividad:

El espectro antibacteriano de este tipo de penicilinas es similar al de la penicilina G, excepto que estos fármacos son más eficaces contra el Staphylococcus aureus y contra otros microorganismos productores de penicilinasas, pero son mucho menos activos contra otras especies grampositivas, y no presentan actividad contra microorganismos gramnegativos.

Existe un número creciente de informes sobre estafilococos resistentes a la meticilina, se trata de una resistencia cruzada a todos los derivados de la penicilina, y con frecuencia a la estreptomycin, tetraciclina, eritromicina y clindamicina (2, 7, 27). En estos casos de microorganismos meticilinarresistentes se recurre al uso de la vancomicina.

Farmacocinética:

La meticilina es lábil en medio ácido por lo que se administra sólo por vía parenteral. Cuando se administra por vía

intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 30 a 60 minutos. El 40% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas. Se excreta por vía renal.

La Nafcilina se administra por vía parenteral y puede ser administrada por vía oral, aunque por esta vía, su absorción es variable. Se une a las proteínas en un 90%. Las concentraciones que alcanza en el líquido cefalorraquídeo son adecuadas para tratar una infección a este nivel. Se excreta principalmente por vía biliar.

Los derivados isoxazolil son relativamente estables en medio ácido por lo que son preferidos para la administración oral. La dicloxacilina y cloxacilina son los derivados que se absorben mejor del tubo digestivo. La absorción de estos fármacos es mejor cuando se ingieren en ayunas. La oxacilina también puede administrarse por vía parenteral. Estos derivados se ligan en un 90 a 95% a las proteínas plasmáticas. La vida media de estos fármacos es de 30 a 60 minutos. Se excretan por vía renal y biliar. Los intervalos entre las dosis de oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina no necesitan variar para los pacientes con insuficiencia renal.

Usos Terapéuticos:

Tanto en Medicina como en Odontología, estos fármacos, se deben utilizar únicamente en el tratamiento de infecciones cuya causa conocida o sospechada son los microorganismos pro-

ductores de penicilinas, principalmente staphylococcus aureus. Estos agentes no deben emplearse rutinariamente debido a que pueden inducir la producción de penicilinas mediante microorganismos y desarrollar un tipo serio de resistencia bacteriana.

Dosis y Preparados:

La dosis usual de Meticilina es de 4 a 12 gramos al día en los adultos, y de 100 a 200 mg por kg al día en los niños, divididos en 4 ó 6 inyecciones intravenosas. Este fármaco no se encuentra disponible en el país.

La dosis usual de Nafcilina, en adultos, por vía parenteral es de 6 a 12 gramos diarios divididos en 6 administraciones, y en niños es de 100 a 200 mg por kg al día en dosis divididas con intervalos de 4 a 6 horas. La vía oral no se recomienda. La Nafcilina no se encuentra disponible en México.

La dosis oral usual de Oxacilina en los adultos, es de 2 a 4 gramos al día divididos en 4 tomas, y en los niños es de 50 a 100 mg por kg al día divididos igualmente en 4 tomas. Por vía parenteral las dosis son generalmente más altas. En México no se encuentra disponible este medicamento.

La Cloxacilina se administra en adultos, en dosis de 250 mg. por vía oral cada 6 horas, para infecciones leves a

moderadas; para infecciones severas la dosis es de 500 mg o más c/6 horas. La dosis para niños es de 50 a 100 mg por kg al día divididos en 4 tomas. No se vende en el país.

La dosis usual para adultos de dicloxacilina es de 250 mg o más c/6 horas, y para niños que pesan menos de 40 kg, la dosis es de 25 mg por kg en 4 administraciones. La dicloxacilina no debe darse a recién nacidos. En el país se encuentra disponible para uso oral en cápsulas de 250 mg y en suspensión oral. Y para uso parenteral en frascos ampula con 250 y 500 mg de dicloxacilina.

La dosis usual de Floxacilina o Flucloxacilina, en adultos es de 500 a 1000 mg c/8 horas, y en niños es de 250 a 500 mg c/8 horas. La presentación de la Floxacilina es en cápsulas de 500 mg y en suspensión oral.

PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO TIPO AMPICILINA O AMINOPENICILINAS

La ampicilina y la amoxicilina son los fármacos principales de este tipo de penicilinas. Dentro de las aminopenicilinas también se incluyen a la becampicilina, hetacilina, pivampicilina, talampicilina, epicilina y ciclacilina.

Espectro de Actividad:

Las aminopenicilinas son algo menos activas que la penicilina G contra cocos grampositivos, con excepción de los en-

terococos. Su espectro de actividad incluye cocos grampositivos: *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus faecalis* (enterococos); cocos gramnegativos: *Neisseria gonorrhoeae*, bacilos grampositivos: *Listeria monocytogenes*; bacilos gramnegativos: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Haemophilus influenzae*; y actinomicetos: *Nocardia*.

Gran cantidad de microorganismos sensibles en un principio, a las aminopenicilinas, han desarrollado resistencia a estos fármacos. Han desarrollado resistencia cepas de *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, y *Salmonella*. Casi todas las cepas de *enterobacter*, *Shigella*, *pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Proteus* son actualmente resistentes. Además debemos recordar que todas las penicilinas de amplio espectro son inactivadas por microorganismos productores de penicilinasas.

Farmacocinética:

La ampicilina es estable en medio ácido, se absorbe bien después de la administración oral y obtiene concentraciones plasmáticas máximas a las 2 horas, persiste en el plasma por 4 horas. Se distribuye por todo el organismo y se excreta -- principalmente en la orina y cantidades apreciables del fármaco se excretan por las heces.

La Amoxicilina es estable en medio ácido, y se absorbe -- del tracto gastrointestinal en forma más rápida y completa --

que la ampicilina. Los alimentos no interfieren en la absorción. La concentración plasmática máxima se alcanza en 2 horas. Debido a su mejor absorción, la duración de los niveles plasmáticos activos de amoxicilina, es el doble que la de la ampicilina. Por esta razón la amoxicilina, se administra sólo 3 veces al día. Un 50% se excreta en forma activa por la orina.

Después de su administración y durante su absorción, la Becampicilina, Hetacilina y Pivampicilina, son hidrolizadas rápidamente para formar ampicilina. Es dudoso que estos 3 fármacos, además de la Talampicilina, Epicilina y Ciclacilina, poseen alguna ventaja sobre la ampicilina.

Usos Terapéuticos:

La Ampicilina y Amoxicilina están indicadas como agentes de primera elección en los siguientes casos: en uretritis gonocócica; en infecciones respiratorias superiores, otitis, sinusitis y meningitis, producidas por *haemophilus influenzae*; y en infecciones del tracto urinario producidas por enterococos, *escherichia coli* y *proteus mirabilis*.

La amoxicilina puede ser de utilidad en infecciones dentobucales que se sabe son causadas por microorganismos gramnegativos sensibles o en infecciones mixtas. Además este fármaco tiene la ventaja de que se administra por vía oral.

Las penicilinas tipo ampicilina son menos eficaces que la penicilina G contra microorganismos grampositivos por lo que no deben utilizarse como sustitutos de la penicilina G o V.

Dosis y Preparados:

La dosis usual de Ampicilina en adultos es de 500 a 1 000 mg c/6 horas por vfa oral. En infecciones severas la dosis se incrementa a 1.5 ó 3 gr c/6 hrs. por vfa parenteral. En niños la dosis es de 25 a 50 mg por kg c/6 hrs. En el país la ampicilina se encuentra disponible para su administración oral en cápsulas de 250 y 500 mg; en tabletas de 250, 500 y 1 000 mg; en comprimidos de 1 000 mg; y en suspensión oral. Para su administración parenteral se encuentra en frascos ampula que contienen 125, 250, 500, 1 000, y 5 000 mg de ampicilina. Existen combinaciones de ampicilina con enzimas antiinflamatorias, y de ampicilina con dicloxacilina. Para la administración rectal, la ampicilina se vende en supositorios de 250 mg.

La dosis usual en adultos de amoxicilina es de 250 a 500 mg. c/8 horas por vfa oral; y en niños es de 7 a 13 mg por kg c/8 hrs. En México se encuentra en cápsulas de 250 y 500 mg, en tabletas de 1 000 mg, en suspensión oral, y en frasco ampula de 250 y 500 mg para administración parenteral.

La dosis de Hatacilina en adultos es de 225 a 450 mg - -

c/6 hrs. por vfa oral, y en niños es de 125-250 mg c/8 hrs. - En México se expende en cápsulas con el equivalente a 250 y - 500 mg de ampicilina; y en frasco ampula con el equivalente a 125, 250, 500 y 1 000 mg de ampicilina.

La Becampicilina, Pivampicilina, Talampicilina, Ciclacilina y Epicilina, no se encuentran disponibles en el país.

PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO TIPO CARBENCILINA

Este grupo incluye a la Carbenicilina, indanil-carbenicilina, Ticarcilina y Azlocilina. Son los fármacos de primera elección para infecciones del tracto urinario o neumonía producidas por *Pseudomonas aeruginosa*. También se utilizan en infecciones producidas por cepas de *Haemophilus influenzae*, *Proteus*, *Enterobacter* y *Escherichia coli*, resistentes a la ampicilina. Generalmente, no tienen aplicación en el tratamiento de infecciones dentales.

MEZLOCILINA Y PIPERACILINA

El espectro de actividad de la mezlocilina y de la piperacilina es muy similar al de las penicilinas tipo carbencilina, con excepción de que son más activas contra *Klebsiella*. No tienen utilidad en Odontología.

REACCIONES ADVERSAS A LAS PENICILINAS

Las penicilinas se encuentran entre los fármacos con menor toxicidad directa, sin embargo son la causa más común de alergia a las drogas.

Reacciones Alérgicas:

La frecuencia total de las reacciones a las penicilinas varía del .7 al 10% en diferentes estudios⁽²⁾. De todas las preparaciones de penicilina, la penicilina G procaína es la que se asocia con la mayor frecuencia de alergia⁽⁷⁾. La administración tóptica es la que con mayor frecuencia causa sensibilización. Existen diferentes reacciones alérgicas a las penicilinas:

a) Reacciones alérgicas agudas. Se manifiestan dentro de los 30 minutos después de la administración, se refiere principalmente al shock anafiláctico, que se caracteriza por urticaria, angioedema, broncoconstricción, alteraciones gastrointestinales y shock vascular. El uso de epinefrina o adrenalina por vía parenteral y usualmente también un antihistamínico y un corticosteroide es el tratamiento de elección para una reacción aguda.

b) Reacciones alérgicas aceleradas. Se inician de 30 minutos a 48 horas, después de administrada la penicilina, incluye urticaria, prurito, disnea, edema laríngeo moderado y reacciones inflamatorias locales.

c) Reacciones de hipersensibilidad retardada: Tardan -- más de 48 horas en presentarse, e incluyen: erupciones cutá-- neas, dermatitis exfoliativa, nefritis intersticial, glositis aguda, estomatitis, queilosis y enfermedad del suero. Una -- frecuencia elevada de nefritis intersticial se ha asociado al uso de Meticilina.

Cualquier penicilina debe evitarse en pacientes con his-- toria documentada de alergia a la penicilina. Un paciente -- que se considera alérgico a un derivado penicilínico, tam-- bién se considera alérgico a todos los demás derivados.

Efectos adversos no alérgicos:

La penicilina puede causar irritación directa en los te-- jidos, neurotoxicidad que puede ocasionar convulsiones, desor-- denes gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarreas y -- superinfecciones principalmente con penicilinas de amplio es-- pectro y con la administración oral.

Algunos efectos adversos raros incluyen reacciones hepa-- totóxicas asociadas a la oxacilina y nafcilina, disfunción -- plaquetaria asociada a la penicilina G, carbencilina, tecarci-- lina y metcilina, granulocitopenia y agranulocitosis asocia-- das con el uso de ampicilina, leucopenia relacionada con el -- uso de nafcilina y lesión renal relacionada con la metcilina.

Las sales de la penicilina G pueden ser la causa de insu

ficiencia cardiaca congestiva y de toxicidad cardiaca. La inyección de penicilina G procaína puede provocar una reacción inmediata caracterizada por mareos, tinnitus, cefalea, alucinaciones y a veces crisis epilépticas.

La ampicilina puede ser responsable de erupciones cutáneas y del desarrollo de colitis pseudomembranosa⁽²⁷⁾ debido a superinfección. La ampicilina y la amoxicilina pueden causar alteraciones gastrointestinales manifestadas principalmente por la presencia de diarrea.

CEFALOSPORINAS

Las Cefalosporinas son antimicrobianos B lactámicos, obtenidos originalmente del hongo *Cephalosporium acremonium*. Estos antimicrobianos aunque poco, se llegan a utilizar en las infecciones orales. Su mecanismo de acción es aparentemente el mismo o muy parecido al de las penicilinas, por lo que se consideran fármacos bactericidas.

Estructura Química:

Tres diferentes antimicrobianos: cefalosporina C, N y P se sintetizan por el hongo *Cephalosporium acremonium*. A partir del núcleo básico de la cefalosporina C: ácido 7-aminocefalosporánico, y con el agregado de cadenas laterales, fue posible producir toda una familia de cefalosporinas semisintéticas.

Las cefalosporinas poseen similitud estructural con las penicilinas, el núcleo de las cefalosporinas difiere del núcleo de la penicilina, únicamente en que el anillo beta lactámico está unido a un anillo de seis miembros de dihidrotiazina, en lugar de estar unido a un anillo de cinco miembros de tiazolidina.

Clasificación y Espectro Antimicrobiano:

Existe un sistema de clasificación de acuerdo con las "generaciones" de cefalosporinas, esta clasificación se basa en los rasgos generales de actividad antimicrobiana, e incluye 3 grupos de cefalosporinas:

1. Cefalosporinas de primera generación.

Este tipo de cefalosporinas ejercen adecuada actividad contra las bacterias grampositivas y actividad relativamente modesta contra los microorganismos gramnegativos. El espectro antibacteriano es similar al de las penicilinas resistentes a la penicilinasas.

1. Cefalotina
2. Cefapirina
3. Cefazolina
4. Cefalexina
5. Cefradina
6. Cefadroxil

II. Cefalosporinas de segunda generación.

Ejercen acción algo mayor contra los microorganismos - - gramnegativos. Son activas contra Haemophilus influenzae. - El Cefamandol también es eficaz contra Enterobacter, y la Cefoxitina también es eficaz contra Bacteroides fragilis.

1. Cefamandol
2. Cefoxitina
3. Cefaclor
4. Cefuroxima
5. Cefonicida
6. Ceforanida

III. Cefalosporinas de Tercera Generación:

Son menos activas que los agentes de primera generación - contra los microorganismos grampositivos, pero más activas -- contra una amplia gama de gérmenes gramnegativos como Escheri chia coli, Proteus, Klebsiella, Serratia, Enterobacter y Bacteroides fragilis. Algunas de estas cefalosporinas también - son activas contra Pseudomona aeruginosa.

1. Cefotaxime
2. Moxalactam
3. Ceftizoxima
4. Ceftriaxona
5. Cefoperazona

Resistencia Bacteriana:

Las bacterias pueden producir betalactamasas o cefalosporinasas, enzimas que pueden romper el anillo betalactámico e inactivar las cefalosporinas. Las cefalosporinas poseen diferente susceptibilidad a la betalactamasa. La cefaloridina es la más sensible a estas enzimas. La Cefuroxima y la mayoría de las cefalosporinas de tercera generación son relativamente resistentes a la hidrólisis por las betalactamasas bacterianas.

Al parecer hay poca resistencia cruzada entre las cefalosporinas y las penicilinas, excepto con estafilococos metilicilinarresistentes. La Cefalotina es una de las cefalosporinas más resistentes a los ataques por betalactamasa estafilocócica.

Farmacocinética:

La Cefalexina, cefradina, cefadroxil y cefaclor, son resistentes a los ácidos y se absorben suficientemente bien en el tubo digestivo por lo que son utilizadas por vía oral. Todas las demás cefalosporinas son ácido-lábiles y se hidrolizan al administrarse oralmente, por lo que se utilizan por vía parenteral.

Las cefalosporinas se unen parcialmente a las proteínas plasmáticas y penetran bien en los fluidos corporales a excepción del humor acuoso y del líquido cefalorraquídeo. La Cef-

triazona, Cefotaxime y Moxalactama son las únicas cefalosporinas que proporcionan niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo.

La mayor parte de las cefalosporinas tiene una vida media de menos de una hora; algunas son excretadas intactas por el riñón y otras se metabolizan a compuestos menos activos.

Efectos Secundarios:

Las cefalosporinas comparten todos los efectos tóxicos de las penicilinas. El efecto secundario más frecuente es la reacción alérgica consistente en urticaria, broncoespasmo, enfermedad del suero, anafilaxia y más comúnmente aparece rash-maculopapular. Los efectos no alérgicos son tromboflebitis, alteraciones gastrointestinales después de la administración oral, fiebre y dolor en el punto de inyección. Se han reportado casos raros de depresión de la médula ósea, caracterizada por granulocitopenia y casos de hemorragia por hipoprotrombinemia, trombocitopenia o disfunción plaquetaria. Las cefalosporinas han causado nefrotoxicidad y alteración hepática. La Cefaloridina es una cefalosporina que ya no se comercializa en Estados Unidos debido a que se asociaba a casos de necrosis tubular renal. Las Cefalosporinas de amplio espectro como el Moxalactam, pueden ser responsables de superinfecciones por enterococos, pseudomonas y candida.

La sensibilidad cruzada existente entre las cefalospori-

nas y las penicilinas deriva de su semejanza química y se presenta en un 8 a 10% de los casos^(2,7,31). Si la reacción a la penicilina es de tipo retardado la cefalosporina puede ser normalmente administrada, en cambio si la reacción a las penicilinas es aguda, no deben administrarse cefalosporinas.

Usos Terapéuticos Generales:

En épocas pasadas se afirmaba que las cefalosporinas no eran drogas de primera opción en ninguna situación clínica, -- sin embargo las indicaciones para su empleo parecen estar modificándose.

Las cefalosporinas, junto con aminoglucósidos o sin ellos, han sido consideradas como las drogas de elección en las infecciones graves causadas por *Klebsiella*. Se utilizan para la profilaxis antes de intervenciones quirúrgicas, en casos de microorganismos resistentes a otros antibióticos, como alternativa de las penicilinas en varios tipos de infecciones incluyendo las estreptocócicas, estafilocócicas, gonocócicas y meningocócicas y como tratamiento inicial de infecciones -- por microorganismos desconocidos. Las cefalosporinas de tercera generación son las drogas de elección en el tratamiento de la meningitis causada por bacterias entéricas gramnegativas, estas cefalosporinas son empleadas por algunos especialistas para tratar infecciones graves causadas por microorganismos gramnegativos.

Usos Terapéuticos en Odontología:

Las cefalosporinas pueden ser útiles en el tratamiento de las infecciones buco-dentales de pacientes que no pueden tomar ni penicilinas, ni eritromicinas; también son útiles en infecciones dentales raras causadas por cepas de Klebsiella. Las cefalosporinas de amplio espectro se llegan a usar como alternativa de la ampicilina, excepto en infecciones que comprenden espiroquetas como es la estomatitis de Vincent. Las cefalosporinas se consideran la última línea de defensa para infecciones graves de cara y boca.

Dosis y Preparados:

La Cefalotina se administra por vfa intravenosa ya que por vfa intramuscular es muy dolorosa. La dosis usual es de 500 a 1 000 mg c/4 horas. La Cefalotina se encuentra disponible en frascos ampula de 1 gr.

La Cefalexina se utiliza en dosis de 250 a 500 mg c/6 horas; se encuentra en el país, para administración oral en cápsulas de 250 y 500 mg, en tabletas de 500 y 1 000 mg y en suspensión oral.

La Cefradina se administra tanto por vfa oral como parenteral (IM o IV), en dosis de 250 a 1 000 mg c/6 horas; está disponible en cápsulas de 250 y 500 mg, en tabletas de 1 000 mg, en suspensión oral y en frasco ampula con 500 ó 1 000 mg, para administración parenteral.

La dosis usual de Cefadroxil es de 1 gr c/12 horas; esta cefalosporina se encuentra en cápsulas de 250 y 500 mg y en suspensión oral.

El Cefaclor se administra oralmente en dosis de 250 mg - cada 8 horas. Está disponible en cápsulas de 250 mg y en suspensión oral.

La dosis usual de Cefuroxima es de 750 mg c/8 horas. - - Existe un frasco ampula de 250, 750 y 1 500 mg para administración tanto intramuscular como intravenosa.

La dosis usual de Cefotaxima es de 500 a 1 000 mg c/4 a 6 horas, se encuentra para la administración intravenosa en frascos ampula de 1 gr. y para administración intravenosa o intramuscular en frascos ampula de 500 mg.

Las Cefalosporinas antes mencionadas son las únicas que se encuentran en el mercado nacional.

ERITROMICINAS

La eritromicina es un antibiótico macrólido descubierto en 1952 en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*, es utilizado sobre todo para tratar las infecciones susceptibles en pacientes alérgicos a las penicilinas.

Química:

Los antimicrobianos macrólidos están conformados químicamente por un anillo de lactona de muchos miembros al que se unen uno o más desoxiazúcares.

Mecanismo de Acción y Espectro Antimicrobiano:

La Eritromicina actúa inhibiendo la síntesis de proteínas uniéndose a subunidades ribosomales 50 s de microorganismos sensibles. Generalmente es bacteriostática, aunque también puede ser bactericida.

El espectro antibacteriano de la eritromicina es semejante al de la penicilina G. Es especialmente eficaz contra los microorganismos grampositivos. Es efectiva contra cocos grampositivos. Aunque en general se considera de espectro estrecho, también afecta en diferentes grados a *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* y a *Legionella pneumophila*.

En especial los estafilococos desarrollan con rapidez resistencia a este antibiótico. La resistencia cruzada con otros antimicrobianos macrólidos y con la clindamicina es común.

Debido a que la eritromicina es un fármaco bacteriostático y a que desarrolla resistencia rápidamente, es necesario -

que la dosificación, duración y concentración sean adecuadamente mantenidas durante la terapia.

Farmacocinética:

La Eritromicina base se absorbe adecuadamente de la parte superior del intestino delgado, pero es inactivada por el jugo gástrico, lo que ha motivado el desarrollo de diversas formulaciones incluyendo la cubierta entérica y la modificación de la estructura química lo que ha proporcionado sales de estearato, estolato (lauril sulfato) y etilsuccinato. Estos preparados mejoran su estabilidad; ninguno de estos preparados ofrece ventajas sobre los otros cuando se emplea a la dosis correcta y a la hora adecuada en relación a la ingesta de alimentos.

Se puede administrar por vfa intravenosa en forma de lactobionato o gluceptato alcanzando altas concentraciones.

Se distribuye bien la mayor parte de los tejidos blandos. No atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, penetra bien en los abscesos y atraviesa la barrera placentaria.

Tiene una vida media de 1 a 6 horas aproximadamente. La mayor parte de la eritromicina es eliminada por las heces; -- por la orina se elimina sólo una pequeña parte, por lo que -- puede ser utilizada con seguridad en presencia de disfunción renal.

Efectos Secundarios:

El problema que se presenta más comúnmente con el uso de la eritromicina son las alteraciones gastrointestinales. Es raro que produzca efectos indeseables importantes; el efecto más serio es la hepatitis colestática que ocurre principalmente con el estolato por lo que este compuesto está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática previa. Existen reacciones alérgicas manifestadas por fiebre, erupciones cutáneas y eosinofilia. Se han reportado casos aislados de deterioro auditivo reversible y de sobreinfecciones orales por *Candida*. La administración intramuscular es muy dolorosa y la administración intravenosa generalmente produce tromboflebitis. La eritromicina puede potenciar los efectos de la carbamazepina, los corticosteroides y la digoxina.

Usos Terapéuticos Generales:

La principal indicación de la eritromicina es como alternativo de la penicilina, especialmente en los pacientes alérgicos a ésta. Se utiliza en el tratamiento de infecciones leves o moderadas de la piel, tejidos suaves y cavidades causadas por grampositivos, en el tratamiento de la faringitis, escalearina, celulitis, erisipelas; neumonía y bronquitis por *Streptococcus pneumoniae*, en la profilaxis de la fiebre reumática y en los portadores de *Corynebacterium diphtheriae*. La Eritromicina es el fármaco de elección en las mujeres embarazadas con sífilis, alérgicas a las penicilinas y en el trata-

miento de infecciones causadas por *Legionella pneumophila* y por *Mycoplasma pneumoniae*.

Usos Terapéuticos en Odontología:

La eritromicina es la segunda elección de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones dentales comunes. Se considera un fármaco alternativo excelente para el tratamiento de pacientes alérgicos a la penicilina. La eritromicina ha tenido éxito en el tratamiento de infecciones bucodentales como abscesos periapicales y periodontales, pericoronitis, celulitis, osteitis purulenta, quistes infectados, estomatitis de Vincent y otras formas de estomatitis. Se utiliza en la prevención de endocarditis en pacientes alérgicos a la penicilina.

Dosis y Preparados:

Normalmente la Eritromicina es administrada por vía bucal; en adultos la dosis oral habitual de estearato o estolato de eritromicina es de 250 a 500 mg c/6 horas; en niños es de 7 a 12 mg por kg c/6 horas. La dosis de etilsuccinato de eritromicina es de 400 a 800 mg c/6 horas. Debe evitarse el tomar alimentos inmediatamente antes y después de la administración oral de eritromicina base. Con el estolato de eritromicina no es necesario tomar esta precaución. La vía parenteral se utiliza poco.

En el mercado nacional están disponibles diferentes preparados: El estolato de eritromicina se encuentra en cápsulas y tabletas de 250 y 500 mg, y en suspensión oral; el etil succinato de eritromicina se obtiene en tabletas Filmtab de 600 mg y en suspensión oral y el estearato de eritromicina es tá disponible en tabletas filmtab de 250 y 500 mg, en cápsulas de 250 mg y en suspensión oral.

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son fármacos bacteriostáticos y tienen el espectro más amplio de todos los antimicrobianos. Su uso en Odontología es en extremo limitado.

Origen y Estructura Química:

La Clorotetraciclina, un producto de *Streptomyces aureofaciens*, en 1948 fué la primera tetraciclina introducida. Posteriormente se descubrió la oxitetraciclina, producto de *Streptomyces rimosus*, y la demeclociclina producto de una cepa mutante de *Streptomyces aureofaciens*. La Tetraciclina, metaciclina, doxiciclina y minociclina son derivados semisintéticos.

Las Tetraciclinas como su nombre lo indica son derivados de un núcleo de 4 anillos y difieren estructuralmente sólo en los grupos químicos unidos en ciertas posiciones del núcleo.

Mecanismo de Acción y Espectro de Actividad:

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas al unirse reversiblemente a las subunidades 30 S de los ribosomas bacterianos; son antimicrobianos bacteriostáticos que poseen un espectro de actividad verdaderamente amplio ya que incluye no sólo bacterias grampositivas y gramnegativas (aerobias y anaerobias), sino también treponemas, Chlamydia, Rickettsia y Mycoplasma. Muchos microorganismos incluyendo bacterias encontradas en inyecciones bucodentales mostraron grados variables de resistencia a las tetraciclinas; por esto y por su toxicidad las tetraciclinas han sido substituidas en gran parte por otros fármacos.

Farmacocinética:

La absorción de las tetraciclinas es lenta, incompleta y variable, ya que se deteriora por la presencia de alimento en el estómago y por la administración concomitante de productos alcalinos o que contengan cationes. La Doxiciclina y la Minociclina se absorben mejor que las demás tetraciclinas.

Las tetraciclinas se distribuyen en la mayor parte de los tejidos y líquidos corporales, también atraviesan la placenta. Se almacenan en el hígado, bazo, hueso, dentina y esmalte. En grado variable poseen circulación enterohepática, lo que prolonga su vida media, ésta es de 6 a 9 horas para la tetraciclina, clorotetraciclina y oxitetraciclina y de 16 a -

20 horas para los derivados más nuevos como la doxiciclina y la minociclina. Se eliminan principalmente por excreción urinaria a excepción de la doxiciclina que es excretada principalmente por las heces.

Efectos Secundarios y Contraindicaciones:

Las tetraciclinas producen gran cantidad de efectos adversos, los más comunes son las alteraciones gastrointestinales manifestadas por náuseas, vómito y diarrea. La flora intestinal tiende a desaparecer y las heces son voluminosas e inodoras, existe, por tanto, susceptibilidad a las superinfecciones. Las tetraciclinas pueden ser responsables de la prolongación del tiempo de coagulación. Las Tetraciclinas se han asociado con lesión hepática sobre todo con: dosis elevadas, en presencia de insuficiencia renal o durante el embarazo. Estos fármacos pueden causar exacerbación de la insuficiencia renal existente o producir síntomas nefrotóxicos en pacientes predispuestos a la insuficiencia renal. A grandes concentraciones causan efectos antianabólicos.

Las tetraciclinas se depositan con el calcio en un complejo de ortofosfato cálcico y tetraciclina en el hueso y los dientes durante los periodos de calcificación activa, con el tiempo y la exposición a la luz se oxida esta tetraciclina -- produciendo cambios permanentes de coloración en los dientes; el depósito de tetraciclina durante el crecimiento puede redu

cir el crecimiento óseo y causar hipoplasia del esmalte. Por lo anterior estos fármacos deben evitarse durante los ocho -- primeros años de edad y por supuesto están contraindicados - en el embarazo.

Las tetraciclinas se concentran en la piel y pueden producir, sobre todo la demeclociclina, fotosensibilización y - graves quemaduras.

Están contraindicadas en la insuficiencia hepática y a - excepción de la doxiciclina en la insuficiencia renal.

No se debe administrar tetraciclina expuesta al calor, - humedad, ph elevado, vencidas, ya que forman sustancias tóxi cas que pueden producir insuficiencia renal transitoria. - No deben administrarse junto con leche y sus derivados, vita - minas que contengan hierro, suplementos minerales que contengan iones, o fármacos antiácidos ya que deprimen su absorción.

Las reacciones alérgicas son poco frecuentes, se presen - tan principalmente erupciones cutáneas. Existe una reacción - que se manifiesta en la cavidad bucal como queilosis, recubri - miento café y negro de la lengua y resequedad de la boca.

Las tetraciclinas pueden ser responsables de superinfec - ciones que afectan cavidad bucal, intestino y vagina.

Usos Terapéuticos Generales:

Son la primera elección para el tratamiento de infecciones causadas por Chlamydia como el linfogranuloma venéreo, con conjuntivitis por inclusión, tracoma y psitacosis y por Rickettsias como las fiebres manchadas. Son eficaces para el tratamiento de la Brucelosis, la cólera y las infecciones por Mycoplasma pneumoniae y por Haemophilus influenzae. Las tetraciclinas también son fármacos alternativos para otras infecciones.

Usos en Odontología:

En el mejor de los casos las tetraciclinas serían antimicrobianos de tercera elección en infecciones dentales. Podrían llegar a ser de segunda elección únicamente en la gingivitis ulcerativa necrosante aguda. Esta limitación en su uso es debida a su toxicidad y al desarrollo de resistencia de los microorganismos orales.

No se ha concluido que las tetraciclinas sean o no en particular eficaces para infecciones óseas debido a que la forma en que el fármaco se une al hueso es biológicamente inactiva.

Dosis y Preparados:

Generalmente la administración de las tetraciclinas es por vía bucal, rara vez se utiliza la vía parenteral o la tópica.

La dosis oral del clorhidrato de oxitetraciclina es 250- a 500 mg c/6 horas y la dosis intramuscular es de 250 mg c/24 horas. Este fármaco se encuentra disponible en cápsulas de - 250 y 500 mg y en ampollitas de 50, 100 y 250 mg.

La dosis oral de el clorhidrato de Demeclociclina es de- 150 mg c/6 horas. Existe en grageas de 150 y 300 mg.

La dosis oral de el clorhidrato de Tetraciclina es de - 250 a 500 mg c/6 horas, se encuentra en grageas de 50 y 250 - mg. en cápsulas de 250 mg y en suspensión oral.

El Hiclato de Doxiciclina se administra en dosis orales de 100 mg al día, se vende en el país en cápsulas de 100 mg.

El Clorhidrato de Minociclina se administra en dosis de- 100 mg. c /12 horas, su presentación es en grageas de 50 ó -- 100 mg.

ESTREPTOMICINA

La estreptomicina es un antimicrobiano producido por - - Streptomyces griseus. Forma parte del grupo de antimicrobia- nos aminoglicosidos ya que contiene aminoazúcares en unión -- glucosídica.

Mecanismo de Acción y Espectro Antimicrobiano:

La Estreptomicina inhibe la síntesis de protefmas y gene

ralmente se considera bactericida; es de amplio espectro y es eficaz contra microorganismos grampositivos y gramnegativos.- Es inactiva contra microorganismos anaerobios.

Debido a la rapidez con la cual se desarrolla la resistencia, la estreptomycin se emplea generalmente en combinación con otros antimicrobianos.

Farmacocinética:

La estreptomycin es un catión muy polar por lo que se absorbe rápidamente por vfa intramuscular. Se distribuye bien en la mayor parte de los tejidos y líquidos a excepción del sistema nervioso central y el ojo. Se excreta casi totalmente por filtración glomerular.

Efectos Secundarios:

Su seria toxicidad limita su utilidad. Su empleo por varios días puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad. Las alteraciones vestibulares ocurren con más frecuencia que las cocleares. Los primeros signos de toxicidad vestibular son: cefalea, náuseas, vómito y problemas del equilibrio, y el primer signo de toxicidad auditiva o coclear es el tinitus. - - Otros efectos adversos de la estreptomycin son disfunción del nervio óptico y neuritis periférica. Las reacciones alérgicas son raras.

Usos Terapéuticos:

La Estreptomina se utiliza generalmente en combinación con otros agentes antimicrobianos contra la endocarditis bacteriana, la tuberculosis, tularemia, peste y casos severos de brucelosis.

El único empleo de la estreptomina en la Odontología es en casos de cobertura profiláctica de pacientes con prótesis cardiacas valvulares. En este caso se utiliza la estreptomina en combinación de penicilina G. Es improbable que los efectos tóxicos de este fármaco ocurran con una sola dosis correspondiente a la cobertura profiláctica.

Dosis y Preparados:

La dosis de Estreptomina es de 500 a 1000 mg c/12 horas. Para prevención de bacteremias o endocarditis bacteriana en pacientes con válvulas se administra una dosis única de 1 gramo de estreptomina combinada con 1600 Unidades de penicilina G.

En el mercado nacional la estreptomina está disponible en frascos ampula con 1 gr de estreptomina para inyección.

VANCOMICINA

La Vancomicina es un antimicrobiano producido por *Streptomyces orientalis*.

Mecanismo de Acción y Espectro Antimicrobiano:

La Vancomicina es un glucopeptido bactericida, inhibe -- tanto la síntesis de la pared celular como de la membrana celular. Tiene un estrecho espectro de actividad; es principalmente eficaz contra bacterias grampositivas: estreptococos, - neumococos, estafilococos y algunos anaerobios como clostridium y anaerobios intrabucales como Actinomyces, Leptotrichia buccalis y Corynebacterium. Es ineficaz prácticamente contra todas las especies de bacilos gramnegativos y micobacterias. Los microorganismos raramente desarrollan resistencia a la -- vancomicina.

Farmacocinética:

La Vancomicina se debe administrar por infusión intravenosa ya que por inyección intramuscular ocurre necrosis tisular y por vía oral se absorbe muy poco. Se distribuye bien - en la mayor parte de los tejidos incluyendo el óseo. La principal vía de eliminación es la renal.

Efectos Secundarios:

Los efectos adversos más notables que son ototoxicidad y nefrotoxicidad, no es probable que se observen después de un empleo profiláctico de breve duración. Otros efectos secundarios son flebitis, dolor en el sitio de inyección y ocasionalmente reacciones de hipersensibilidad.

Usos Terapéuticos:

Se le considera como un antimicrobiano de reserva para - infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos refractarios a antimicrobianos menos tóxicos.

Sólo existe una indicación para utilizar la vancomicina en Odontología y es el empleo profiláctico en pacientes con -- válvulas cardiacas protéticas que son alérgicos a la penicilina. Se utiliza para este fin la vancomicina, ya que los microorganismos aerobios y anaerobios encontrados en la cavidad oral son sensibles a ella.

Dosis y Preparados:

Para cobertura profiláctica en Odontología se utiliza 1- gr de Vancomicina diluido en 200 ml de solución salina intravenosa, administrado lentamente en un periodo de 30 a 60 minutos; se inicia la infusión 60 minutos antes del procedimiento.

En el país encontramos Clorhidrato de Vancomicina en - - frascos ampula con 500 mg para administración intravenosa.

CLINDAMICINA Y LINCOMICINA

La Lincomicina es producida por *Streptomyces lincolnensis*, ya no se utiliza debido a que su derivado semisintético, la - clindamicina, es más activo y causa menos efectos indeseables.

Mecanismo de Acción y Espectro de Actividad:

La Clindamicina suprime la síntesis de proteínas uniéndose a la subunidad 50 S de los ribosomas bacterianos. Se comporta generalmente como bactericida. Se puede considerar como farmacológicamente similar a la eritromicina. Su espectro de actividad es parecido al de esta droga. La Clindamicina es activa contra microorganismos aerobios grampositivos y anaerobios grampositivos y gramnegativos. Es activa especialmente contra *Bacteroides fragilis*.

Se ha demostrado resistencia cruzada entre la clindamicina y la eritromicina.

Farmacocinética:

Se absorbe casi por completo por vía oral aún en presencia de alimentos en el estómago. También puede administrarse por vía parenteral. Se distribuye bien en todos los líquidos y tejidos excepto en el líquido cefalorraquídeo. Clínicamente es importante su excelente penetración al hueso. Se excreta principalmente por las heces.

Efectos Indeseables:

Los principales efectos son los gastrointestinales manifestados por diarrea grave o por colitis pseudomembranosa potencialmente fatal. Este último efecto puede ser causado por la mayoría de los antimicrobianos, pero es particularmente co

mún con la clindamicina. También pueden presentarse superinfecciones por hongos, reacciones alérgicas más comúnmente - erupciones cutáneas y raramente anafilaxia y alteraciones en el sistema hematopoyético debido a una terapia prolongada. - La Clindamicina potencia el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares.

Usos Terapéuticos:

Particularmente la Clindamicina está indicada en infecciones producidas por anaerobios, especialmente por *Bacteroides fragilis*. También se utiliza en el tratamiento de infecciones óseas refractarias.

Al igual que en medicina, en Odontología, la Clindamicina es un antimicrobiano de reserva; sólo tiene dos indicaciones precisas: en osteitis purulenta o infección ósea y en infecciones causadas por microorganismos anaerobios como bacteroides que no pueden ser erradicados por otros antimicrobianos menos tóxicos.

Dosis y Preparados:

La dosis oral de clindamicina es de 150 a 300 mg c/6 horas. En infecciones severas la dosis intramuscular o intravenosa es de 600 a 1200 mg por día en 2 a 4 administraciones.

En México el Clorhidrato de Clindamicina se encuentra -- disponible en cápsulas de 150 mg; el palmitato del clorhidra-

to de clindamicina en granulado, y el fosfato de clindamicina se encuentra en solución inyectable con 150 mg.

ANTIMICOTICOS UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA

NISTATINA:

La Nistatina es el primer antibiótico antimicótico, se obtuvo de *Streptomyces noursei*.

Mecanismo de Acción y Espectro de Actividad:

La Nistatina que es parte del grupo de los antibióticos poliénicos, se une a los esteroides de la membrana celular del hongo, induciendo cambios en su permeabilidad.

Puede ser fungistático o fungicida, es activa contra varias especies de *Candida*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*.

No se ha descrito en informes clínicos desarrollo de resistencia a la nistatina.

Farmacocinética:

La absorción por el tracto gastrointestinal es insignificante. No se absorbe por la piel ni por las mucosas. La pequeña cantidad absorbida se elimina por las heces.

Efectos Secundarios:

El empleo tópico no se acompaña de efectos adversos. Con la administración oral, se han detectado casos de náuseas, vómitos y diarrea.

Usos Terapéuticos:

Se emplea localmente en infecciones micóticas de la piel y las mucosas de la boca, tubo digestivo y vagina.

La Nistatina es el fármaco de elección para el tratamiento tópico de infecciones por *Candida albicans* en la cavidad oral.

Dosis y Preparados:

La dosis oral para adultos es de 500 000 a 1 000 000 de Unidades 3 veces al día. En niños es de 200 000 unidades 4 veces al día.

Para la candidiasis oral se mantienen en la boca antes de deglutirse 5 000 000 U de Nistatina durante 5 minutos c/6 horas; para pacientes con dentaduras, éstas deben ser cubiertas con una capa de unguento de nistatina que se coloca c/6 horas.

IMIDAZOLES: KETACONAZOL, MICONAZOL Y CLORTIMAZOL:

Los Imidazoles son un grupo de antifúngicos recientes. - Los que se utilizan para la candidiasis oral son el Ketoconazol, Miconazol y Clotrimazol.

Estos fármacos inhiben la síntesis del ergosterol, un -- compuesto importante de la pared de la membrana del hongo. De esta manera son eficaces contra un amplio margen de hongos.

La resistencia adquirida contra los imidazoles se observa raramente.

KETOCONAZOL:**Farmacocinética:**

Este fármaco se absorbe bien mediante administración - - oral; su distribución en el organismo es limitada. Se elimina por las heces.

Efectos Secundarios:

Los efectos más frecuentes son las náuseas y los vómitos; también se puede llegar a presentar anorexia, cefalea, fotofobia, parestesia, gingivorragia, rash y trombocitopenia. Se - ha llegado a presentar toxicidad hepática potencialmente fatal.

Usos Terapéuticos:

Es particularmente útil en el tratamiento de histoplasmo

sis, ha demostrado eficacia en paracoccidiodomicosis, blastomycosis y en infecciones por Candida. A pesar, de que es eficaz en la candidiasis oral, su empleo debe reservarse, debido a su toxicidad potencial para casos refractarios a la terapia con Nistatina y a otras drogas antifúngicas tópicas. La respuesta del ketoconazol es lenta por lo que más bien se utiliza en infecciones crónicas. Es una alternativa para la Anfotericina B.

Dosis y Preparados:

La dosis de ketoconazol es de 200 a 400 mg una vez por día administrados oralmente de preferencia con los alimentos. No debe administrarse con antiácidos o bloqueadores H_2 como la cimetidina, ya que reducen su biodisponibilidad.

El Ketoconazol se encuentra en tabletas de 200 mg, en suspensión crema y óvulos.

MICONAZOL:

Farmacocinética:

El miconazol se absorbe poco por vía tópica. Principalmente se utiliza por esta vía, aunque también puede ser administrado intravenosamente. Se elimina por las heces.

Efectos Secundarios:

Con la administración tópica se llega a presentar irrita

ción y ardor; con la intravenosa, los efectos son frecuentes-
e incluyen náuseas, vómitos, trombocitosis, se han llegado ha
presentar reacciones anafilactoides, toxicidad a nivel del --
Sistema nervioso central y debilidad muscular.

Usos Terapéuticos:

Como agente tópico es eficaz en infecciones dermatofiti-
cas, pie de atleta y en candidiasis de piel y mucosas. Admi-
nistrado por vía intravenosa no es la droga de elección para
ninguna infección fúngica. Se considera seguro para ser usa-
do durante el embarazo aunque su empleo vaginal debe ser evi-
tado durante el primer trimestre.

Dosis y Preparados:

Tópicamente se aplica de 2 a 4 veces por día. La dosis-
diaria total por vía intravenosa varía entre 200 y 3 600 mg -
divididos en 3 administraciones.

El Miconazol se encuentra en el país en crema y solución
para aplicación cutánea, gel oral y en crema vaginal al 2%.

CLOTRIMAZOL:

Farmacocinética:

Este fármaco exclusivamente se utiliza por vía tópica; -
las pequeñas cantidades absorbidas por la piel y las mucosas-
se eliminan por las heces.

Efectos Secundarios:

Un pequeño porcentaje de pacientes manifiestan ardor, -- prurito, eritema y edema.

Usos Terapéuticos:

Se utiliza en candidiasis de piel y mucosas. El índice de curación con el empleo de pastillas orales para la candidiasis oral y faríngea puede alcanzar un 100%.

Dosis y Preparados:

Sobre la piel se aplica el Clotrimazol 2 veces al día. - Las pastillas orales deben ser disueltas lentamente en la boca 5 veces por día.

En México el Clotrimazol no se encuentra disponible en pastillas orales, exclusivamente lo encontramos en presentaciones para aplicación cutánea o vaginal.

AGENTES ANTIVIRALES

La quimioterapia de las infecciones virales es difícil. Las infecciones por herpes de la cavidad oral han sido tratadas con éxito limitado con idoxuridina. Existe una nueva droga antiviral el aciclovir, que ofrece pocas ventajas clínicas para infecciones herpéticas en pacientes de salud normal, aunque puede ser valioso en el tratamiento de estas infecciones en pacientes inmunocomprometidos.

IDOXURIDINA:**Mecanismo de Acción y Actividad Antiviral:**

La Idoxuridina es una pirimidina que se parece a la timidina. Bloquea la síntesis del ácido desoxirribonucleico de los virus, por lo que su actividad se limita en gran parte a los virus DNA principalmente miembros del grupo herpesvirus.

La Idoxuridina es activa contra el virus de la vaccinia, herpes simple, varicela, citomegalovirus y adenovirus.

La resistencia en vitro se produce fácilmente y también ha sido documentada en el hombre.

Efectos Secundarios:

Cuando se aplica a la conjuntiva puede haber irritación, dolor, prurito, inflamación o edema de los párpados y fotofobia.

La vía parenteral está contraindicada en el tratamiento de lesiones superficiales por la intensa depresión de la médula ósea roja que produce.

Usos Terapéuticos:

El principal uso es en la queratitis por herpes simple.- Se utiliza en infecciones orales y cutáneas por herpes simple. El herpes simple tipo II no responde a la droga. La Idoxuridina también está indicada en lesiones de la piel por herpes-

zoster, en el tratamiento de infecciones virales sistémicas - tales como encefalitis, varicela o infecciones por citomegalovirus.

Dosis y Preparados:

Cuando se utiliza unguento al 0.5% se le aplica cada 4 - horas durante el día y una vez antes de acostarse.

En México se encuentra exclusivamente en preparados oftálmicos.

ACICLOVIR:

Mecanismo de Acción y Actividad Antiviral:

El aciclovir un análogo sintético de un nucleósido purínico, ejerce una actividad antiviral que se limita esencialmente a los herpes virus, especialmente el simple. El virus herpes zoster es menos susceptible. Se han hallado cepas resistentes de virus del herpes simple después del tratamiento con aciclovir intravenoso y tópico⁽²⁾.

Farmacocinética:

La biodisponibilidad de la preparación oral es de solamente alrededor de 20%. El aciclovir es eliminado por la orina.

Efectos Secundarios:

El Aciclovir tópico sólo causa una irritación local. Con la administración oral existe escasa toxicidad, manifestada por náuseas, cefalea y amnesia. Por vfa intravenosa al Aciclovir se ha asociado raramente con flebitis, rash, diaforesis, náuseas, vómitos e hipotensión. Puede ocasionar disfunción renal transitoria en un 5 a 25% de los pacientes.

Usos Terapéuticos:

Se utiliza en herpes simple y herpes zoster. Sólo es va lioso su uso en pacientes inmunocomprometidos.

Dosis y Preparados:

La dosis oral es de 200 mg c/4 horas durante 10 días. La dosis intravenosa es de 5 mg por kg c/8 horas.

Este fármaco se encuentra en comprimidos de 200 mg y en frasco ampula con 250 mg para administración IV.

ELECCION DE UN ANTIMICROBIANO EN ODONTOLOGIA

Existen en Odontología 2 indicaciones principales para la prescripción de antimicrobianos; el tratamiento de una infección dental u oral establecida y la profilaxia en pacientes que poseen por algún motivo alto riesgo de desarrollar en docarditis infecciosa después de un procedimiento odontológico.

Es de importancia recordar que los antimicrobianos no -- son substitutos de los métodos quirúrgicos como drenaje y desbridamiento, sino un complemento del tratamiento y que siempre que sea posible se prefiere utilizar un antimicrobiano -- bactericida.

Los microorganismos presentes en las infecciones odontógenas reflejan generalmente los microorganismos propios de la flora bucal. Esta flora contiene gran variedad de organismos, en diferentes porcentajes dependiendo de la región de la cavidad oral. Esta flora incluye: cocos facultativos grampositivos como *Streptococcus viridans* dentro de los que consideramos a los estreptococos *mutans*, *sanguis*, *mitis*, *mitior*, *salivarius* y *milleri*, y *Staphylococcus aureus*; cocos anaerobios grampositivos como *Peptostreptococcus*; Bacilos facultativos grampositivos como *Lactobacillus*, *Corynebacterium* y *Nocardia*; bacilos anaerobios grampositivos como *Actinomyces* y *Leptotrichia buccalis*; cocos facultativos gramnegativos como *Neisseria*, Cocos anaerobios gramnegativos como *Veillonella*; bacilos facultativos gramnegativos; bacilos anaerobios gramnegativos como *Bacteroides*, *Vibrio* y *Fusobacterium*; y también están presentes espiroquetas y levaduras.

Casi todas las infecciones dentales, con excepción de -- aquellas de etiología no usual, pueden ser tratadas de manera eficaz con una de las penicilinas. Infecciones odontogénicas y antimicrobianos recomendados:

Absceso periapical	}	1° Elección: Penicilina V Penicilina G	2° Elección: Eritromicina	3° Elección: Cefalosporinas Tetraciclinas
Fulritis aguda supurada				
Absceso periodontal				
Celulitis tóxica				
Angina de Ludwig				
Infección postquirúrgica				
Infección Posttraumática				
Infección de las glándulas salivales				
Pericoronaritis	}	1° Elección: Penicilina V Penicilina G	2° Elección: Eritromicina	3° Elección: Cefalosporinas Clindamicina
Osteitis purulenta				
Osteomielitis				
Gingivitis ulcerativa necrotizante aguda	}	1° Elección: Penicilina V Penicilina G	2° Elección: Tetraciclinas	3° Elección: Eritromicina
Infección de Vincent				
Moniliasis bucal	}	1° Elección: Nistatina	2° Elección: Miconazol Clotrimazol Ketoconazol tópicos	3° Elección: Ketoconazol sistémico
Herpes labial y bucal	}	1° Elección: Idoxuridina	2° Elección: Aciclovir	

Muchas veces aunque uno de los microorganismos causantes no sea sensible al antimicrobiano recomendado, la infección es superada debido al cambio de ambiente que produce el fármaco al erradicar otros microorganismos patógenos. Sin embargo cuando sea posible y cuando exista una infección grave como podría ser Angina de Ludwig, es prudente obtener muestras del

foco de infección para realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Esto es importante ya que un mismo tipo de infección no siempre es causada por los mismos microorganismos, ni estos siempre tienen la misma sensibilidad a los antimicrobianos.

Cada vez un número mayor de estafilococos son resistentes a la penicilina G y a la penicilina V, por lo que en infecciones en las que es más probable que estén presentes estafilococos, como por ejemplo el absceso periapical, osteomielitis, infecciones postquirúrgicas tardías e infecciones de las glándulas salivales, si en 48 horas la penicilina V o G no ha proporcionado mejorías podríamos cambiar a dicloxacilina, eritromicina o alguna cefalosporina.

Se recomienda dosis promedio aunque hay que recordar que cada paciente es diferente y que cada infección también lo es. La duración del tratamiento es determinada por la remisión clínica de la enfermedad. Generalmente en las infecciones bucales y faciales lo más probable es que esta remisión ocurra al cabo de 5 a 7 días o antes si se consiguen resultados favorables al realizar un drenaje o un desbridamiento.

En el caso de pacientes especiales existen algunas consideraciones al momento de elegir un antimicrobiano:

- La posibilidad de que se desarrolle una reacción alérgica es mucho mayor en pacientes con antecedentes de alergia -

de cualquier tipo⁽¹⁶⁾, por lo tanto en estos pacientes se evi-
tará la penicilina por su alergenicidad, o se indicará de pre-
ferencia por vfa oral.

- Se prefiere no administrar medicamentos de ningún tipo
en el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, --
sin embargo a veces es indispensable usar antimicrobianos, y
afortunadamente los antimicrobianos utilizados en Odontología,
con excepción de tetraciclinas, clorafenicol y estreptomina,
se pueden administrar sin peligro a la mujer embarazada.

- En pacientes con enfermedad renal se deben evitar la -
tetraciclina y la estreptomina debido a su nefrotoxicidad,-
y a que propician el aumento de la concentración de urea. La
penicilina V puede estar contraindicada por su contenido de -
potasio. Es importante disminuir la dosis de antimicrobianos
excretados principalmente por vfa renal.

- En pacientes con enfermedad hepática se deben evitar -
la ampicilina y las tetraciclinas.

Existen pacientes para quienes la cobertura profiláctica
está indicada, ya que poseen mayor riesgo de desarrollar endo
carditis bacteremia u otra infección debido a la bacteremia -
ocasionada después de cualquier operación dental que cause -
hemorragia. Estos pacientes son los que poseen las siguien--
tes características:

1. Pacientes propensos a desarrollar endocarditis por:
 - Deficiencias de corazón congénitas y adquiridas.
 - Historia de fiebre reumática.
 - Historia de endocarditis.
 - Válvulas protésicas cardíacas.
 - Cicatrices tisulares dentro del sistema cardiovascular.
 - Mecanismos protésicos dentro del sistema cardiovascular como algunos marcapasos cardíacos, shunts implantados y catéteres.
 - Cirugía reciente de defectos cardiovasculares.
2. Pacientes con órganos artificiales o trasplantados:
 - Prótesis ortopédica de cadera y de otras articulaciones como rodilla y codo.
 - Trasplante renal.
3. Pacientes hidrocefálicos con shunts implantados.
4. Pacientes con historia de nefritis a consecuencia de una faringitis estreptocócica.
5. Pacientes con mecanismos de defensa disminuida debido a:
 - Anemia aplásica.
 - Lupus eritematoso.
 - Enfermedad de Addison no controlada.

- Diabetes mellitus no controlada.
 - Agammaglobulinemia.
 - Agranulocitosis.
 - Consumo de drogas antineoplásicas, inmunosupresora o corticosteroides adrenales.
 - Terapéutica con radiación.
6. Pacientes con ciertos traumatismos bucofaciales o --
fracturas mandibulares complicadas.
7. Pacientes con Síndrome de Down complicado con anomalías cardiovasculares.

El objetivo de la cobertura profiláctica es proporcionar un alto nivel plasmático de antimicrobiano al tiempo que se presenta la bacteremia; para esto se administra una primera dosis de antimicrobiano 30 a 60 minutos antes del procedimiento, excepto para la eritromicina oral que se administra 90 a 120 minutos antes del procedimiento.

La Endocarditis y la Endarteritis infecciosa son enfermedades graves por lo que es muy importante evitarlas en cuanto sea posible, es por esto que la American Heart Association ha proporcionado recomendaciones muy claras en relación con la selección de medicamentos, duración y dosificación que debe utilizarse en la protección contra la endocarditis infecciosa. Estas recomendaciones se pueden extender a la profilaxia contra otras infecciones en pacientes susceptibles y son las si-

guientes:

Regimen A:

a) Para pacientes no alérgicos a la penicilina se recomienda uno de los siguientes regímenes:

1. Un millón de unidades de penicilina G cristalina -- acuosa mezclada con 600 000 U de penicilina G procaína administrada IM al menos 30 minutos antes del procedimiento dental; se continúa con 500 mg de penicilina V administrada oralmente c/6 horas durante ocho dosis o 2 días.

En niños, 30 000 U por kg de peso de Penicilina G - acuosa más 600 000 U de penicilina G procaína por vfa IM, 30 a 60 minutos antes del procedimiento; se guido por 500 mg de penicilina V en niños que pesan más de 30 kg, o 250 mg en niños que pesan menos de 30 kg. por vfa bucal c/6 horas por 8 dosis.

2. Dos gramos de penicilina V, administrada oralmente al menos 30 minutos antes del procedimiento dental, continuándose con 500 mg de penicilina V administrada oralmente cada 6 horas durante ocho dosis.

En niños que pesan más de 30 kg. 2 gr. de penicilina V, y en niños que pesan menos de 30 kg. 1 gr. administrados por vfa bucal 30 a 60 minutos antes del

procedimiento; seguido por 250 mg de penicilina V - por vfa bucal c/6 horas por ocho dosis.

b) Para pacientes alérgicos a la penicilina o que estén recibiendo baja dosificación de penicilina para prevenir la fiebre reumática, se recomienda el siguiente régimen:

- Un gramo de eritromicina administrada oralmente al menos una hora y media antes del procedimiento dental, seguida por 500 mg de eritromicina administrada oralmente c/6 horas durante ocho dosis.

En niños, 20 mg/kg de peso de eritromicina administrados por vfa oral 90 a 120 minutos antes del procedimiento; seguidos por 10 mg por kg de peso de eritromicina por vfa bucal c/6 horas por ocho dosis.

Regimen B:

a) Para pacientes no alérgicos a la penicilina:

- Un millón de unidades de penicilina G cristalina acuosa, mezclada con 600 000 unidades de penicilina G procaína, más 1 gr. de estreptomina todo administrado intramuscularmente 30 a 60 minutos antes del procedimiento; continuándose con 500 mg c/6 horas durante 8-dosis.

En niños, 30 000 U/kg de peso de penicilina G cristalina acuosa, más 600 000 U de penicilina G procaína, más 20 mg/kg de peso de estreptomicina, todo administrado por vfa intramuscular 30 a 60 minutos antes del procedimiento; seguido, en niños de más de 30 kg. de peso, por 500 mg. y en niños de menos de este peso -- por 250 mg de penicilina V por vfa bucal c/6 horas -- por ocho dosis.

b) Para pacientes alérgicos a la penicilina: :

- Un gramo de vancomicina diluido en 200 ml de solución salina administrada IV durante 30 minutos a 1 hora antes del procedimiento dental, continuándose con 500 - mg de eritromicina administrada oralmente c/6 horas - durante ocho dosis.

En niños 20 mg/kg de peso de Vancomicina diluida, administrada por vfa IV durante 30 a 60 minutos antes - del procedimiento seguido por 10 mg/kg de peso de eritromicina por vfa bucal c/6 horas por ocho dosis.

El Régimen B se utiliza en los pacientes que tienen el - grado de riesgo más alto de desarrollar endocarditis, estos - pacientes son los que poseen válvulas protéticas, cirugía reciente de defectos cardiovasculares y endocarditis infecciosa - previa.

En caso de retraso en la cicatrización puede ser prudente proporcionar dosis adicionales de antimicrobianos.

Estas recomendaciones constituyen una magnífica guía de apoyo para el odontólogo.

CUARTO CAPITULO MIORRELAJANTES UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA

INTRODUCCION

En la práctica odontológica frecuentemente nos encontramos con espasmos musculares agudos relacionados con traumatismos, latrogenia, inflamación, ansiedad, dolor, problemas oclusales y alteraciones de la articulación temporomandibular.

Para aliviar o disminuir estos espasmos musculares esqueléticos se utilizan los relajantes musculares centrales que son fármacos que producen relajación muscular, sin pérdida del control voluntario y de la conciencia, como resultado de una acción selectiva sobre el sistema nervioso central. Estos fármacos producen cierta sedación y se deben diferenciar de otros tipos de fármacos como los bloqueadores neuromusculares y los relajantes musculares de acción periférica, que pueden disminuir la actividad muscular, pero sin embargo no tienen aplicación clínica en los espasmos musculares esqueléticos.

Los relajantes musculares centrales se utilizan como coadyuvantes en la terapia física, para aliviar molestias

por alteraciones musculoesqueléticas dolorosas como torceduras, miositis, esguinces distenciones, fibrositis, espondilitis reumatoide, bursitis y artritis y en espasmos musculares esqueléticos de origen local. Estos fármacos no son útiles en el tratamiento de la espasticidad asociada con enfermedades neurológicas crónicas.

CLASIFICACION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES ESQUELETICOS

Existen diversos grupos de compuestos dependiendo de su estructura química:

- I. Derivados del Glicerol:
 - A. Esteres del glicerol y radicales arilo
 1. Mefenesina.
 - B. Esteres del glicerol y ácido carbámico
 1. Metocarbamol
 2. Carbamato de Clorofenesina
 - C. Esteres dicarbámicos del glicerol.
 1. Meprobamato
 2. Tibamato
 3. Carisoprodo1
 - D. Carbamatos Heterocíclicos
 1. Metaxalona

2. Clorosoxasona

II. No derivados del Glicerol:

A. Derivado del antihistamínico difenidramina

1. Orfenadrina

B. Análogo del antidepresor amitriptilina

1. Ciclobenzaprina

C. Benzodiazepinas

1. Diazepam

DERIVADOS DEL GLICEROL

Efectos Farmacológicos:

La Mefenesina se considera el prototipo de los relajantes derivados del glicerol. Estos fármacos causan relajación de los músculos esqueléticos. Su baja potencia limita su utilidad como relajantes musculares. Elevan el umbral convulsivante. Los efectos cardiovasculares son mínimos. A dosis muy grandes se presenta sedación, hipnosis, inconsciencia, parálisis flácida, parálisis respiratoria y muerte.

Su mecanismo de acción es poco conocido, causan depresión de interneuronas medulares.

Farmacocinética:

Estos fármacos se absorben bien por vía oral y parenteral. El metocarbamol es adecuado para la administración intravenosa.

La mefenesina tiene una corta duración de acción a diferencia de los demás derivados del glicerol que poseen un efecto más prolongado debido a su lenta biotransformación y excreción.

Su eliminación es por vía urinaria.

Efectos Secundarios:

Se presentan somnolencia, mareos, cefalalgia, visión borrosa, lasitud, debilidad muscular, alteraciones gastrointestinales como náusea, vómito, fiebre y erupciones dérmicas. - Una intensa sobredosis puede producir parálisis.

Debido a sus mayores efectos hipnóticos y sedantes, el uso del meprobamato, carisoprodol y Tibamato se debe evitar en actividades que requieran concentración mental.

La Cloroxazona potencialmente es hepatotóxica; la Metaxalona ha llegado a provocar leucopenia y anemia transitoria.

Estudios en animales indican que el meprobamato es teratogéno.

Con la administración crónica existe riesgo de una ligera dependencia.

Dosis y Preparados:

La Mefenesina se usa a dosis de 500 mg c/8 horas; en Mé- xico sólo se encuentra disponible en combinación con fenibu- tazona.

El Metocarbamaol, por vfa oral se da inicialmente a do- sis de 1.5 a 2 gr c/6 horas durante los 2 primeros días, pos- teriormente la dosis baja a 1 gr c/6 horas. La dosis en la - administración intramuscular es de 1 gr c/8 horas. En el - - país el Metocarbamaol se encuentra en tabletas de 500 mg y en- ampolletas de 1 gr para administración IV. También se en- - cuentra en combinación con analgésicos.

La dosis de carisoprodol es de 350 mg c/6 horas, se en- - cuentra únicamente en combinación con antiinflamatorios y - - analgésicos.

La Clorosoxazona se prescribe en dosis de 500 mg c/8 ho- ras. Se encuentra únicamente en combinación con Paracetamol.

El Carbamato de Clorofenesina, el Meprobamato, el tibama to y la Metaxalona, no se encuentran disponibles comercialmen- te en México.

ORFENADRINA

La Orfenadrina no presenta ventaja sobre el grupo de fár- macos de la Mefenesina.

Este fármaco además de sus efectos antihistamínicos, por ser derivado de la Difenidramina, tiene efectos anticolinérgicos, produce somnolencia y sedación. A dosis elevadas produce alucinaciones, delirios y convulsiones. Disminuye el umbral convulsivante.

La dosis usual es de 100 mg c/12 horas. En México se encuentra en ampollitas con 60 mg. También se encuentra combinada con Paracetamol en tabletas que contienen 35 mg de Orfenadrina.

CICLOBENZAPRINA

Este fármaco tampoco tiene ventajas como relajante muscular sobre los fármacos tipo Mefenesina.

A pesar de que está relacionado con los antidepresivos tricíclicos, no posee acción antidepresiva. Ayuda en trastornos músculos esqueléticos agudos. Tiene numerosos efectos secundarios; no debe usarse en pacientes que reciban inhibidores de la MAO, ni en pacientes con glaucoma o enfermedad del tracto urinario.

No se recomienda utilizarlo por periodos más largos de 2 semanas.

En México no se encuentra ninguna preparación comercial de este fármaco.

DIAZEPAM

Este fármaco posee principalmente propiedades sedantes, es un ansiolítico, sin embargo se considera dentro de los relajantes musculares de acción central debido a que es igual o mejor en sus propiedades relajantes musculares que otros fármacos que se utilizan, exclusivamente con este fin⁽⁷⁾. El diazepam es la benzodiazepina más potente como relajante muscular.

Las características de este fármaco se mencionan en el capítulo que trata sobre los ansiolíticos.

La dosis del diazepam para causar relajación muscular es de 2 a 5 mg c/8 horas por vía oral. Se dará la mínima dosis efectiva; la dosis se individualiza y se ajusta dependiendo de la respuesta del paciente. En México se encuentra en tabletas con 2, 2.5, 5 y 10 mg, en jarabe y en ampollitas de 19 mg para administración IM o IV.

ELECCION DE UN RELAJANTE MUSCULAR ESQUELETICO EN ODONTOLOGIA

Es difícil estimar la eficacia de los relajantes musculares de acción central debido a que no se han hecho estudios clínicos bien controlados⁽²⁾. No se sabe si sus efectos como relajantes musculares se deben exclusivamente a la depresión general del SNC. En muchos estudios en los que se compara un

relajante muscular con un placebo no existen muchas diferencias en los resultados⁽⁷⁾. Hasta la fecha no se ha encontrado un óptimo relajante muscular.

En México el relajante de músculo esquelético que más -- utiliza es el Metocarbamol debido a que tiene una duración de acción más prolongada en comparación con la Mefenesina, a que produce menos efectos hipnóticos y sedantes que el Meprobamato, Tibamato y Carisoprodol y a que la Orfenadrina y Ciclobenzaprina tampoco tienen ventajas sobre el Metocarbamol.

Existen autores que recomiendan utilizar el Diazepam debido a sus propiedades como relajantes muscular y a su seguridad⁽⁷⁾. Algunos estudios demuestran que el Diazepam reduce el trismo después de procedimientos odontológicos⁽⁷⁾; otros estudios no muestran superioridad de cualquier benzodiazepina sobre un placebo o sobre el Acido acetilsalicílico⁽²⁾.

Cuando se administran relajantes musculares es importante considerar que potencian la acción depresora de narcóticos, sedantes hipnóticos, ansiolíticos, antihistamínicos y antidepresores; también potencian la relajación muscular de los bloqueadores neuromusculares, aminoglucósidos y anestésicos generales. Estos fármacos deben ser utilizados con precaución en pacientes que toman anticoagulantes debido a que aumentan su metabolismo.

Se debe advertir a los pacientes que estos fármacos pue-

den causar en mayor o menor grado somnolencia y cierta sedación.

En pacientes embarazadas no se debe administrar Meprobamato ni Diazepam debido a que se considera que pueden llegar a causar alteraciones en el feto. A pesar de que no se ha demostrado que los demás relajantes sean teratógenos se prefiere no utilizarlos durante el embarazo.

En pacientes con problemas renales es seguro relativamente utilizar Diazepam debido a que se metaboliza por el hígado, en cambio en pacientes con enfermedades del hígado está contraindicado este medicamento, utilizándose relajantes tipo Mefenesina.

CAPITULO QUINTO

ANSIOLITICOS UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA

INTRODUCCION

Sin duda alguna los procedimientos odontológicos producen en mayor o menor grado aprehensión, temor o ansiedad. Algunas investigaciones indican que un 6 a 14% de la población tiene tanto temor a los procedimientos odontológicos que elude por completo las visitas al odontólogo⁽¹⁴⁾

El uso de fármacos ansiolíticos en Odontología, está indicado según el perfil psicológico del paciente, las circunstancias de la urgencia o el tratamiento propuesto. Sin embargo no debemos olvidar que estos fármacos no son sustitutivos de métodos psicológicos eficaces.

Los fármacos ansiolíticos también se han denominado como ataráxicos, sedantes-ansiolíticos, tranquilizantes menores y psicosedantes.

Los fármacos ansiolíticos poseen propiedades sedantes -- con mínimos efectos hipnóticos, sus propiedades ansiolíticas no son selectivas pero si son más específicas que las de -- otros fármacos que también poseen propiedades sedantes. To--

dos los fármacos ansiolíticos producen depresión del Sistema Nervioso Central si se dan a dosis bastante altas, y recíprocamente, todos los depresores del Sistema Nervioso Central -- tienen efectos ansiolíticos si se dan a dosis muy bajas. Es por esto que debemos diferenciar bien a los fármacos ansiolíticos propiamente dichos, de otros depresores psíquicos como los hipnóticos y los neurolépticos o tranquilizantes mayores.

A través del tiempo se han usado diferentes fármacos para el alivio de la tensión y ansiedad, el más antiguo es el etanol, posteriormente se han utilizado las sales de bromuro, los barbitúricos, hidrato de cloral, el meprobamato y la hidroxicina. Actualmente, los derivados benzodiazepínicos, dominan el campo de los fármacos ansiolíticos debido a que tienen una acción más selectiva, márgenes de seguridad más grandes y a que a dosis ansiolíticas causan menor sedación.

BENZODIAZEPINAS

Se han sintetizado más de 2000 benzodiazepinas, de las cuales ocho se utilizan actualmente en el tratamiento de la ansiedad. Por orden de introducción son las siguientes:

1. Clordiazepóxido
2. Diazepam
3. Oxazepam
4. Clorazepato

5. Lorazepam
6. Prazepam
7. Alprazolam
8. Halazepam

El Clorodiazepóxido y el Diazepam se consideran prototipos de las benzodiazepinas.

Propiedades Farmacológicas:

Las benzodiazepinas tienen propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas, relajantes de músculo esquelético y anti-convulsivantes. Todas las benzodiazepinas deprimen el Sistema Nervioso Central en diferentes grados dependiendo de la dosis.

Los efectos cardiovasculares son leves, con dosis intravenosas de 5 a 10 mg existe ligera disminución de la respiración, la presión arterial y el trabajo sistólico ventricular izquierdo; esto es improbable cuando se utilizan las dosis terapéuticas habituales por vía oral.

El diazepam y el Clorazepato se usan clínicamente como anticonvulsivantes por aumentar el umbral de crisis.

Existen modelos experimentales que indican que las benzodiazepinas tienen en efecto propiedades ansiolíticas específicas⁽⁷⁾; estas propiedades se deben principalmente a efectos sobre los centros del sistema límbico. Puede ser de utilidad

clínica el hecho que el Diazepam cause amnesia anterógrada casi en 50% de los pacientes.

Es importante mencionar que el uso crónico de diazepam puede deprimir al paciente en vez de tranquilizarlo.

La relajación muscular parece deberse a una combinación de la depresión de los reflejos medulares polisinápticos y a una depresión central sobre la formación reticular del tallo cerebral.

Su mecanismo de acción exacto se desconoce, parece estar relacionado con un aumento de la potencia inhibitoria del ácido gama amino butírico. También se han encontrado sitios de fijación o receptores específicos para las benzodiazepinas en diversas regiones del encéfalo.

Farmacocinética:

El Diazepam se absorbe rápidamente después de su administración oral, su concentración máxima se alcanza aproximadamente en adultos en 1 hora y en niños en 15 a 30 minutos. El Clorazepato después de descarboxilarse en el tracto gastrointestinal, se absorbe rápidamente. A diferencia, el Clorodiazepóxido, Oxazepam, Lorazepam. Alprazolam, Halazepam y Praxepam se absorben mucho más lentamente. La concentración máxima del lorazepam se obtiene en 60 a 90 minutos después de su administración.

A excepción del Lorazepam, las benzodiazepinas se absorben de manera imprevisible tras la inyección intramuscular.

Existe una rápida captación de benzodiazepinas por el en céfalo y otros órganos tras la administración intravenosa, o la administración oral de un compuesto que se absorbe rápidamente, seguida por una fase de redistribución hacia tejidos no perfundidos. Estos fármacos cruzan la barrera placentaria y se secretan con la leche. Se metabolizan extensamente en el hígado, biotransformándose en metabolitos, algunos de los cuales son activos, estos metabolitos se eliminan con lentitud y alteran marcadamente la vida media biológica real, por esto se dice que poseen dos vidas medias una corta y una larga. En el neonato, el anciano y el paciente con hepatopatfa-severa, aumenta la vida media 3 a 5 veces.

Las benzodiazepinas se excretan en su mayor parte por la orina, aunque también un 10 a 30% por las heces.

Efectos Secundarios:

En general la toxicidad clínica es baja. Poseen un amplio margen de seguridad.

En dosis terapéuticas se puede presentar somnolencia, -- ataxia, confusión, apatfa, trastornos de la memoria y paradójicamente aumento de la hostilidad, irritabilidad, ansiedad y sueños inquietantes. Se ha llegado a presentar erupción cutá

nea, náuseas, cefalea, deterioro de la función sexual, vértigo, mareos, agranulocitosis e irregularidades menstruales. - La administración intramuscular o intravenosa causa dolor en el sitio de la inyección o flebitis local.

Contraindicaciones:

Las benzodiazepinas están contraindicadas en el embarazo. Sus efectos teratógenos son discutibles. Con el Diazepam - - existe sugerencia no comprobada de que aumenta el riesgo de - que el producto presente labio paladar hendido. También están contraindicadas en pacientes con glaucoma.

Existe un efecto aditivo si las benzodiazepinas se administran junto con otros depresores del Sistema Nervioso Central como barbitúricos, opiáceos, hipotensores, anticonvulsivos, inhibidores de la MAO, etc. Debe evitarse el consumo de alcohol. Las benzodiazepinas inhiben el metabolismo de la fenitofna, y a su vez su metabolismo puede ser inhibido por cimetidina, disubiram, isoniazida y anticonceptivos orales.

Para que aparezcan síntomas importantes de abstinencia, - deben darse dosis grandes por mucho tiempo. La capacidad - - adictiva de las benzodiazepinas parece ser inferior a la del meprobamato o a la de la mayoría de los barbitúricos.

Usos Terapéuticos:

Los fármacos ansiolíticos presentan grandes dificultades

para evaluar su eficacia terapéutica, debido en gran parte a la contribución de factores no farmacológicos al tratamiento de la ansiedad. Es por esto que en las investigaciones se obtienen resultados opuestos, por ejemplo algunos estudios confirman la efectividad del Diazepam en la reducción de la ansiedad⁽¹⁴⁾, otros estudios concluyen que el Diazepam no es -- más efectivo que un placebo⁽²³⁾.

Las benzodiazepinas tienen muchos usos: como ansiolíticos en el tratamiento de la tensión, ansiedad e histeria, como relajante de músculo esquelético, en la premedicación de la anestesia, en obstetricia durante el parto, en el tétanos, en la espasticidad muscular, en crisis epilépticas y en el -- síndrome de abstinencia del alcoholismo y de hipnóticos sedantes.

Las diferencias en las propiedades farmacocinéticas de las diferentes benzodiazepinas puede ser muy importante en la selección de cualquiera de estos fármacos.

En odontología estos fármacos se utilizan como premedicación en pacientes aprehensivos, pacientes que exhiben neurosis ligeras asociadas con la boca y en niños que no cooperan.

Dosis y Preparados:

A excepción de el Prazepam y el Halazepam, las benzodiazepinas utilizadas para el tratamiento de la ansiedad se encuentran en el mercado nacional.

En Odontología estos fármacos se utilizan generalmente - por vía oral. Las dosis que se mencionan a continuación son las que se utilizan en el tratamiento de la ansiedad de leve a moderada. Es importante recordar que las dosis se deben individualizar; se debe prescribir la mínima dosis eficaz. Es de esperarse una reacción exagerada en el joven, en el anciano, en el débil y en los pacientes con enfermedad hepática o renal, por lo que en estos pacientes las dosis serán menores.

La dosis para adulto del Clorodiazepóxido es de 5 a 10 mg 2 a 3 horas antes del procedimiento odontológico. Este fármaco está disponible en ampollitas de 100 mg y en grageas de 5- y 25 mg.

El Diazepam se administra en adultos en dosis de 2.5 a 5 mg. 1 hora antes del procedimiento. La dosis en niños es de .1 a .2 mg por kg de peso corporal. Está disponible en tabletas de 2, 2.5, 5 y 10 mg. en jarabe que contiene 2 mg por cada 5 ml y en ampollitas de 10 mg.

La dosis de Oxazepam en adultos es de 15 mg 2 a 3 horas antes del procedimiento. Se encuentra disponible en tabletas de 15 y 30 mg.

La dosis de Clorazepato es de 5 a 7.5 mg 1 hora antes del procedimiento odontológico. Se encuentra en cápsulas de 5 y 10 mg.

La dosis de Lorazepam es de 1 a 2 mg 1 a 2 horas antes del procedimiento. En el mercado nacional se encuentra en tabletas de 1 y 2 mg, en cápsulas de liberación prolongada de 1 y 2 mg y en gotas.

La dosis de Alprazolam es de .25 a .50 mg 2 horas antes del procedimiento. Está disponible en tabletas de .25, .50 y 1 mg.

PROPANEDIOL CARBAMATOS: MEPROBAMATO

El prototipo de estos fármacos es el Meprobamato, el - - cual en los años 50 era considerado el mejor fármaco para el tratamiento de la ansiedad, sin embargo sus propiedades adictivas y la aparición de un fármaco mejor, el diazepam, hicieron que el uso de este fármaco decayera.

Propiedades Farmacológicas:

El Meprobamato posee propiedades ansiolíticas y relajantes musculares. Tiene poco efecto sobre el sistema cardiovascular, sin embargo se puede presentar una ligera hipotensión. A dosis terapéuticas tiene pocos efectos sobre la respiración.

Farmacocinética:

El Meprobamato se absorbe con rapidez del tubo digestivo, alcanza su nivel plasmático máximo en 2 ó 3 horas. Su vida - media es de 10 a 12 horas. Se excreta por la orina.

Efectos Secundarios:

Sus efectos adversos incluyen somnolencia, mareos, ataxia, confusión, existen informes de discrasia sanguíneas, pueden ocurrir alergias como erupciones cutáneas, broncoespasmo, hipotensión, anuria y fiebre.

Se desarrolla dependencia física y psicológica del tipo barbitúrico.

Existe sinergismo de los efectos del Meprobamato si se administra con depresores centrales. Este fármaco no debe utilizarse en pacientes que han utilizado benzodiazepinas de manera crónica.

Está contraindicado el uso del Meprobamato durante el embarazo debido a que existen estudios que sugieren teratogenicidad de este fármaco.

Usos Terapéuticos:

Presenta utilidad como ansiolítico pero en menor grado que las benzodiazepinas. En ningún caso es el medicamento primario. También se ha llegado a utilizar como relajante de músculo liso.

Dosis y Preparados:

La dosis usual de Meprobamato es de 400 mg por vía oral 2 horas antes del procedimiento Odontológico. Este fármaco -

no se encuentra disponible en el mercado nacional.

ANTI-HISTAMINICOS DERIVADOS DEL DIFENILDIMETANO: HIDROXICINA

Es asombroso que la Hidroxicina, aunque menos, se siga utilizando, a pesar de estudios que sugieren que no es un ansiolítico eficaz si no se administra en dosis de 400 mg diarios, dosis que ocasiona considerable sedación.

Propiedades Farmacológicas:

Todos los antihistamínicos producen depresión del sistema Nervioso Central y provocan sedación, la cual en parte contribuye a sus propiedades ansiolíticas. Además poseen propiedades anticolinérgicas, antihistamínicas, antieméticas, antiarrítmicas, antiespasmódicas, e hipotensivas. Produce la hidroxicina cierta relajación de músculo esquelético. Posee mínimos efectos sobre el sistema cardiovascular y sobre la respiración, sin embargo a dosis terapéuticas puede producir broncodilatación.

Farmacocinética:

Se absorbe con rapidez en el tubo digestivo por lo que sus efectos se observan en 15 a 30 minutos.

Usos Terapéuticos:

Es útil en el tratamiento de la ansiedad, también para -

aliviar el prurito relacionado con la urticaria, y para el -- control de náuseas y vómitos postoperatorios.

Dosis y Preparados:

La dosis utilizada para tratar la ansiedad es de 20 a 30 mg 1 hora antes del procedimiento odontológico. En México se encuentra en grageas de 10 y 25 mg y en jarabe.

ELECCION DE UN ANSIOLITICO EN ODONTOLOGIA

El amplio margen de seguridad hace de las benzodiazepi-- nas un grupo de fármacos muy popular de gran utilidad en - odontología. Probablemente el Diazepam es el ansiolftico que se utiliza con más frecuencia en odontología, debido aque es la benzodiazepina más estudiada, a que produce amnesia anterógrada casi en 50% de los pacientes⁽⁷⁾ por lo que éstos con -- frecuencia no recuerdan los procedimientos realizados, a que su inicio de acción es rápido lo que es necesario cuando se - administra justo antes del tratamiento, y a que deprime el re flejo del vómito.

El Lorazepam parece proporcionar muy significativamente mejor amnesia anterógrada cuando se emplea como premedicación en cirugía bucal. El Clorazepato se dice que tiene la misma potencia ansiolftica pero menores efectos secundarios.

En la paciente embarazada está contraindicado el uso de ansiolfticos en especial durante el primer trimestre.

En pacientes pediátricos la benzodiazepina recomendada es el Diazepam, debido a la mayor experiencia que se tiene -- con este fármaco. Los resultados del uso de Diazepam en niños muchas veces no son predecibles⁽²³⁾. Algunos autores recomiendan utilizar dosis repetidas de diazepam, otros creen que una sola dosis una hora antes del procedimiento es efectiva⁽²³⁾.

En pacientes geriátricos se disminuye aproximadamente a la mitad las dosis de benzodiazepinas. El Oxazepam y el Lorazepam han demostrado ser más inocuos en estos pacientes.

Los pacientes que son grandes fumadores pueden desarrollar resistencia a las benzodiazepinas, por lo que se pueden requerir dosis mayores.

En los pacientes con enfermedad renal si se puede utilizar diazepam, aunque en dosis menores.

En pacientes con alteraciones hepáticas trataremos de evitar las benzodiazepinas ya que son metabolizadas por el hígado. Es posible que el Oxazepam, Lorazepam y quizás Alprazolam sean agentes más inocuos administrándolos en pequeñas dosis fraccionadas cuando hay compromiso severo de la función hepática.

Debido a sus pocas alteraciones en el Sistema Cardiovascular, con frecuencia se prescriben las benzodiazepinas para-

pacientes cardiacos en quienes la ansiedad es un factor de --
riesgo.

En el paciente con hipertensión es necesario reducir el-
estado de tensión y en algunos casos la administración de Dia-
zepam por vfa bucal está indicada.

El paciente que recibe cualquier tipo de medicación an-
siolftica debe ponerse en conocimiento de que sus reflejos y-
su concentración pueden disminuir por lo que existe peligro -
al manejar o al realizar cualquier actividad que requiera un
estado total de alerta.

Pueda ser que en un futuro nuestra elección esté en la -
Buspirona, representante de un grupo nuevo de fármacos, las -
azaspirodecanedionas, ya que hasta ahora los estudios clíni--
cos indican que este fármaco es un ansiolftico eficaz que pro-
duce una sedación mucho menor que las diversas benzodiazepi--
nas⁽²⁾, sin embargo, debemos esperar los resultados de más -
investigaciones a través del tiempo. En México este fármaco-
aún no se encuentra disponible comercialmente.

CONCLUSIONES

Saber prescribir correctamente es todo un arte, pues se tiene que tener, plena conciencia, responsabilidad y amor por el paciente y por la Odontología, además de gran cuidado, conocimiento y actualización debido a la gran cantidad de factores que debemos considerar.

Las limitaciones de la Farmacología como es el que carece de fármacos ideales, sumado a que en México no encontramos ciertos medicamentos o ciertas presentaciones que existen en otros países, hacen más difícil aún la complicada labor de prescribir correctamente.

La Farmacología no es una ciencia exacta por lo que no hay recetas de cocina, cada caso debe contemplarse como único, en particular, es por esto que siempre necesitamos de auxiliarnos de una historia clínica, para que en el momento de elegir entre varios fármacos tengamos presente la edad del paciente, su peso, estado de salud general, los medicamentos que toma, respuestas indeseables a ciertos fármacos y aún la psique de cada persona. Así con el conocimiento completo de nuestro paciente aunado al conocimiento de las características particulares de cada fármaco, podremos elegir el fármaco adecuado y la mejor forma de adminis-

trarlo.

El buen ambiente, el buen trato, la psicología con que se trate al paciente son parte de la optimización para conseguir la colaboración de cada persona que llega al consultorio, y por lo tanto, para la obtención de los efectos deseados con el tratamiento.

Es importante que el odontólogo tome en cuenta que al prescribir informe debidamente y con la mayor claridad al paciente, de la forma de administración del medicamento, de la duración del tratamiento y sus posibles efectos secundarios, dándole tiempo al paciente de asimilar la información que se le está dando y de que exprese sus dudas.

De una larga lista de analgésicos pocos son los verdaderamente indicados para uso en Odontología, éstos incluyen al ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina, acetaminofén, ibuprofén y naproxén.

La primera opción al prescribir un analgésico en Odontología es el ácido acetilsalicílico, el cual se subestima a causa de dosificaciones incorrectas para mitigar el dolor, sin embargo esto se soluciona teniendo en cuenta que el efecto analgésico me se encuentra a dosis de 1300 mg. por lo que en caso necesario podemos utilizar una dosis más alta en lugar de las dosis utilizadas comúnmente; este medicamento también se subestima por ser de uso casero e indiscriminado, por lo que si prescribimos -

este medicamento a determinado paciente éste no se irfa satisfecho con una receta de aspirina, ello nos obliga a indicar ácido acetilsalicílico con otros nombres comerciales y diferentes presentaciones. Es importante no olvidar que los pacientes que toman ácido acetilsalicílico antes de un procedimiento quirúrgico, elevan aunque en bajo porcentaje el riesgo de hemorragia, ya que aun dosis bajas duplican el tiempo de sangrado durante cuatro a -- siete días; lo anterior también debe considerarse al momento de interpretar análisis de laboratorio.

El acetil salicilato de lisina, fármaco recientemente sintezado, posee las mismas indicaciones y contraindicaciones que el ácido acetilsalicílico, pero con la ventaja de poder administrar se parenteralmente, lo que proporciona una mejor analgesia.

Cuando el ácido acetilsalicílico está contraindicado, el -- acetaminofén es un buen sustituto de sus acciones analgésicas y antipirética, ya que a dosis terapéuticas no produce ninguno de sus efectos secundarios. A causa de las dosificaciones insufi-- cientes se ha considerado algunas veces a este analgésico como - poco potente, por lo que es importante tener presente que el - - efecto meseta del acetaminofén está por arriba de los 1 000 mg.

La dipiriona tan frecuentemente utilizada para fines odonto-- lógicos, no está indicada en la literatura para este fin por - - existir fármacos con menores riesgos; lo mismo sucede con el áci-- do mefenámico.

Los derivados del ácido propiónico: naproxén, ibuprofén y -ketoprofén son una buena opción cuando se requieren de antiinflatórios o cuando se necesita una alternativa más para el alivio del dolor.

En la inflamación aguda causada por trauma o en la profilaxis de la misma, la serratio preptidasa nos proporciona una buena alternativa.

Comúnmente el odontólogo general no tiene la necesidad de recurrir a analgésicos opiáceos los cuales tienen mayores riesgos.

Las penicilinas generalmente son eficaces para tratar procesos infecciosos odontogénicos, desafortunadamente las prescripciones indiscriminadas junto con las dosis y tiempo de administración incorrectos han provocado la aparición prematura de cepas resistentes, esto nos enfrenta a un serio problema clínico - por lo que es necesario concientizarnos para no prescribir antimicrobianos a la ligera y concientizar al paciente para asegurarnos de que seguirá y concluirá el tratamiento como se le indicó aunque las molestias hayan cesado.

La penicilina V y la penicilina G son las penicilinas de elección en infecciones comunes de cara y boca, aunque la penicilina V se prefiere debido a que se administra por vfa oral.

Las penicilinas resistentes a la penicilinasas como la Dicloxacilina y las penicilinas de amplio espectro como la Ampicilina son menos eficaces que las penicilinas G y V contra microorganismos grampositivos por lo que no deben utilizarse como sustitutos de éstas.

Se recurre a la Eritromicina en los casos que estén contraindicadas las penicilinas, ya que posee un espectro antibacteriano semejante al de la penicilina G. Debido a que este fármaco es bacteriostático y a que desarrolla rápidamente resistencia, es necesario que la dosificación, duración y concentración sean adecuadamente mantenidas durante la terapia.

Antes de prescribir un antimicrobiano lo mejor sería obtener muestras de sensibilidad a los antimicrobianos, sin embargo en la práctica odontológica esto no es habitual, por lo que sólo recurrimos a estas pruebas en infecciones graves o infecciones que no ceden al uso de antimicrobianos comúnmente usados.

Si en dos días una infección no ha cedido ni un poco con el uso del antimicrobiano de primera elección prescribiremos el antimicrobiano de segunda elección para dicho tipo de infección.

Debemos tener presente a los pacientes que necesitan antibioterapia profiláctica por tener una alta probabilidad de desarrollar endocarditis u otras infecciones después de cualquier procedimiento que cause hemorragia.

Cuando se trate de recetar relajantes musculares y ansiolíticos deberá tenerse especial cuidado en adecuar las dosis perfectamente en cada individuo de acuerdo a sus condiciones específicas. Hasta la fecha no se ha encontrado un óptimo relajante muscular, además de que es difícil estimar su eficacia debido a que no se han realizado estudios clínicos bien controlados. Referente a los ansiolíticos siempre utilizaremos la mínima dosis eficaz para cada paciente. Los ansiolíticos nunca serán sustitivos de métodos psicológicos eficaces.

Saber prescribir correctamente nos lleva a estar siempre - bien informados y a un continuo estudio de actualización, pues - como en cualquier ciencia médica nuestra preocupación es dar lo mejor al paciente y no caer en una rutina recetando fármacos que ya están obsoletos por existir otros fármacos mejores con el mismo efecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Drill: Farmacología Médica. Segunda edición. Editorial La Prensa Médica Mexicana, México 1978, 1882 págs.
2. Gilman, Alfred G.; Goodman, Louis S.; Rall, Theodore W.; y Murad, Ferid: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Séptima edición. Editorial Médica Panamericana, México 1986, 1725 págs.
3. Goth, Andrés: Farmacología Médica, Principios y Conceptos. Undécima edición. Ediciones Doyma, España 1984; - 730 págs.
4. Ingle, John y Beveridge Edward; Endodoncia. Segunda ed. Editorial Interamericana, México 1985, 780 págs.
5. Litter, Manuel: Compendio de Farmacología. Tercera edición. Editorial El Ateneo, Argentina 1984.
6. Litter, Manuel: Farmacología Experimental y Clínica. - Sexta edición. Editorial El Ateneo, Argentina 1980, - - 1953 págs.
7. Neidle, Enid A.; Krueger, Donald C.; Yagiela, John A.: - Farmacología y Terapéutica Odontológicas. Editorial Interamericana, México 1984, 727 págs.

8. Nolte, William, A.: Microbiología Odontológica, con nociones básicas de microbiología e inmunología. Tercera edición. Editorial Interamericana, México 1982, 656 págs.
9. Pennington, George: Farmacología Dental. Editorial Limusa, México 1982, 238 págs.
10. Rodríguez, Rodolfo C.: Vademecum Académico de Medicamentos. Tomo I y II. UNAM, México 1984.
11. Rosenstein, Emilio: Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 32a. edición. Ediciones PLM, México 1986; - 1132 págs.
12. Rosentein, Emilio: Diccionario de Especialidades Odontológicas. Ediciones PLM, México 1986, 190 págs.

ARTICULOS:

13. Barker, G.R.; and Qualtrough, J.E.: An Investigation into antibiotic prescribing at a dental teaching hospital.- British Dental Journal, 1987-162 (8):303-306.
14. Barker, Patrick J.; May, Harold J.; et al.: Use of orally administered diazepam in the reduction of dental anxiety. JADA, 1984-108 (5); 778 - 780.
15. Bloomquist, Dale S.: Tratamiento del dolor en endodoncia. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, 1979-4; -- 539-549.

16. Bowers, Dale C.; Graham, William L. y Smith Homer W.: -
Paciente dental con alergias. *Clinicas Odontológicas de Norteamérica*, 1983-2; 421-435.
17. Brooks, Sharon L. y Millard, Dean H.: Corazón enfermo -
Parte I. *Clinicas Odontológicas de Norteamérica*, 1983-2;
321-329.
18. Covarrubias, Jesús: Manipulación farmacológica de la in-
flamación. Simposio de Syntex, México 1981; 51-64.
19. Crossley, Harold L.; Bergman, S. A.; y Wynn, R.L.: Nons-
teroidal anti-inflammatory agents in relieving dental --
pain: a review, *JADA*, 1983-106 (1); 61-64.
20. Deuben, Roger R.: Analgésicos no opiáceos para pacien-
tes con dolor dental. *Clinicas Odontológicas de Nortea-
merica*, Julio-1984; 393-403.
21. Gier, Ronald E. y Janes, Donald R.: Tratamiento dental-
de la paciente embarazada. *Clinicas Odontológicas de --
Norteamérica*, 1983-2; 437-446.
22. Greenberg, R. N.; et al.: Microbiologic and antibiotic -
aspects of infections in the oral and maxillofacial re-
gion. *Journal of oral surgery*, 1979-37 (12); 873-883.
23. Lindsay, S.J.E. y Yates, J.A.: The effectiveness of - -
oral diazepam in anxious child dental patients. *British
Dental Journal*, 1985-159 (9); 149-152.

24. Little, James W. y Falace, Donald A.: Consideraciones Terapéuticas en pacientes especiales. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, Julio-1984; 445-459.
25. Meiller, Timothy F.: El paciente dental con hipertensión. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, 1982-2; -307-319.
26. Montgomery, Edward y Kroeger, Donald C.: Principios de la Terapéutica antiinfecciosa. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, Julio-1984; 415-424.
27. Montgomery, Edward y Kroeger, Donald C.; Utilización de antibióticos en la práctica dental. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, Julio-1984; 425-444.
28. Moore, Paul A.: Farmacología Clínica de los Analgésicos opiáceos. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, Julio 1984; 381-392.
29. Moore, Paul A. y Deuben, Roger R.: Combinación de drogas analgésicas orales. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, Julio-1984; 405-414.
30. Olivieri, Charles M.: Paciente dental con diabetes sacarina. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, 1983-2; -347-357.
31. Pallasch, Thomas J.: Empleo de antibióticos en Endodoncia. Clinicas Odontológicas de Norteamérica, 1979-4; 727-735.

32. Phero, James C.: Farmcoterapia para el dolor facial crónico. *Clinicas Odontológicas de Norteamérica*, Julio-1984; 472-477.
33. Seymour, R.A.: Prescribing Analgesics. *British Dental Journal*, 1985-159 (6); 177-181.
34. Seymour, R.A. y Creasey, S.J.: Prescribing Analgesics: letter. *British Dental Journal*, 1986-161 (6); 201.
35. Stout, Frank y Doering, Paul: Interacciones Farmacológicas y el paciente dental. *Clinicas Odontológicas de Norteamérica*, 1983-2; 405-420.
36. Sunshine, Abraham, et al. : Comparative study of Flurbiprofen, Zomepirac Sodium, Acetaminophen plus Codeine, and Acetaminophen for the relief of postsurgical dental pain. *The American Journal of Medicine*, 1986-80 (3A); 50-54.
37. Terezhalmay, G.T.; Bowen, L.L. y Rye, L.A.: Farmacoterapia en los tratamientos Dentales Urgentes. *Clinicas Odontológicas de Norteamérica*, 1986-Julio; 411-433.