

2ej. 155



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

I Z T A C A L A U. N. A. M.

CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

**ACCION E INTERACCION DE LAS DROGAS
MAS USADAS EN ODONTOLOGIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A

SALUSTIA MA. LUISA GONZALEZ BERNAL

SAN JUAN IZTACALA, MEXICO

1982



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.

"ACCION E INTERACCION DE LAS DROGAS MAS USADAS EN ODONTOLOGIA"

INDICE:

	Pág.
<u>INTRODUCCION</u> -----	1
<u>TEMA I.- ANALGESICOS</u> -----	3
<u>A.- Consideraciones Generales.</u> -----	3
a).- Definición -----	5
b).- Clasificación -----	5
b.a. Analgésicos narcóticos -----	6
b.a.a. Los derivados de la codeína -----	6
b.a.b. Los que contienen morfina y los derivados del opio -----	6
b.a.c. Los sintéticos -----	6
b.b. Mecanismo de acción -----	8
b.b.a. Farmacodinamia de los analgésicos en general	
b.b.b. Relación dosis - efecto -----	13
b.c. Analgésicos no narcóticos -----	17
b.c.a. Los que contienen ácido acetil salicílico ---	18
b.c.b. Los que contienen acitoaminofen -----	23
b.c.c. Los que contienen feneticina -----	
b.c.d. Los derivados de la pirazolona -----	25
b.c.e. Los derivados de la indometacina -----	27
<u>B.- Metabolismo</u>	
a).- Absorción	
b).- Distribución	
c).- Biotransformación	
d).- Excreción	
<u>TEMA II.- ANTIMICROBIANOS</u> -----	31
<u>A.- Consideraciones Generales</u> -----	32
a).- Definición -----	32
b).- Historia -----	32

	Pág.
B.- <u>Mecanismo de acción</u> -----	34
a).- Farmacodinamia de los antimicrobianos -----	34
b).- Relación dosis - efecto -----	
C.- <u>Metabolismo</u> -----	37
a).- Absorción -----	37
b).- Distribución -----	37
c).- Biotransformación -----	
d).- Excreción -----	38
D.- <u>Clasificación</u> (Según su mecanismo de acción) -----	39
a).- Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la membrana de la célula bacteriana -----	41
a.a. Penicilina -----	41
a.b. Cefalotina -----	46
a.c. Cicloserina -----	46
a.d. Vancomicina -----	46
a.e. Ristocetina -----	47
a.f. Bacitracina -----	47
b).- Agentes que modifican la permeabilidad de la membrana celular -----	47
b.a. Polimixinas -----	47
b.b. Colistatina -----	48
b.c. Agentes antifúngicos de polieno Nistatina y Anfotericina B -----	48
c).- Agentes que inhiben principalmente la síntesis de proteínas por su efecto sobre los ribosomas -----	49
c.a. Aminoglucósidos -----	49
c.a.a. Estreptomina -----	49
c.a.b. Neomicina -----	50
c.a.c. Gentamicina -----	50
c.a.d. Gentamicina -----	51
c.b. Tetraciclinas -----	51
c.c. Cloranfenicol -----	52
c.d. Macrólidos -----	53
c.d.a. Eritromicina -----	53
c.d.b. Oleandomicina -----	54
c.d.c. Lincomicina -----	54
c.d.d. Clindamicina -----	54

	Pág.
d).- Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico -----	54
d.a. Rifampina -----	54
d.b. Acido nalidíxico -----	54
e).- Antimetabolitos -----	55
e.a. Sulfonamidas -----	55
e.b. Trimetoprim -----	55
e.c. Acido Aminosalicílico -----	55
e.d. Sulfonas -----	55
TEMA III.- <u>ANESTESICOS LOCALES</u> -----	57
A.- <u>Consideraciones Generales</u> -----	
a).- Definición	
b).- Estructura Química	
c).- Clasificación	
B.- <u>Mecanismo de Acción</u> -----	65
a).- Farmacodinamia de los anestésicos locales	
b).- Relación dosis - efecto	
C.- <u>Metabolismo</u> -----	66
a).- Absorción	
b).- Distribución	
c).- Biotransformación	
d).- Excreción	
e).- Toxicidad	
D.- <u>Efectos Secundarios y Toxicidad</u> -----	68
TEMA IV.- <u>INTERACCION ENTRE DROGAS</u> -----	70
A.- <u>Consideraciones Generales</u> -----	70
a).- Definición -----	70
b).- Importancia clínica de la interacción entre drogas -----	71
B.- <u>Mecanismo de Acción</u> -----	73
a).- Clasificación -----	73
a.a. Directa en los receptores -----	74
a.a.a. Homogénea y heterogénea -----	74
a.a.b. Física o química directa -----	75
a.a.c. Interacciones farmacológicas en las zonas receptoras -----	77

	Pág.
a.b. Indirecta en la Transferencia -----	78
a.b.a. Absorción -----	78
a.b.a.a. Doblamiento -----	78
a.b.a.b. Ph -----	79
a.b.a.c. Motilidad -----	79
a.b.a.d. Inhibición de enzimas -----	80
a.b.a.e. Alteraciones de la flora intestinal ----	80
a.b.b. Distribución -----	81
a.b.c. Biotransformación -----	83
a.b.c.a. Interferencia farmacológica por aceleración del metabolismo de las drogas -----	83
a.b.c.b. Interacción farmacológica aparentemente por inhibición del metabolismo de las drogas -----	84
a.b.d. Excreción -----	84
C.- Metabolismo -----	85
 TABLA DE INTERACCION DE DROGAS -----	 92
COMENTARIOS -----	101
CONCLUSIONES -----	102
BIBLIOGRAFIA -----	103

INTRODUCCION.

Un ritmo actual de vida como el de la gran ciudad, nos lleva a un consumo creciente de drogas, especialmente analgésicos y psicofármacos. Si a esto le sumamos los programas de planificación familiar, ya sea por tratamientos médicos o por el consumo masivo de anticonceptivos, nos da como resultado que cada vez con mayor frecuencia, el paciente que llega a nuestro consultorio está recibiendo algún tipo de fármaco u otro tipo de atención médica general.

Algunas estadísticas y encuestas afirman que de un 10 - 43% de los pacientes atendidos en el consultorio dental, son a su vez sometidos a tratamiento médico. Y si a esto le agregamos que el 92.8% de los odontólogos prescribimos medicamentos de acción general, nos damos cuenta que nuestro paciente está siendo sometido a dos tratamientos médicos diferentes y que esta interacción de fármacos, no siempre le va a traer resultados positivos.

Es por ello que con esta tesis me enfoco en forma muy especial al estudio de las interacciones entre drogas, como uno de los temas más importantes -- de la Farmacología.

Pero antes de penetrar al tema que expongo, he de mencionar algunas generalidades con respecto a las interacciones entre drogas.

Se denomina interacción entre drogas a las secuelas del uso simultáneo de dos o más fármacos. Antes de considerar justificado el empleo simultáneo de varias drogas, debemos establecer firmemente, sobre bases clínicas y farmacológicas los fundamentos racionales de su elección, así como los objetivos terapéuticos y sus efectos tóxicos.

Cuando la polifarmacia resulta inevitable, es importantísimo conocer la frecuencia y los mecanismos de las posibles interacciones, ya que éstas por sí, no constituyen una amenaza para el paciente, en cambio la ignorancia del odontó

logo con respecto a ellos, si es peligrosa.

Por último, he de hacer hincapié en que la investigación farmacológica progresa con extraordinaria rapidez. Gran parte de los medicamentos realmente activos de que dispone el arsenal terapéutico, han sido sintetizados en los últimos años, constantemente se descubren nuevos hechos relativos al mecanismo de acción farmacológico y se rectifican conceptos tenidos como válidos hasta hace muy poco tiempo.

Todos estos conocimientos no pueden quedar relegados a los límites de las publicaciones especiales. Tanto el adontólogo como el médico práctico y el investigador, precisan de una obra que les proporcione en forma concisa, una visión global de los hechos esenciales de la terapéutica medicamentosa realizada en forma crítica, según las últimas adquisiciones de la farmacología experimental.

Capítulo I

A N A L G E S I C O S

A.- Consideraciones generales.

Todos podemos soportar el dolor hasta cierto grado, y muchas veces considerado normal o sin consecuencias. El dolor intenso e inusual es molesto, -- causa trastornos y exige un rápido alivio.

Los límites entre un dolor normal y uno patológico, aún no se han especificado, el dolor es solamente un síntoma y su importancia está determinada -- por la afección que lo causa. Es por ello que antes de cualquier intento de -- querer calmar el dolor, primeramente se tratará de determinar su importancia -- biológica.

Las vías nerviosas que intervienen en la transmisión del dolor han sido delineadas, pero el procesamiento central de la sensación dolorosa es muy oscuro. Resulta difícil establecer áreas específicas en el tálamo que sirvan solamente a las sensaciones dolorosas.

La distribución de las vías centrales del dolor puede ser difusa y es -- difícil que se transmitan al mismo tiempo una serie de modalidades de sensación. Por lo cual no existe una zona específica del cerebro sobre la cual actúen las drogas analgésicas.

Los estímulos físicos comprimen o estiran a los tejidos sensibles, mientras que los agentes químicos actúan directamente sobre las terminaciones sensitivas y provocan dolor. Los estímulos físicos suelen ser de duración leve, pero pueden originar un dolor subyacente crónico, como sucede en la hernia de un disco intervertebral.

Los estímulos químicos son los que más a menudo sirven de mediadores en el dolor crónico. Por ejemplo, cuando se toca un objeto caliente y por reflejo se retira rápidamente la mano, el dolor proviene de la acción directa del calor. Si no ha ocurrido una lesión en los tejidos, cede rápidamente, pero si se produjo una quemadura de primero o de segundo grado, los estímulos químicos mantienen el dolor hasta que desaparece la reacción a la lesión aguda. La fuente de dolor suele ser identificable:

- 1).- Dolor proveniente de la piel o del tejido celular subcutáneo.
- 2).- Dolor de los músculos esqueléticos.
- 3).- Dolor de origen visceral.

Cada uno de estos tipos puede ser aliviado recurriendo a medios no farmacológicos. Por ejemplo, la aplicación de hielo a la piel quemada o de calor a los músculos doloridos o que el dolor de la úlcera duodenal ceda a la ingestión de alimentos.

Pero en sí, el tratamiento específico para el dolor, depende de la corrección del problema subyacente.

Si la corrección del problema patogénico responsable del dolor no es posible, caben dos elecciones terapéuticas.

Las drogas que actúan periféricamente y las que lo hacen sobre el S.N.C.

Algunas drogas que actúan periféricamente bloquean la generación de los impulsos a nivel de los quimiorreceptores, y algunas drogas que actúan sobre el S.N.C., bloquean la transmisión sináptica excitante central o activa a neuronas o a sinapsis inhibitorias.

Por lo tanto, los enfoques farmacológicos inespecíficos para el tratamiento del dolor, son bien diferenciables y pueden usarse en forma combinada para tratar muchas formas del dolor.

a).- Definición.

El alivio del dolor es uno de los grandes objetivos de la medicina. Las drogas con acción predominantemente supresora del dolor se denominan analgésicos. La acción analgésica puede ser considerada como un estado de adormecimiento localizado en los centros cerebrales a nivel de los cuales los estímulos dolorosos se hacen conscientes. Con la dosis de analgésicos empleados en terapéutica se obtiene tan sólo un efecto sedante de los centros.

b).- Clasificación.

Los analgésicos suelen clasificarse en narcóticos y no narcóticos. Esta clasificación se basa en consideraciones legales, ya que desde el punto de vista médico, es más fácil clasificarlos como intensos o ligeros, ya que lo que le interesa al médico es la capacidad del medicamento para aliviar un dolor intenso o sólo moderado.

Tomando en cuenta su mecanismo de acción, podemos agregar que los analgésicos narcóticos son de acción central, mientras que los no narcóticos actúan periféricamente. Los fármacos de acción periférica se utilizan para el dolor que se origina en los tegumentos o en el sistema músculoesquelético. Las drogas que actúan sobre el S.N.C. se adecúan mejor al dolor de origen visceral.

Así, pues, tenemos que los analgésicos los vamos a clasificar de la siguiente forma:

ANALGESICOS NARCOTICOS:

- Los derivados de la codeína.
- Los que contienen morfina y derivados del opio.
- Los sintéticos.

ANALGESICOS NO NARCOTICOS:

- Los que contienen ácido acetil salicílico.
- Los que contienen acetoaminofen.
- Los que contienen feneticina.
- Los derivados de la pirazolona.
- Los derivados de la indometacina.

b.a. Analgésicos narcóticos.

De una forma ideal, los analgésicos narcóticos deberían mitigar el dolor actuando sobre un estado patológico específico, pero a menudo sucede que es necesario dar medicamentos contra el dolor mismo, más que contra la enfermedad fundamental.

A dosis terapéuticas, estos medicamentos mitigan el dolor sin causar de presión general al S.N.C. como lo hacen los anestésicos generales. A dosis mayores, estos analgésicos son depresores más generales y todos tienen el peligro del abuso o la adicción.

Me enfoco primeramente a los analgésicos narcóticos, ya que para nosotros ocupan un lugar secundario, pues en raras ocasiones hacemos uso de ellos. Los analgésicos narcóticos incluyen a los alcaloides del opio y productos sintéticos similares.

En realidad, como anteriormente mencioné, para nosotros los odontólogos éstos analgésicos ocupan un lugar secundario, pero es importante conocerlos como un miembro más de la farmacología analgésica y es por ello que como miembro sobresaliente de este grupo encontramos a la morfina, y es únicamente las generalidades sobre ella las que trataré como ejemplo de analgésicos narcóticos.

Los efectos psicológicos del opio eran conocidos desde la época de los antiguos sumerios (4,000 años a.C.), pero realmente la primera referencia acerca del opio se localiza en los escritos de Teofrasto en el siglo III a.C.

La palabra opio proviene del griego y significa jugo. Se obtiene del jugo de las cápsulas de la adormidera. Los médicos árabes conocían los usos del opio y los mercaderes fueron los encargados de llevar la droga al oriente y a China, donde se empleó principalmente para controlar la disentería. A mitad del siglo XVI los usos del opio que aún prevalecen se conocían bien en Europa. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) la elaboración del láudano que aún se usa en nuestros días.

El invento de la aguja hipodérmica y el uso de la morfina por vía paren

teral dio origen a una creciente adicción. En Estados Unidos el problema del vicio se hizo más grave por la influencia de los trabajadores chinos a fumar opio.

b.b MECANISMO DE ACCION

b.b.a. Farmacodinamia de los Analgésicos

El estudio de la Farmacodinamia ocupa un lugar preponderante en el campo de la Farmacología.

No basta con que un fármaco cumpla su función cuando con un máximo de seguridad y un mínimo de riesgo cure o alivie una enfermedad.

Lo verdaderamente importante es que se conozca el mecanismo mediante el cual se produce el efecto y eso no solo depende de la naturaleza del fármaco en sí, sino una serie de factores intrínsecos y extrínsecos que pueden modificar o alterar esa acción. Los factores que condicionan la acción de los fármacos se puede dividir en tres grupos:

1).- PREVIOS A LA ADMINISTRACION.- Entre los cuales encontramos :

EDAD : Es importante, ya que el niño no es un hombre pequeño, sino un ser subdesarrollado y el anciano no es una persona sin vigor, sino un ser cuyos tejidos han sufrido trastornos incapacitantes y es por ello que la respuesta a los fármacos no puede generalizarse, ya que si por ejemplo, en el lactante la morfina da lugar a convulsiones por falta de desarrollo en el Sistema Nervioso Central, así mismo también existe (no siempre), una incapacidad en las enzimas hepáticas, ya que la actividad enzimática, probablemente decline con el creciente aumento de la edad.

PESO : Es otro factor que hay que tomar muy en cuenta, ya que en relación al peso se dosifica un fármaco. Y así, tenemos por ejemplo, que en individuos obesos, hay la posibilidad de almacenamiento de drogas en el tejido adiposo cuando se trata de un medicamento liposoluble o bien puede ocurrir lo contrario, es decir, que los fármacos insolubles en lípidos (como ejemplo la tubocurarina, tiacida, etc.), tengan acción semejante, pero no igual entre los individuos y las distintas especies.

SEXO : Las diferencias sexuales en la acción de los medicamentos, depende de la capacidad de los sistemas encargados de su metabolismo (esteroides sexuales, etc.).

FACTORES GENETICOS : La influencia de la herencia en la respuesta a las drogas en el hombre, especialmente en cuanto a efectos indeseables es otro factor importante dentro de la Farmacología.

FACTORES FISIOLÓGICOS : Con respecto a los factores fisiológicos, vemos que están íntimamente ligados con los factores genéticos. Si a esto le agregamos la dieta que el individuo sigue, vemos que se modifica considerablemente la acción farmacológica.

FACTORES PATOLÓGICOS : Los fármacos sufren modificaciones cuando se administran en presencia de determinados procesos patológicos como fiebre, hipertiroidismos, etc. Por ejemplo, la adrenalina no es vasoconstrictora en presencia de inflamación, y esto es una cuestión de alerta y que hay que tener muy en cuenta cuando se administra un anestésico local en presencia de tejido inflamado y vemos que el anestésico no tiene el efecto deseado. La razón es que no hay efecto por este proceso patológico.

CIRCUNSTANCIAS AMBIENTALES : Esto se refiere en una forma más directa a todos los medicamentos psicoactivos, ya que el clima, la altitud, pueden modificar la acción de los fármacos.

2) .- NATURALEZA DEL FARMACO

3) .- DEPENDIENTES DE LA ADMINISTRACION : Entre los factores que modifican la acción de los fármacos, dentro de este grupo encontramos los siguientes :

- Vía de administración
- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Eliminación
- Interacción con otros fármacos.

Sobre el tema de la interacción de las drogas, en el capítulo IV se hablará en una forma más extensa.

En forma resumida, sobre los analgésicos narcóticos (como ejemplo tenemos a la morfina) diré que es el alcaloide fenantrénico más importante del opio y el que le da el carácter farmacológico predominante. Aunque la morfina, puede sintetizarse en el laboratorio con gran dificultad, muchos derivados semi-sintéticos se preparan por modificaciones relativas y sencillas de la molécula de morfina.

En forma general, los principios de la acción farmacológica que rigen - los principios de la Farmacodinamia de los medicamentos son los mismos.

Existen sobre todo dos principios que rigen la acción de las drogas. -- Dichos principios son:

1).- LA TEORIA DE LOS RECEPTORES.

La que parte de la suposición de que una sustancia sólo puede ser activa en un plano celular cuando existe otra estructura molecular con la que puede reaccionar.

Esta estructura o unión entre la droga y algún constituyente celular no es otra cosa que el receptor, el cual debe de poseer determinadas propiedades - específicas para que una o un grupo de fármacos pueda formar con ella una unión química.

La modificación físico-química de las propiedades biológicas locales -- del punto de reacción se transforma en un estímulo que desencadena finalmente - el efecto.

Pero antes de continuar hay que aclarar dos términos que con frecuencia se confunden y a los que me referiré con frecuencia durante el transcurso de este trabajo. Dichos términos a tratar son: acción y efecto.

Pues bien, la acción de una droga es la consecuencia inicial de la fijación de dicha droga sobre el receptor o sustrato biológico con el que reacciona. Los hechos posteriores constituyen el efecto de la misma.

Por ejemplo, para conseguir un efecto antihipertensivo, podemos recurrir a medicamentos vasodilatadores por acciones tan diferentes como: la acción directa sobre la fibra o el bloqueo de los receptores sensibles alfa a las transmisiones sinápticas o bien se pueden conseguir un efecto antibiótico con drogas que ejerzan acción sobre la pared de la célula bacteriana.

Una vez aclarado lo anterior continuaré con la teoría de los receptores.

Se dice que el receptor por sí mismo, es, por decirlo así, la imagen negativa de estas sustancias

Probablemente, lo decisivo para desencadenar un estímulo determinado no es el número de puntos de enlace que se hallen saturados, sino los receptores - que van siendo ocupados en la unidad de tiempo.

Los agonistas de acción intensa se caracterizan por una gran velocidad de asociación y disociación.

Además el concepto de receptor se puede utilizar para explicar el antagonismo entre determinadas sustancias.

Los agonistas son las sustancias que se unen con el receptor y provocan una modificación de las propiedades celulares.

Los antagonistas de carácter competitivo se unen en forma reversible -- con el mismo receptor sin provocar modificación alguna, pero bloqueando de forma que el agonista se vuelva ineficaz.

Los agonistas y los antagonistas concurren en un mismo receptor común; de ello se desprende que aumentando la concentración de las sustancias, una de ellas pueda ser desplazada por la otra del lugar de la acción.

Aparte del antagonismo competitivo existen diferentes tipos de antagonismos, de los cuales a continuación describo algunas de sus características.

Antagonismo competitivo.- En donde agonista y antagonista actúan sobre un mismo receptor. El antagonista se deposita en este punto de unión específico en forma reversible y puede ser desplazado por el agonista según la ley de masas y acciones. Ejemplo: acetil-colina-atropina (m. liso y glándulas), histamina- antihistamínicos, ácido P - aminobenzoico - sulfamidas.

Antagonismo no competitivo.- Un antagonismo no competitivo no precisa reaccionar con el receptor específico del agonista, sino que puede bloquear en distintos puntos de cadena de reacciones: receptor estímulo efecto.

Antagonismo funcional.- En donde el agonista y el antagonista poseen -- puntos de acciones diferentes, pero sus efectos contrapuestos tienen un mismo órgano efector. Ejemplo: Histamina- noradrenalina (presión arterial).

Antagonismo químico.- La reacción química entre los participantes, (por ejemplo veneno-antídoto) puede tener lugar independientemente del organismo. -- Por ejemplo, heparina protrombina (en la coagulación sanguínea), mercurio- dumer capral (intoxicación).

Acción sinérgica.- Que es cuando se administran simultáneamente dos o -- más fármacos y aumenta la potencia o disminuyen los efectos secundarios.

Acción acumulativa.- Se presenta cuando un medicamento se excreta lenta mente y éste tiende a acumularse en el organismo, dando lugar a síntomas tóxi--cos.

- Acción tóxica.- Que es el efecto venenoso causado ya sea por dosis co--rrientes o por dosis excesivas.

Todas estas interacciones pueden causar que el fármaco no tenga efecto, que se acorte o que se alargue su tiempo de acción, y así mismo se modifique la farmacodinamia de los medicamentos.

RELACION ENTRE ESTRUCTURA QUIMICA Y ACCION.

Las relaciones entre estructura química y acción, se basan propiamente en la teoría de los receptores, pues cuando a éstos se les atribuyen ciertas -- propiedades químicas, físico-químicas y físicas, los agonistas respectivos de--ben poseer también determinadas características adecuadas a ellos. En numero--sos tipos de sustancias ha sido posible deducir las propiedades estructurales - químicas necesarias para alcanzar determinada acción. Actualmente se dispone -

de escasos conocimientos acerca de esta problemática, de forma que generalmente las relaciones entre estructura y acción por lo general sólo se pueden interpretar a posteriori mediante el examen de los resultados obtenidos empíricamente.- El tipo de actividad biológica de un determinado compuesto químico sólo es predecible en grandes reservas. Por el contrario y con el fin de obtener los llamados compuestos análogos, en la actualidad se utilizan muy frecuentemente y -- por motivos comerciales, otro procedimiento que consiste en lo siguiente: si ha sido comprobado que una sustancia es eficaz, se intenta modificar las partes de la molécula que carece de importancia respecto a su actividad. Ejemplo de este hecho se encuentra en los antiepilepticos en los que aparte de los 4 átomos im prescindibles para su acción es indiferente de que el quinto átomo sea C, N, O. Otro efecto es el de los hipnóticos, psicofármacos, etc.

Con este procedimiento no se puede esperar progreso importante alguno, como no sea de tipo casual.

b.b.b. Relación dosis efecto.

La relación entre la dosis de una droga administrada y el efecto conseguido no es constante in vivo (ni entre animales e individuos). Estas diferencias son debidas a las dificultades que encuentre la droga para llegar al punto en donde va a ejercer su acción.

Se puede considerar entonces que la concentración plasmática de la droga es realmente efectiva aún más que la dosis y la respuesta puede ser de dos tipos:

- 1).- En la primera respuesta, el resultado obtenido es gradual y va desde cero hasta el valor máximo y la magnitud de la respuesta depende de la dosis.
- 2).- La segunda respuesta de tipo cuantitativo, es decir, está presente o ausente, y la proporción de respuestas positivas en el número total de ensayos depende de la dosis.

Con respecto a las respuestas graduales o progresivas, la relación - - dosis-efecto, no es constante y pueden presentarse al menos tres posibilidades:

- Relación lineal. - Aumento proporcional y progresivo de los efectos a medida que aumenta la dosis. Por ejemplo, la depresión progresiva de los reflejos a medida que aumenta la dosis de uretano de etilo.
- Relación semilogarítmica. - Se expresa gráficamente por medio de una hipérbola rectangular. Aquí la respuesta es directamente proporcional al logaritmo de la dosis cuando ésta se encuentre entre los límites de 20 - 80% de la máxima, de forma que la diferencia de efectos en dosis sucesivas y rectangularmente creciente, va siendo cada vez menos acentuada. Un ejemplo de ello está en la respuesta que ejerce la noradrenalina sobre la presión arterial y la de la morfina sobre los reflejos. Esta acción se refiere a la relación entre la dosis y la respuesta de un órgano aislado.
- Ley del todo o nada. - En este caso, los efectos que al principio con dosis -- muy baja son nulos o limitados, empiezan a manifestarse en el momento en que se alcanza una determinada concentración.
Aquí no existe un verdadero gradiente de afecto y por ello la relación es intermedia entre las respuestas graduales y las cuánticas. Esto se explica por una brusca modificación de la membrana a partir del momento en que se pone en contacto con una concentración crítica de la sustancia en cuestión.
La relación dosis - efecto en una respuesta cuántica se observa en los experimento en donde se da una droga a dosis variables a varios grupos de sujetos - de experimentación y se establece la proporción de individuos de cada grupo - que reaccionan en una forma característica.
Dicha reacción puede ser la respuesta del sujeto o cualquier otro tipo de - - efecto que permita una clasificación definida del mismo en dos clases: reactor o no reactor.

Ahora bien: específicamente hablando sobre los analgésicos narcóticos, - acentúo que éstos parecen actuar sobre el sistema nervioso central, si bien no se conocen los sitios de acción específica.

Pueden no abolir totalmente el dolor, pero reducen la percepción y las respuestas afectivas del paciente a esta sensación.

Los pacientes tratados con morfina, por lo general expresan que todavía sienten dolor pero que ya no los perturba.

Tal vez el dolor estimule una variedad de sinapsis o trasmisores inhibitorios que contribuyen a la inhibición central del dolor.

La inhibición central puede ser el mecanismo de la eliminación del do--lor por hipnosis, las técnicas yoga o las respuestas a los placebos. La existencia de vías inhibitorias se desprende de experimentos en que las reacciones de aversión o agresión de los monos a los estímulos dolorosos fueron bloqueados -- por la estimulación eléctrica del núcleo caudado.

La tolerancia a los analgésicos narcóticos aparece con relativa rapidez el número de personas que se vuelven adictas a los narcóticos como consecuencia de su uso clínico, bien justificado, es pequeño cuando se compara con las cantidades crecientes de adictos.

Cuando las drogas son utilizadas adecuadamente en los hospitales, existen pocas condiciones que predisponen a la adicción. Un factor determinante que predispone a la adicción es la autoadministración de la droga para lograr una - gratificación inmediata y continua. Esta situación se aplica al adicto habi- - tual, que comunmente se autoadministra su dosis y cuya gratificación puede ser el escape de una realidad insoportable o la defensa contra los fenómenos de abstinencia.

Es raro que haya que limitar la administración de narcóticos para impe- dir la iniciación de una dependencia de las drogas.

El uso social de éstas, a diferencia del uso clínico, no puede contem--plarse solamente a la luz de consideraciones farmacológicas y clínicas, es de - práctica común investigar la propensión de todos los analgésicos narcóticos y - producir dependencia. El valor de esta predicción de esas determinaciones ha sido apreciable. Sin embargo, el valor del analgésico no se establece exclusiva- mente por la falta de efectos de adicción. Continúa la búsqueda de drogas que muestren una separación entre las propiedades analgésicas y las que causan adicción.

Ahora bien, los efectos específicos que ocasionan los analgésicos narcóci

ticos, los agruparemos por sistemas y son los que a continuación menciono:

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.- La analgesia, la somnolencia y la euforia son los efectos predominantes de los narcóticos en los pacientes con dolor, la mayoría de quien no padece dolor, o se halla bajo un stress emocional, experimenta disforia pero no analgesia. El hecho de que la característica predominante sea disforia o la euforia puede depender de la personalidad del paciente.

O sea que las drogas que alteran las respuestas subjetivas interactúan con la personalidad del paciente, sus expectativas y su situación existente en el medio, por lo que el efecto predominante puede ser variable.

La droga analgésica ideal, sería aquella que aliviara específica y selectivamente el dolor y careciera de efectos generales sobre el S.N.C., como lo es el hecho de que ocasionan efectos hipnóticos y depresión de la respiración.

Los narcóticos también deprimen la respiración por disminución de las respuestas del centro respiratorio al anhídrido carbónico (pero no al oxígeno). El reflejo tusígeno es así mismo deprimido, de modo que los narcóticos débiles puedan usarse para suprimir la tos. Las náuseas y vómitos que producen los narcóticos débiles pueden usarse para suprimir la tos, se hallan relacionados con la estimulación directa de la zona quimiorreceptora y con la sensibilización a la transmisión de estímulos. Esos efectos son importantes solamente en los primeros tiempos que se usa la droga, y se puede reducir al mínimo previniéndole al paciente que permanezca en cama.

SISTEMA GASTROINTESTINAL.- Disminuye su motilidad y especialmente la del intestino grueso. Esta propiedad se ha aprovechado en clínica y el elixir paregórico (tintura de opio alcanforada), es la preparación más ampliamente usada para tratar la diarrea. Si bien la morfina se utiliza para el tratamiento de los intensos dolores del cólico biliar en realidad aumenta la presión intrabiliar. El dolor se alivia, pero la afección causal se exagera.

Sin embargo, el beneficio obtenido con el alivio del dolor, supera el efecto adverso. Esta acción de los analgésicos narcóticos puede producir cambios en la modalidad de secreción del hígado, por los cuales se obtienen prue-

bas funcionales hepáticas anormales.

SISTEMA CARDIOVASCULAR.- La hipertensión ortostática puede ser un importante efecto clínico de la morfina. Esta disminuye directamente la resistencia vascular periférica y redistribuye el flujo sanguíneo al corazón y a los vasos cerebrales.

Parte de este efecto puede estar relacionado con la liberación de histamina, si bien los antihistamínicos no previenen por lo común la hipotensión inducida por la morfina. Se ha atribuido a una acción inotrópica positiva a la --descarga sináptico-adrenal aumentada. Puesto que las grandes dosis intravenosas de morfina al revés de otros anestésicos no producen depresión cardíaca, la droga puede ser usada con seguridad como agente anestésico en pacientes que presentan una reserva circulatoria mínima.

b.c.- Analgésicos no narcóticos.

Los analgésicos no narcóticos, han venido a contribuir al alivio del dolor no en grado tan elevado como la han hecho los narcóticos, pero si han prestado un beneficio mayor en cuanto a que este tipo de fármacos no presentan adicción alguna.

Para nosotros los cirujanos dentistas, esto ha provocado que sean precisamente los analgésicos no narcóticos los que más utilicemos dentro de nuestro consultorio con mayor frecuencia, es obvio que sean estos mismos de quien nos enfoquemos en una forma más profunda que los anteriores.

Los analgésicos no narcóticos para su estudio los vamos a dividir en 6 grupos que son:

- Los que contienen ácido acetyl salicílico.
- Los derivados de la pirazolona.
- Los que contienen feneticina.
- Los derivados de la indometacina.
- Los sintéticos.

En este orden de importancia comenzaremos por abordar a los analgésicos no narcóticos:

b.c.a.- Los que contienen ácido acetil salicílico.

La aspirina no es nada nuevo para la medicina clínica, tanto en lo que respecta a su empleo como droga o al conocimiento de su actividad farmacológica, que ha sido descrita antes de la era cristiana. Inicialmente se utilizaban preparados de diversas cortezas para el tratamiento de infecciones, dolor, retención de líquidos, gota, erisipela. Aunque hoy tenemos poco conocimiento de las propiedades farmacológicas o aplicaciones adicionales de la aspirina.

Después de Galeno, surgió una época de mala fama para la terapéutica, - principalmente a que San Agustín dijo que todas las enfermedades de los cristianos eran debidas a demonios que ejercían castigos sobre ellos, los médicos se resistían a interferir con la voluntad divina y la mayoría de los datos disponibles sobre la aspirina, fueron suprimidos. La aspirina fue redescubierta en una cocina rural inglesa por Edward Stone, quien buscaba un sustituto para la corteza de quina importada.

Stone pudo reunir 50 pacientes que eran víctimas de trastornos agudos e intermitentes, si bien su acceso variaba de intensidad, todos fueron sometidos al mismo tratamiento, lo cual hace recordar los estudios modernos. Cada paciente recibió 20 gr. de corteza de sauce pulverizada disuelta en un poco de agua cada 4 hrs. Los resultados fueron uniformemente excelentes.

Estudios sobre agentes antiinflamatorios, no han sido tan cuidadosamente planeados como este.

Volvimos así a utilizar los salicilatos. En el siglo XIX surgió el interés sobre los compuestos contenidos en estos compuestos naturales y que los hacían tan útiles en la medicina. En Italia, Fonatana y sus colaboradores comenzaron a aislar los principios activos de la corteza del sauce. Posteriormente, en Francia, Laure halló que podría aislar y purificar las sustancias responsa-

bles del efecto terapéutico. En 1838, esta sustancia fue identificada en Italia como ácido acetil salicílico. Por último, en Alemania, Kilb logró sintetizar - el ácido acetil salicílico y actualmente la mayoría de los salicilatos han sido sintetizados.

Kolb halló que el ácido acetil salicílico era eficaz pero sumamente tóxico y varias de sus manifestaciones tóxicas fueron comunicadas por él cierto tiempo atrás.

Félix Hoffman, redescubrió y sintetizó el ácido acetil salicílico, fue él quien dirigió la primera evaluación clínica completa del ácido acetil salicílico y fue él quien también le puso el nombre comercial de aspirina.

Actualmente, el consumo de aspirina en los Estados Unidos es de 12-34 toneladas por año.

Este consumo tan exagerado, resulta verdaderamente alarmante, ya que la droga es peligrosa, ya que en un año se detectan de 17,000 a 100,000 casos de intoxicaciones graves en niños. Su toxicidad no debe tomarse a la ligera, ya que de 1 -10% de estos casos, terminan en la muerte.

A continuación daré los efectos de los salicilatos sobre algunos órganos y sistemas:

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.- Cada vez, parece más probable la existencia de cierta relación entre la aspirina y el polipéptido causante del dolor bradicinina. Se sabe desde hace años que en el cobayo, la aspirina bloquea por lo menos una acción de la bradicinina, la constricción bronquial. Estudios recientes indicados en el hombre, hacen ver que la aspirina puede bloquear el dolor provocado por la inyección intraperitoneal de bradicinina por un mecanismo periférico. Quizá contribuya también a la acción antiinflamatoria.

Los salicilatos, también producen un efecto antipirético, ya que disminuyen la temperatura de pacientes febriles, pero no bajan la temperatura normal del cuerpo.

La regularización central de este proceso, tiene lugar en el hipotálamo. Los salicilatos, disminuyen la temperatura aumentando la pérdida del calor al provocar vasodilatación periférica y sudor, aunque no se conocen los mecanismos finos de la aparente acción estimulante de los salicilatos sobre el centro que rige la pérdida del calor.

Poseen además los salicilatos otros efectos diversos como son: a nivel gastrointestinal, los salicilatos provocan irritación gástrica, úlcera gástrica, y hemorragias ocultas en las heces del paciente a quienes han sido administrados, y en general, el ácido salicílico en partículas sólidas es irritante para las mucosas gástricas, y ésto crea un problema muy grave para pacientes que han de tomar dicho producto por largo tiempo.

ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION DE LOS SALICILATOS.

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

Muchos factores determinan las cantidades relativas que se absorben, entre ellos la disolución de las tabletas, el tiempo de vaciamiento gástrico y el ph de las superficies mucosas. Cuando el ph del jugo gástrico es bajo, el salicilato se absorbe con mayor rapidez.

Una vez que estas sustancias están en solución; el factor que limita -- la rapidez de absorción es la difusión por las membranas del estómago y del intestino. Cuando se administra en forma sólida; los salicilatos que se ingieren tienen que ser disueltos para ser absorbidos.

La absorción rectal es incompleta y poco fidedigna y no se recomienda utilizar esta vía de administración.

El ácido salicílico se absorbe rápidamente en la piel intacta sobre todo cuando se aplica con lanolina.

Después de absorberse, el salicilato se distribuye rápidamente en todos los tejidos y en la mayor parte de los líquidos extracelulares. Fuera del plasma, las mayores concentraciones se encuentran en la corteza renal, el hígado, - el corazón y los pulmones. El volumen medio de distribución del salicilato sódico es de aproximadamente 150 ml/kg de peso corporal.

Como el salicilato se encuentra en las células de varios tejidos, esto sugiere que la distribución es muy desigual, por ello, no hay pues una distribución selectiva en los lugares del efecto terapéutico.

Las alteraciones metabólicas del salicilato ocurren en muchos tejidos, - pero principalmente en el hepático. Los tres principales productos metabólicos de los salicilatos son: ácido salicílico (conjugado con la glicina), el glucurónido fenólico y el acilglucurónido.

Los salicilatos se excretan principalmente por el riñón y en cantidades ínfimas por saliva y otras vías.

Estudios realizados indican que los salicilatos se excretan en la orina como ácido salicílico libre (10%), ácido salicílico (69%), glucurónidos fenólicos y acílico (20%), ácido gálico (1%).

Aunque el salicilato se descubre en la orina, unos cuantos minutos después de su administración, la excreción es relativamente lenta.

PREPARADOS, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.- Los dos preparados de salicilato que más se usan para efectos generales son el salicilato de sodio y la aspirina (ácido acetilsalicílico).

El salicilato sódico es un polvo hidrosoluble blanco, de sabor salino y dulce. Se expende en tabletas que contienen 0.3 o 0.6 g. del fármaco.

La aspirina es un polvo blanco cristalino, poco soluble en agua. Se expende en tabletas, cápsulas y supositorios.

El salicilato de metilo es un líquido incoloro, amarillo o rojizo. Es poco soluble en agua y se emplea sólo para contrairritación cutánea en pomadas o linimentos.

El ácido salicílico es un polvo cristalino blanco de sabor dulzaino -- acré, poco soluble en agua. Se reserva para aplicaciones locales como queratolítico.

La dosis del salicilato depende de la enfermedad. La dosis ordinaria de salicilato o aspirina es de 0.3 a 1.0 g. para los adultos y puede repetirse cada 4 horas.

La dosis del salicilato depende de la enfermedad. La dosis ordinaria de salicilato o aspirina es de 0.3 a 1.0 g. para los adultos y puede repetirse cada 4 horas.

La vía de administración es casi siempre la bucal, raras veces tiene -- ventajas la parenteral y raras veces se necesita.

En los niños cuando no retienen el medicamento en el estómago, se puede administrar por el recto en cantidades de 2% en solución delgada de almidón.

Los salicilatos se usan más en tabletas o en cápsulas que en solución.- La aspirina es poco soluble y tiene muchas incompatibilidades químicas y debe -- prescribirse sólo en forma sólida y seca.

USOS TERAPEUTICOS.- Los salicilatos tienen muchos usos generales y pocos locales. Entre los usos tópicos, tenemos que el ácido salicílico se aplica localmente como queratolítico, suele prescribirse contra las verrugas.

Entre sus usos generales, tenemos que es efectivo como antipirético. La dosis antipirética del salicilato es de 0.3 a 1.0 g. por vía bucal cada 3 o 4 -- horas.

Es efectivo también como analgésico, ya que el salicilato es útil en el

alivio de algunas formas del dolor como neuralgias y mialgias.

INTOXICACIONES CON SALICILATOS.- Los salicilatos se usan mucho en medicina. Se toman los salicilatos sin discernimiento para todo malestar imaginable, si consideramos el abuso y su fácil adquisición, no puede extrañar la gran frecuencia de reacciones tóxicas al salicilato.

El vulgo y los médicos subestiman la toxicidad de los salicilatos. Otra causa más de la frecuencia de intoxicación por salicilatos se refiere a la hipersensibilidad. La insuficiencia renal o hepática y la hipoprotrombinemia aumenta la posibilidad de un envenenamiento.

Los niños con fiebre y deshidratación están predispuestos a la intoxicación aunque la dosis administrada sea relativamente pequeña.

b.c.b.- Derivados del para-aminofenol: fenacetina, acetoaminofén y acetanilida.

La acetanilida y la fenacetina se conocen como derivados del para-aminofenol.

La acetanilida fue introducida en la medicina en 1886 con el nombre de antifebrina por Cabo y Hepp, quienes descubrieron accidentalmente su efecto antipirético. Los primeros informes de envenenamiento con esta sustancia, urgieron la búsqueda de compuestos menos tóxicos, se ensayaron varios derivados químicos del para-aminofenol y el más satisfactorio fue la fenacetina. Este compuesto y la acetanilida son los dos únicos que han sobrevivido 75 años de uso clínico, aunque ésta última se usa menos por su toxicidad. El acetaminofeno introducido en la medicina por Von Mering en 1893, vuelve a usarse en terapéutica. Es el metabolito principal de la fenacetina y posee aproximadamente el mismo espectro farmacológico de la sustancia madre. El acetamonofeno y la fanacetina y acetinilida en menor grado, son componentes comunes para mezclar analgésicos.

Los dos principales efectos de la fenacetina y la acetanilida son la an

tipiresis y analgesia.

Antipiresis.- Este efecto es semejante al que se describió para los salicilatos. La acetanilida y el acetoaminofeno, obran en el centro termoregulador del S.N.C.

La acción central analgésica de la fenacetina y el acetaminofeno es semejante a la descrita por los salicilatos.

ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION.

La fenacetina y el acetaminofeno se absorben rápidamente y casi por completo en el tubo digestivo. La concentración plasmática máxima de fenacetina se alcanza en una a dos horas y la de acetaminofeno se alcanza de 30 min. a una hora.

Ambas sustancias se difunden rápidamente en los tejidos. La fenacetina tiende a concentrarse principalmente en el hígado, donde se metaboliza.

El acetaminofeno se distribuye uniformemente en la mayor parte de los líquidos del hígado. Sólo pequeñas cantidades de acetanilida y de fenacetina libres se excretan en la orina. El metabolito principal de la acetanilida y de la fenacetina es el acetaminofeno.

Preparados y dosis.- La fenacetina es un polvo blanco, cristalino, se administra por vía bucal, generalmente en polvo, cápsulas o tabletas y por ser muy poco soluble no se prescribe en solución acuosa. La dosis media para adultos es de 0.3 g. y la dosis total diaria no debe pasar de 2.4 g.

El acetaminofeno es poco soluble en agua. Se administra por vía bucal en dosis de 0.3 a 0.6 g, cada cuatro horas. Esto es para adultos y en niños es colares. En niños pequeños, la dosis es de 0.1 g. Se presenta también en jarabe y elixir.

Usos terapéuticos.- Las indicaciones analgésica y antipirética de la fenacetina y del acetaminofeno son las mismas de los salicilatos.

b.c.d. Derivados de la pirazolona.-(Antipirina y aminopirina)

La antipirina fue introducida en la medicina en 1884. Pocos años después un compuesto afín, la aminopirina (piramidón), fue sintetizado y empleado en -- clínica. Ambas sustancias se emplearon originalmente como antipiréticos, pero -- actualmente se prescriben más como analgésicos. Sus propiedades farmacológicas son similares a la de los salicilatos y producen los efectos analgésicos y anti -- piréticos de la fenacetina y del acetaminofeno, pero difieren algo en el tipo -- de envenenamiento que producen. Esto cuenta principalmente para la aminopirina, la cual puede producir angina agranulocítica grave y a menudo mortal. Por esta razón, ha disminuído mucho el uso de la aminopirina y ya no figura en las lis -- tas de fármacos oficiales.

La antipirina peridó aceptación conforme los salicilatos se hicieron -- más importantes y poco se les prescribe hoy.

Absorción, distribución y excreción.- La antipirina se absorbe pronto y casi por completo en el tubo digestivo. En la primera o segunda hora se alcanza la concentración máxima en el plasma. Se metaboliza lentamente y después desa -- parece del plasma.

Las alteraciones metabólicas de la antipirina se verifican en el siste -- ma de enzimas microsómicas. Su excreción es por la orina. No se ha determinado el destino del fármaco. La absorción y la distribución de la aminopirina son -- parecidos a la de la antipirina.

Preparación y dosis.- La antipirina es un polvo blanco, cristalino e -- hidrosoluble. La dosis media para adultos es de 0.3 y 0.6 g. y se repite cada -- 4 hrs. Se prescribe en tabletas o cápsulas. La aminopirina es un excelente a -- nalgésico y antipirético, pero tiende a causar agranulocitosis.

Usos terapéuticos.- La antipirina se utiliza para obtener analgesia y -- antipiresis y tienen iguales indicaciones que los salicilatos. La fenacetina y el acetoaminofeno. La dosis es de 2 a 3 g. diarios, para los adultos en forma -- fraccionada. La sustancia no produce malestar gástrico como el salicilato. A pe

sar de esta ventaja y que no hay informes de reacciones indeseables, hay peligro de que cause agranulocitosis.

Fenilbutazona.- La fenilbutazona, congénere de la antipirina y la aminopirina, comenzó a usarse en 1949, para el tratamiento de la artritis reumatoide. Aunque es un fármaco eficaz, su toxicidad impide usarla durante mucho tiempo.

Posee propiedades farmacológicas como analgésico y antipirético, aunque este fármaco no debe usarse como antipirético a causa de su toxicidad. En el -- hombre tiene poca eficacia analgésica; su uso más adecuado se refiere al alivio del dolor de las enfermedades inflamatorias.

Usos terapéuticos.- Se emplea para el tratamiento de la artritis reumatoide, trastornos músculoesqueléticos, aunque los mejores efectos terapéuticos de la fenilbutazona se han observado en la gota aguda.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, molestias epigástricas, erupción cutánea, diarrea, vértigo, insomnio, euforia, nerviosismo, hematuria, visión borrosa, retención de agua y electrolitos, edema, úlcera péptica con hemorragia y perforaciones reacciones de hipersensibilidad del tipo de la enfermedad del suero, estomatitis ulcerativa, hepatitis, nefritis, anemia -- plástica, leucopenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Cuando se emplea fenilbutazona, debe tenerse constante vigilancia médica, hacer análisis de sangre frecuentes y restringir la ingestión de electrolitos. La sustancia está contraindicada en pacientes con hipertensión y disfunción cardiaca, renal o hepática.

Oxifenbutazona.- Este compuesto es un hidroxianólogo de la fenilbutazona. Tiene el mismo espectro de actividad, usos terapéuticos y toxicidad de la fenilbutazona. Se expende en tabletas de 100 mg. Para adultos, la dosis diaria usual es de 300 - 400 mg. fraccionada en 3 o 4 porciones iguales que se ingieren después de la comida para evitar o atenuar la irritación del estómago.

b.c.e. Indometacina.

Sintetizada en 1963, pronto fue introducida en terapéutica para el tratamiento de la artritis reumatoide y trastornos semejantes.

Los principales efectos de la indometacina son antipiresis, analgesia y alivio de la inflamación.

El efecto antipirético es mayor que el de dosis equivalentes de aspirina y de acitoaminofeno. En los niños la indometacina produce más rápida disminución de la fiebre que la aspirina y el efecto es más duradero.

El efecto analgésico es evidente sólo en aquellos estados patológicos - en que el dolor acompaña a un estado inflamatorio, una sola dosis de 50 mg. es equivalente en eficacia analgésica a 600 mg. de aspirina.

Absorción, distribución y excreción.- La indometacina ingerida es fácilmente absorbida, y casi en su totalidad, por el tubo digestivo. El nivel máximo en el plasma se alcanza en el término de 1 - 4 hrs., según el tamaño de las partículas del preparado ingerido. Influyen en la absorción los mismos factores -- que se dijeron influyen en la absorción de la aspirina. Dado que los comprimidos de indometacina se endurecen con el tiempo, lo que retarda su absorción y disolución, es por ello que han sido reemplazados por cápsulas.

La indometacina se une químicamente a las proteínas del plasma. Sólo - pequeñas cantidades entran en el líquido cefalorraquídeo.

La excreción es en su mayor parte por la vía urinaria, el resto sale - con las heces, principalmente sin alteración.

Una pequeña porción de indometacina es metabolizada en el hígado y convertida en derivados, la sustancia inalterada y sus productos de biotransformación entran con la bilis en el intestino y son resorbidos, pasan a la sangre, - se conjugan con el riñón y se excretan en la orina en forma de acilglucurónidos.

Preparados y dosis.- La indometacina es un polvo blanco, finamente cristalizado, casi insoluble en el agua.

Las cápsulas oficiales contienen 25 o 50 mg. del fármaco. También se emplea en forma de supositorios, pero las cápsulas producen un efecto terapéutico más uniforme.

La dosis inicial de 25 mg. dos veces al día y puede aumentarse según sea necesario hasta la dosis total diaria de 100 mg. dividida en cuatro porciones.

Los efectos secundarios de la indometacina, limitan su uso terapéutico continuo. Los trastornos y complicaciones gastrointestinales son: anorexias, náuseas, dolor abdominal, úlcera péptica y a veces con hemorragias y complicaciones. Puede producirse diarrea a veces con lesiones ulcerosas del intestino. Las lesiones hepáticas son muy raras.

Son frecuentes los vahidos, vértigos, atolondramiento, confusión mental, depresión, psicosis, alucinaciones, opacidad, alteraciones del campo visual, palidez de la pupila, neutropenia.

Las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan en forma de exantemas menores, prurito, urticaria y de mayor entidad, ataques agudos de asma.

Ni a niños ni a mujeres embarazadas debe de medicarse con indometacina, ni a personas que trabajen con máquinas ni a pacientes con trastornos psiquiátricos, epilepsia o parkinsonismo.

Está contraindicada en individuos con enfermedad renal o lesiones ulceradas del estómago o del intestino.

COLQUICINA.

La colquicina es un alcaloide del bulbo de las semillas del colchicum autumnale, planta en la que en la antigüedad se le dió el nombre de cólquido. Dioscóridas ya conocía su acción venenosa. Alejandro de Tralles en el siglo VI

de nuestra era, fue el primero en recomendar preparados de la planta para el dolor de origen articular. Fue introducido para el tratamiento de gota aguda por el Barón Anton von Surck en 1763 y su especificidad para este síndrome, hizo -- que se agregara a varias mixturas para la gota. A Benjamín Franklin, que sufría de gota, se le acredita haber introducido en Estados Unidos de Norteamérica el tratamiento a base de colquico.

El alcaloide colquicina fue aislado del colquico en 1820 por Pellertier y Covetrou.

Propiedades farmacológicas.- La colquicina, muestra su efecto principal en el tratamiento de la gota. La colquicina también detiene la división celular, esto fue observado por primera vez en 1889 por Pernice, quien estudio que el -- colquico influye en la mitosis. Las células normales y las cancerosas se afectan de la misma manera. La acción no es específica de la colquicina, pues otros venenos mitóticos la poseen. La colquicina se ha empleado mucho en el estudio experimental del crecimiento celular normal y patológico y de los efectos de -- los carcinógenos.

La colquicina muestra varias acciones farmacológicas además de sus efectos tóxicos. Disminuye la temperatura corporal, aumenta la sensibilidad de los depresores centrales, deprime el centro respiratorio, aumenta la respuesta a -- los simpatomiméticos, constriñe los vasos sanguíneos y causa hipertensión por estimulación vasomotora central, aumenta la actividad gastrointestinal por estimulación neurogénica.

La colquicina produce leucopenia temporal, que pronto es sustituida por leucocitosis, el sitio de acción es la médula ósea.

Preparados y dosis.-La colquicina es un polvo amarillo pálido, soluble en agua. Las tabletas oficiales contienen 0.5 a 0.6 mg. del fármaco y deben -- guardarse en frascos bien tapados que los protejan de la luz. Se prepara una solución estéril para inyecciones. La colquicina no tiene igual en el tratamiento de los ataques agudos de gota. El fármaco debe tomarse en dosis de 0.5 a -- 2.0 mg. todas las noches o en noches alternas.

Absorción, distribución y excreción.- La colquicina se absorbe en el --
conducto digestivo, pasa por el hígado donde se metaboliza.

La gran cantidad de sustancia que pasa al intestino con la bilis y la -
secreción directa desde la sangre, explican la importancia de las manifestacio-
nes intestinales del envenenamiento por colquicina.

Los riñones, el hígado, el bazo y el conducto intestinal, contienen la
mayor parte de la colquicina.

Capítulo II

A N T I M I C R O B I A N O S

En la actualidad, el cirujano dentista goza de las mismas facultades -- que el médico general para prescribir todo tipo de medicamentos, sin embargo si gue frente a la ya antigua dificultad de no haber recibido los conocimientos su ficientes para poner en práctica ese derecho.

La enseñanza farmacológica en las facultades sigue siendo escasa y no se imparte en las etapas de práctica clínica que es cuando más se requieren de esos conocimientos. Al elegir la terapéutica inicial que se supone sufre una enfermedad microbiana, el dentista se halla ante un formidable dilema.

Por una parte, para que la terapéutica tenga una máxima eficacia, la -- droga o drogas adecuadas deben elegirse rápidamente de manera que puedan admi-- nistrarse antes de producir lesión tisular importante o cambios fisiológicos -- irreversibles.

Por otra parte, si la elección debe efectuarse rápidamente, es difícil hacerlo con exactitud, ya que aún disponemos de muy pocas técnicas que permitan identificar la causa de una infección en las primeras horas de la enfermedad.-- En estas circunstancias el cirujano dentista debe apoyarse en un criterio clíni-- co y en el conocimiento que de las enfermedades microbianas pudieran tener y -- que constituyen una amenaza para su paciente.

En realidad, efectuar esta elección del régimen de medicamentos, no es tan difícil como parece.

Hay que intentar diferenciar clínicamente las situaciones que requie-- ren acción inmediata o intensa, separándolas de las que pueden dejarse sin tra--

tamiento especial en espera de identificar la causa.

Por encima de todo, una vez establecida la identidad del microbio infectante, ha de interrumpirse rápidamente toda terapéutica que no sea la científicamente adecuada. El conocimiento de la Farmacología Clínica de los agentes antimicrobianos es útil al prescribir un tratamiento que sea tanto seguro como efectivo, pero a pesar del fabuloso incremento de los antibióticos, éstos siguen siendo casi unos desconocidos para quienes los recetan y prescriben a diario.

La finalidad de esta tesis es resolver, al menos en buena parte, algunas de las dudas que el manejo de estos productos plantea.

Deseo aportar con este pequeño trabajo algunos datos útiles para que el odontólogo maneje estos fármacos con soltura y seguridad para el mejor tratamiento del paciente.

Creo que la mejor manera de lograr lo anterior, es mediante una presentación sencilla insistiendo siempre en la aplicación inmediata y particular de los conocimientos que a continuación expongo.

A).- CONSIDERACIONES GENERALES.

a).- Definición.

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos de diversas especies (bacterias, actinomicetos, mohos), los cuales reprimen la proliferación de otros microorganismos perjudiciales a la salud, ya sea deteniendo el crecimiento o eliminando definitivamente a dicho microorganismo.

b).- Desarrollo histórico.

La idea y aún el intento de usar sustancias de un microorganismo vivo para matar a otro (aquí el término antibiótico, ya que a esta acción se le define como antibiosis), son casi tan viejos como la misma Bacteriología.

Pasteur y Loubert fueron los primeros investigadores que reconocieron -

la potencialidad clínica de los microorganismos como agentes terapéuticos en -- 1877. Cuando Lister demostró aplicando la Cirugía a las ideas de Pasteur sobre la eficacia de la asepsia de la desinfección de las heridas, se creyó que algunos de los productos capaces de matar los microorganismos fuera del organismo -- podrían provocar también su desintegración en el interior, pero esta esperanza desapareció al comprobar que las sustancias verdaderamente tóxicas para los microbios, no eran útiles en terapéutica interna, ya que las células del organismo humano, con menor protección que los microbios eran más sensibles que éstos a la acción de los antisépticos.

Los primeros ensayos de quimioterapia antiinfecciosa se deben a Erlich, a quien se le considera como "Padre de la Quimioterapia Moderna".

La época de oro de la terapéutica antimicrobiana principia en 1941 con la producción en masa de la penicilina, compuesto descubierto en 1929 por Fleming y a la realización de los primeros ensayos clínicos.

La terapia antimicrobiana es una parte integral de la práctica dental.- Para poder usar estos agentes efectivamente, se debe estar consciente de los -- principios básicos que gobiernan este tipo de terapia.

El espectro antibacteriano es la amplitud de actividad de un compuesto. Un agente antibacteriano de espectro amplio es un agente capaz de inhibir gran variedad de microorganismos, incluyendo generalmente bacterias gram positivas y gram negativas.

La potencia se define también como actividad por miligramo de un agente quimioterápico y suele expresarse según la concentración más baja en la cual un agente quimioterápico es capaz de inhibir la multiplicación de uno de los microorganismos susceptibles.

La actividad bacteriostática se refiere a la capacidad de un compuesto para inhibir la multiplicación de los microorganismos.

La actividad bactericida significa un efecto realmente mortal de los mi

croorganismos.

Los términos sinergia antibiótica y antagonismo antibiótico se refieren a la magnitud de la actividad bactericida cuando se utilizan combinaciones de agentes quimioterápicos; las actividades bacteriostáticas de tales combinaciones medicamentosas, suelen ser aditivas, por ejemplo si dos antibióticos como penicilina y estreptomina ejercen mayor actividad bactericida cuando se administran juntos que aisladamente, se dice que existe el fenómeno de sinergia antibiótica. Ahora, si un antibiótico bacteriostático interfiere en el efecto mortal de un antibiótico bactericida, el fenómeno se conoce con el nombre de antagonismo antibiótico.

La resistencia de los antibióticos obliga a revisar periódicamente las drogas de elección para las diversas infecciones. Esta resistencia puede ser de diversos tipos.

Es posible que los microorganismos destruyan al antibiótico por desarrollo adaptativo de enzimas (ej. la penicilinasa existente en algunos estafilococos).

b).- MECANISMO DE ACCION DE LOS AGENTES QUIMIOTERAPICOS ANTIMICROBIANOS.

a).- Farmacodinamia de los antimicrobianos.

La mayor parte de quimioterápicos antimicrobianos de empleo común, actúan por uno de los siguientes mecanismos básicos: metabolismo competitivo de algún metabolito, inhibición de la síntesis de la pared de la célula bacteriana, acción sobre membranas celulares, inhibición de síntesis proteínica o inhibición de síntesis de ácido nucleico.

Antagonismo competitivo.- Hay unos cuantos ejemplos en los cuales sustancias antimicrobianas actúan como metabolitos. Las sulfamidas establecen competencias con el ácido p-aminobenzoico para síntesis del ácido fólico en las bacterias. Se descubrió que el efecto antagonista del estrato de la levadura -

probablemente dependía de la presencia en el de ácido p-aminobenzoico. La similitud estructural entre estos compuestos y la sulfamida y la índole competitiva de su interacción sugerían la posibilidad de que el ácido p-aminobenzoico era un factor esencial de crecimiento para determinados microorganismos. Más tarde se ha comprobado que el ácido fólico, un inhibidor no competitivo de las sulfamidas contiene ácido p-aminobenzoico, hoy se ha demostrado que algunas bacterias requieren de éste ácido para la síntesis de ácido fólico y que las sulfamidas impiden esta síntesis por competencia de sustratos. Como los mamíferos no sintetizan el ácido fólico sino que lo necesitan como vitamina, no cabe que las sulfamidas impidan o interfieran en el metabolismo de la célula de los mamíferos. Esta diferencia entre microorganismos y mamíferos explica el índice terapéutico favorable de las sulfamidas para tratar diversas infecciones.

Inhibición de la síntesis de la pared de la célula bacteriana. Diversos antimicrobianos incluyendo la penicilina, cefalosporina, cicloserina y bacitracina, actúan inhibiendo la síntesis de la pared de la célula bacteriana. Esta pared celular es rígida, permitiendo a las bacterias conservar una presión osmótica interna muy elevada. Si se bloquea la síntesis de la pared celular, la elevada presión osmótica origina la salida del protoplasma bacteriano por defectos de la estructura de sostén y finalmente la lisis de la célula cuando queda expuesta al medio isosmótico que existe en los tejidos de los mamíferos.

Desde hace años se sabe que la penicilina es particularmente eficaz contra bacterias que se están multiplicando rápidamente, ya que origina en ésta cambios morfológicos como son: hinchazón, formación de cuerpos voluminosos y lisis. Se cree que los protoplastos representan unidades celulares desprovistas de su pared celular rígida.

Acción sobre membranas celulares. Algunos antimicrobianos actúan sobre las membranas celulares, alterando su permeabilidad, este modo de acción se califica a veces de detergente y los mejores ejemplos de él se demuestran con las polimixinas y los antimicrobianos poliélicos antimicóticos. Aunque los antibióticos que actúan sobre membranas celulares tienen cierta toxicidad selectiva, pero microorganismos, pueden ser muy tóxicos para las células de los mamíferos.

Los antimicrobianos poliénicos como la Anfotericina B, forman un complejo con esteroides de la pared celular. Los hongos poseen en sus membranas tales esteroides, pero no los poseen las bacterias; ello explica la toxicidad selectiva de los poliénicos para los hongos. Por otra parte, las células de los mamíferos también poseen esteroides, pero no los poseen las bacterias; ello explica la toxicidad selectiva de los poliénicos para los hongos. Por otra parte las células de los mamíferos también poseen esteroides en sus membranas celulares, y los poliénicos pueden lisar glóbulos rojos y causar gran número de efectos tóxicos.

Inhibición de la síntesis proteínica.- La mayor parte de los antimicrobianos de uso común bloquean la síntesis de las proteínas. Además, los productos de experimentación muy tóxicos, puromicina y cicloheximida son inhibidores energéticos de la síntesis de las proteínas tanto en los microorganismos como en los mamíferos.

La toxicidad selectiva de una síntesis proteínica para los microorganismos sólo se comprende en unos pocos casos. El clorafenicol interfiere con la fijación de aminoácidos a los ribosomas de las bacterias. Por otra parte en los mamíferos sólo evita la fijación de RNA mensajero nuevo a los ribosomas. En consecuencia el clorafenicol actúa sobre la síntesis de nuevos anticuerpos en los animales sin modificar la síntesis de proteínas en general.

Inhibición de la síntesis de ácido nucleico.- Algunos antimicrobianos muy tóxicos como la actinomicina, establecen un complejo con DNA de desoxigenosina, en consecuencia queda bloqueada la formación de RNA mensajero. El producto es muy tóxico y sólo se utiliza experimentalmente y otras veces contra algunas formas de neoplasias malignas.

La griseofulvina se ha considerado como posible inhibidor de la síntesis de ácido nucleico, pero los datos en tal sentido no son completos.

La idoxuridina bloquea la síntesis de DNA y se utiliza en aplicaciones tópicas para tratar la queratitis herpética. La rifampina bloquea la síntesis de RNA en organismos susceptibles.

c).- METABOLISMO DE LOS ANTIMICROBIANOS.

a).- Absorción.

Las propiedades farmacológicas difieren netamente entre los diversos antimicrobianos, y entre agentes de una misma clase. El conocimiento de estas propiedades es importante para un empleo inteligente de tales drogas. Los antimicrobianos pueden administrarse por varias vías, incluyendo la ótica, la bucal y la parenteral.

La administración ótica debe limitarse a circunstancias especiales -- siempre que sea posible, porque cabe la absorción hacia la gran circulación, -- reacciones alérgicas y desarrollo de resistencia microbiana. Los ejemplos de administración local adecuada incluyen quemaduras graves, sondas intravenosas permanentes y conjuntivitis purulante.

La vía bucal se utiliza principalmente en la terapéutica inicial para infecciones ligeras o moderadamente graves. Dada la absorción variable de antimicrobianos en presencia de la acidez gástrica, los medicamentos por la boca deben darse en ayunas, o sea una o dos horas antes o después de tomar alimentos.

La administración parenteral de antimicrobianos está indicada para infecciones graves que requieren concentraciones sanguíneas elevadas y sostenidas. Muchas drogas no pueden administrarse por vía intramuscular porque causan gran dolor. Incluyendo cefalotina, vancomicina, eritromicina, cloranfenicol y tetraciclina. La administración intravenosa está indicada en pacientes con infecciones graves e hipotensión. Los puntos de punsi3n venosa deben cambiarse cada 24 a 48 horas para evitar tromboflebitis e infecciones locales como bacteremia. Por lo general, las medicaciones deben diluirse en 50-100 ml. de soluci3n y dejar que penetren en plazo de 15-30 minutos.

b).- Distribuci3n.

La distribuci3n de una droga es un fen3meno complejo, que depende de va

rios factores, incluyendo:

- 1.- Volúmenes moleculares.
- 2.- Carga eléctrica a ph 7.4.
- 3.- Solubilidad en lípidos.
- 4.- Fijación a proteínas plasmáticas.
- 5.- Presencia de inflamación.

Si se lograron concentraciones sanguíneas adecuadas, la mayor parte de agentes penetran en los líquidos sinoviales y serosos infectados.

c).- Excreción.

La eliminación se lleva a cabo en el hígado y los riñones que son los dos órganos principales para esta función. El aclaramiento renal, por filtración glomerular, secreción tubular o ambos, es factor importante para establecer las concentraciones séricas.

En caso de trastornos de la función renal, hay que administrar con precaución los agentes siguientes (y disminuir la dosis en consecuencia): anfotericina B, cefaloridina, colistimetato, flucitosina, gentamicina, kantamicina, neomicina, penicilina, polimixina B, estreptomina, sulfamidas, tetraciclina y --vencomicina.

Muchos de estos productos no sólo se eliminan por el riñón sino que son nefrotóxicos. Aunque la dosis de carga inicial es la misma, las dosis posteriores se reducen o se propaga el intervalo entre las tomas.

En general, la administración de antimicrobianos puede acompañarse de reacciones tóxicas o alérgicas como son:

Irritación local a nivel del lugar de la administración; reacciones de hipersensibilidad; toxicidad para hígado, riñón y médula ósea, dependiente de la dosis; reacciones adversas dependientes de la composición del preparado medicamentoso.

En la mayor parte de los casos, las bacterias resistentes no destruyen al antibiótico, más bien han aprendido a vivir con él. No hay un mecanismo claro que explique como ocurre esto.

Si el medicamento antibacteriano es un antimetabolito, la bacteria puede haber aprendido a sintetizar el factor de crecimiento como el ácido p-amino benzoico en el caso de las sulfamidas. En otros casos, las bacterias pueden haber desarrollado nuevas enzimas o nuevas vías metabólicas, o puede haber aprendido a no captar o fijar el antibiótico.

La resistencia bacteriana suele basarse en cambios genéticos, ocurren mutaciones y las células más resistentes tienen una ventaja selectiva para sobrevivir en presencia de la droga antibacteriana.

Las bacterias que no se multiplican o metabólicamente inactivas muchas veces resisten el efecto destructor de algunos antibióticos, así la penicilina es mucho más bactericida a 37°C que a temperaturas del refrigerador, donde los gérmenes se ha vuelto metabólicamente inactivos, las bacterias en reposo o persistentes pueden sobrevivir en el cuerpo y empezar a multiplicarse cuando se interrumpe el tratamiento, pero esto no es una verdadera resistencia bacteriana ya que los organismos que se están multiplicando todavía son susceptibles y morirán si se restablece el tratamiento.

Una vez aclarados los términos anteriores, sólo me falta añadir que para seleccionar un agente antimicrobiano hay que tomar en cuenta dos factores importantes como son edad y peso del paciente, ya que la dosis de un anticuerpo antimicrobiano suele calcularse por el peso corporal.

La vía de administración y la frecuencia de reacciones adversas, puede variar según la edad, así tenemos que en el recién nacido y en el paciente de edad avanzada, la función renal puede estar disminuida y la dosis de drogas eliminadas por el riñón debe establecerse en forma correspondiente.

d).- CLASIFICACION (SEGUN SU MECANISMO DE ACCION).

Los antimicrobianos actuales pueden clasificarse en varios grupos toman

do como base su mecanismo de acción. Así tenemos:

1).- Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la membrana de la célula bacteriana.

- Penicilina
- Cefalotina
- Cicloserina
- Ristocetina
- Bacitracina.

2).- Agentes que modifican la permeabilidad de la membrana celular.

- Polimixinas.
- Colistatina.
- Agentes antifungosos de polieno nistatina y anfotericina B.

3).- Agentes que inhiben principalmente la síntesis de las proteínas por sus efectos sobre los ribosomas.

- | | |
|-------------------|---------------|
| - Cloranfenicol | Estreptomina |
| - Tetraciclinas | Neomicina |
| - Aminoglucósidos | Kentamicina |
| | Gentamicina |
| | Eritromicina |
| | Oleandomicina |
| - Macrólidos | Lincomicina |
| | Clindamicina |

4).- Agentes que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos.

- Rifampina.
- Acido nalidíxico.

5.- Antimetabolitos.

- Sulfonamidas
- Trimetoprim
- Acido aminosalicílico
- Sulfonas.

Esta clasificación es válida según las pruebas disponibles, pero probablemente deberá modificarse conforme a nuevos descubrimientos.

Otra clasificación de agentes quimioterápicos basada en la eficacia clínica está relacionada con el espectro de microorganismos atacados:

- Espectro reducido: (penicilina G, bacitracina), porque sólo actúan sobre bacterias gram negativas y neisserias.
- Espectro amplio: (tetraciclinas, cloranfenicol), porque reprimen la multiplicación de bacterias gram positivas y gram negativas además de rickettsias.

A continuación se consideran brevemente el espectro bacteriano, ventajas e inconvenientes de los antimicrobianos de uso habitual.

a) Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la membrana de la célula bacteriana.

a.a. Penicilina.

Cuando Florey y colaboradores señalaron en 1941 los efectos notables de la penicilina, se dirigió inmediatamente la atención hacia la producción de este antibiótico.

Las penicilinas son derivados del ac. 6-amino-penicilánico, y para su uso clínico las podemos dividir en dos grandes grupos que son:

- 1.- Penicilinas sensibles a la penicilinasasa.
- 2.- Penicilinas resistentes a la penicilinasasa.

Dentro del grupo de las penicilinas sensibles a la penicilinasasa tenemos

- Bencilpenicilina o penicilina G.
- Fenoximetilpenicilina
- Ampicilina.
- Carbencilina.

La bencilpenicilina o penicilina G tiene tres formas intramusculares --

que difieren en ritmo de absorción, lo cual afecta la concentración y la duración de la droga en el suero.

Penicilina G cristalina.
Penicilina G procaínica.
Penicilina G benzatínica.

La penicilina G cristalina es dolorosa en inyección intramuscular, por lo tanto suele administrarse por vía intravenosa, es de corta duración y de fácil absorción.

La penicilina G procaínica es relativamente indolora por vía intramuscular y se absorbe lentamente, de manera que sólo requiere inyectarse cada 6-12 horas según sea el caso.

La penicilina G benzatínica es un preparado penicilina de liberación lenta que produce bajas concentraciones en sangre durante 14-30 días, también se da por vía intramuscular.

Las penicilinas G procaínica y benzatínica no deben administrarse por vía intravenosa.

La penicilina G es relativamente barata, inestable en presencia de la acidez gástrica, pero al aumentar la dosis se puede lograr una buena concentración en sangre.

Los siguientes microorganismos pueden ser eliminados óptimamente con penicilina G.

COCOS GRAM POSITIVOS

Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridians
Streptococcus anaerobio
Enterococos
Staphylococcus aureus (no penicilinasa)
Diplococcus

COCOS GRAM NEGATIVOS

Neisseria meningitis
Neisseria gonorrhoeae

BACILOS GRAM POSITIVOS	Bacillos anthracis Bacillosperfringes Clostridium tetani Listeria momocytogenes Corynebacterium diphtheriae
BACILOS GRAM NEGATIVOS	Fusobacterium fusiforme
ESPIROQUETAS	Spirillum minus Trepanema pallidum Treponema partenuae Leptospira
ACTINOMICETOS	Actinomyces israelii
BRUCELLA	Pasterurella multocida
BACTEROIDES DEL TRACTO RESPIRATORIO	

La fenoximetilpenicilina es estable en ácido y se prefiere administrar por vía bucal.

La ampicilina es activa contra:

Enterococos
Hemophilus influenzae
Shigella
Salmonella
Escherichia coli
Proteus mirabilis
Pseudomonas.

La ampicilina puede darse por vía parenteral o bucal (2-3 g. por día).

La amoxicilina es análoga a la ampicilina, se halla en el comercio y tiene varias ventajas sobre ella, ya que es más estable en presencia del ácido gástrico y por lo tanto se absorbe mejor.

La carbencilina es de estructura similar a la penicilina G.

Dentro de las penicilinas resistentes a la penicilinasa tenemos que las hay semisintéticas como son:

Meticilina
Nafcilina
Oxacilina
Cloxacilina
Dicloxacilina

De las cuáles la más importante es la metacilina. Las actuales preparaciones de metacilina son muy solubles y estables en agua o suero fisiológico. - El espectro antimicrobiano de la metacilina es similar al de la penicilina G, - es resistente a la acción de la penicilinasas, inhibiendo el crecimiento de los estafilococos productores de esta enzima. Es bactericida en la misma concentración en que es bacteriostático, debe ser administrada por vía parenteral, es rápidamente excretada por los riñones apareciendo parte de ella en la bilis. Su administración es cada 4 hrs. por vía intramuscular. La metacilina es captada por las proteínas del suero, pero esta captación no interfiere en su actividad bacteriana.

La nafcilina es superior a la metacilina y es la única penicilina resistente a la penicilinasas que se elimina fundamentalmente por el hígado; y la dosis no debe modificarse mucho en pacientes con insuficiencia renal.

La oxacilina es tan efectiva como la metacilina contra los estafilococos y tiene la ventaja de su absorción por vía bucal. En la práctica ha sido reemplazada por sus similares, la cloxacilina y la dicloxacilina.

La cloxacilina posee el mismo grado de actividad que la oxacilina, pero debido a que la droga es más rápidamente absorbida y más lentamente excretada. - Se obtienen más altos niveles antibacterianos, la dosis oscila alrededor de 2 gr. por día.

La dicloxacilina es casi dos veces más activa que la anterior, habiendo poca diferencia.

El único microorganismo por el cual se recomienda este tipo de penicilina es el staphylococcus aureus, productor de penicilinasas.

REACCIONES ADVERSAS A LAS PENICILINAS.- En general, las reacciones adversas graves a la penicilina son raras. Se observan reacciones de hipersensibilidad en 2 - 5%, y puede adoptar dos formas clínicas:

- 1).- Reacciones inmediatas, incluyendo anafilaxia, urticaria acelerada y edema angioneurótico.

2).- Reacciones tardías que son más frecuentes e incluyen urticaria tardía, e-rupción morbiliforme y enfermedad del suero.

Los pacientes alérgicos a la penicilina son alérgicos a todos los siste-mas similares. La toxicidad del S.N.C. caracterizada por mioclono y convulsio-nes generalizadas. Pueden observarse con dosis elevadas de penicilina por vía -parenteral sobre todo administrada a pacientes con insuficiencia renal. La dia-rrea es frecuente. Se han observado exantemas cutáneos en pacientes con mononu-cleosis infecciosa que reciben amplicilina por vía bucal.

La carbencilina debe administrarse con precaución en pacientes a quie--nes importa restringir el sodio, ya que puede provocar aumento de enzimas hepá-ticas, neutropenia y aumento en el tiempo de coagulación y de protrombina, con hemorragia en pacientes con insuficiencia renal.

Ahora sólo me resta decir que las penicilinas son el antimicrobiano de mayor elección hasta el momento, y que para hacer más rápido su uso y su manejo daré un pequeño resumen para que si se desea hacer una consulta posterior, ésta se haga en forma sencilla, precisa y eficaz.

Penicilina.

La penicilina es una sustancia extraída de los cultivos del hongo peni-cilium notatum. Fue descubierta en 1929 por Fleming.

- Vía de administración: Oral e intramuscular.
- Indicaciones: infecciones por gérmenes susceptibles a la penicilina, como profilaxis antes y después de cirugía y extracciones dentales.
- Contraindicaciones: sensibilidad a la penicilina.
- Efectos colaterales: reacciones alérgicas, náuseas, vómitos, diarrea, lengua negra.
- Dosis:

Ampulas de:	1,000,000 u.	administrar cada 24 horas.
Ampulas de	800,000 u.	administrar cada 24 horas.
Ampulas de	600,000 u.	administrar cada 24 hrs.
Ampulas de	400,000 u.	administrar cada 24 horas.
Ampulas de	500 mg.	administrar cada 6-8 horas.

Ampulas de	250 mg.	administrar cada 6 horas.
Cápsulas de	250 mg.	administrar cada 6 horas.
Cápsulas de	500 mg.	administrar cada 6 horas.
Jarabe de	62.5 mg.	administrar cada 6 horas.

a.b. Cefalotina.

La cefalotina y la cefaloridina son derivados del antimicrobiano natural cefalosporina y pueden considerarse como cefalosporina semisintética, que se asemeja a la estructura de la penicilina.

- Vía de administración: intramuscular e intravenosa.
- Indicaciones: son muy activas frente a una gran variedad de microorganismos, incluyendo los estafilococos productores de penicilinas, por lo que son realmente eficaces contra el estafilococo dorado, también son activos frente a microorganismos gram negativos especialmente proteus mirabilis, e. coli, klebsiella-aerobacter.
- Contraindicaciones: infecciones cuyo agente causal sea la pseudomona.
- Efectos colaterales: reacciones de hipersensibilidad, más habitualmente en pacientes alérgicos a la penicilina.
- Dosis: ampollitas de 1 gr. administrada cada 24 horas.

a.c. Cicloserina.

La cicloserina es un antimicrobiano de amplio espectro producido por el treptomyces orchidaceus. Es un tuberculostático que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana del M. tuberculosis y las cepas resistentes a estreptomina, ácido aminosalicílico y viomicina.

Causa efectos tóxicos que se manifiestan principalmente en el sistema nervioso central. La cicloserina debe reservarse para los casos en que no puede ser usado otro tuberculostático.

a.d. Vancomicina.

Es un droga efectiva contra todos los microorganismos grampositivos, es

pecialmente los estafilococos resistentes a otros antimicrobianos.

- Vía de administración: oral (casi nula), intramuscular (muy dolorosa) e intravenosa.
- Indicaciones: infecciones estafilocócicas.
- Contraindicaciones: discrasias sanguíneas. Nefropatías.
- Efectos colaterales: sordera nerviosa, escalofríos, fiebre, tromboflebitis, -sensación de enrojecimiento, calor, parestesias circunorales.
- Dosis: ampollitas de 0.5 gr. administrada cada 6 horas.
tabletas de 2 gr. administrada cada 12 horas en casos graves.

a.e. Ristocetina.

La ristocetina es un antimicrobiano elaborado por Nicardia Lurida. Inhi^{be} el crecimiento de neumococos, estreptococos, actinomices bovis, clostridium tetani, y la mayoría de las cepas de estafilococo dorado.

Se expende en polvo y se administra por vía endovenosa en una dosis de 0.5 - 1 gr. cada 12 horas. En la actualidad se cuenta con antimicrobianos más eficaces y notablemente menos ofensivos, el uso de la ristocetina ha sido relegado y raramente se usa en la actualidad.

a.f. Bacitracina.

Polipéptido antimicrobiano útil sólo por vía local. La principal utilidad de la bacitracina es para tratar infecciones de la piel y mucosas como ecce^{ma}, úlceras dérmicas.

b).- AGENTES QUE MODIFICAN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR.

b.a. Polimixinas.

Las polimixinas son anticuerpos polipéptidos que actúan contra la mayo^{ría} de las bacterias grampositivas excepto las del grupo proteus. Se dividen en dos grupos que son: polimixina B y polimixina E. La principal utilidad de la po

limixina es la aplicación tópica. Causa grave nefrotoxicidad.

b.b. Colistimetato.

Es un antimicrobiano polipéptido muy similar a la polimixina B. Se halla en el comercio como colistimetato sódico y se administra por vía intramuscular.

b.c. Agentes antimicóticos de polieno.

Nistatina.

La nistatina es un antimicrobiano poliénico que tiene una acción fungicida y fungistática. La nistatina es ligada por las levaduras y hongos susceptibles, la actividad antifungosa del antimicrobiano depende de que éste se enlace con un esteroide de la membrana de los hongos susceptibles. Este enlace altera la permeabilidad de la membrana celular, de modo que se pierden iones de potasio y otros componentes intracelulares. La absorción de la nistatina en el tubo digestivo es insignificante a menos que se administra en dosis de 8,000,000 de unidades o más. Rara vez se usa el tratamiento parenteral.

- Vía de administración: oral y tópica.
- Indicaciones: Es el agente de elección de la candidiasis de la piel, mucosa y el tubo digestivo. Se utiliza también en histoplasmosis, coccidioidomicosis, esporotricosis, triptococosis.
- Contraindicaciones: insuficiencia renal.
- Efectos colaterales: los efectos indeseables son poco frecuentes e incluyen náuseas, vómitos, diarreas leves y trastornos después de ingerir el antimicrobiano.
- Dosis: Talco de 10,000,000 u. aplicando 2 - 3 veces al día.
Suspensión de 100,000 u. administrado cada 12 hrs.
Ungüento de 100,000 u. aplicado 2 - 3 veces al día.
Grageas de 500,000 u. administradas cada 6 horas.
Cápsulas de 250 mg. administradas cada 6 horas.

Anfotericina B.

El anfotericín B es un antimicrobiano altamente tóxico que es efectivo en el tratamiento de enfermedades micóticas profundas. Se absorbe mal en el tubo digestivo y se excreta biológicamente en la orina.

- Vía de administración: intravenosa.
- Indicaciones: histoplasmosis, criptococosis, blastomicosis, coccidioidomicosis. Infecciones generales causadas por candida albicans.
- Contraindicaciones: discrasias sanguíneas.
- Efectos colaterales: Tromboflebitis a nivel de la inyección, lesiones renales, exantemas y trastornos gastrointestinales. La creatinina del suero se altera, pero vuelve a la normalidad al suspender el tratamiento.
- Dosis: Ampulas de 50 mg. administrada cada 6 horas.
Cápsulas de 50 mg. administrada cada 6 horas.

c).- AGENTES QUE INHIBEN PRINCIPALMENTE LA SINTESIS DE PROTEINAS POR SU EFECTO SOBRE LOS RIBOSOMAS.

c.a. Aminoglucósidos.

Los cuatro productos que pertenecen a esta clase de antimicrobianos poseen similar composición química y probablemente también el mecanismo de acción antibacteriano sea similar. Interfieren en la transcripción bacteriana del RNA en la síntesis de las proteínas.

Se excretan casi exclusivamente por el riñón. Su limitada liposolubilidad explica su lenta entrada en el interior de las células.

c.a.a. Streptomycinina.

Es uno de los primeros aminoglucósidos disponibles por vía parenteral.

- Vía de administración: parenteral.
- Indicaciones: Se recomienda como droga de primera elección en las infecciones

ciones por Francisela (Pasteurella) en las cuales la superioridad de la estreptomomicina frente a la penicilina o tetraciclina parece ya verificada.

- Contraindicaciones : Nefropatías , discrasias sanguíneas
- Efectos colaterales : Erupciones, fiebre, dermatitis de contacto, pancitopenia anafilaxia, irritación renal y según la dosis administrada produce lesión en el VIII par craneal.
- Dosis : ampulas de 1 y 2 grs. administradas cada 24 hrs.

c.a.b. Neomicina

La neomicina con su amplio espectro bactericida contra bacterias gram-positivas y gramnegativas, es altamente efectivo pero que ha dejado de usarse - debido a su nefrotoxicidad y su neurotoxicidad. Puede ser valiosa cuando se usa localmente en heridas o cavidades. Se absorbe poco en el tubo digestivo.

c.a.c. Kanamicina

La kanamicina tiene una estructura similar a la de la neomicina, pero es bastante menos tóxica para poder usarse por vía parenteral, se absorbe mal - en el tracto gastrointestinal

- Vía de administración : intramuscular
- Indicaciones : es un potente antiséptico intestinal, que sirve para reducir la flora intestinal en el coma hepático. Se utiliza también en el tratamiento de infecciones causadas por la mayoría de bacilos gramnegativos excepto pseudomonas.
- Contraindicaciones : Discrasias sanguíneas, insuficiencia renal.
- Efectos colaterales : Pueden presentarse una sordera grave y a veces irreversible cuando se administra un total de 20 grs. . Un segundo efecto tóxico de la kanamicina es el deterioro de la función renal.
- Dosis : Se administra por vía intramuscular cada 6-9 hrs. , como mínimo, en dosis de 0.5 grs. . Es un antimicrobiano peligroso y su tratamiento no debe extenderse por más de una semana.

c.a.d. Gentamicina.

Es el antimicrobiano aminoglucósido que está pasando a ser el producto de elección para muchas infecciones provocadas por bacilos gramnegativos.

- Vía de administración : Intramuscular.
- Indicaciones : Infecciones del tracto gastrointestinal, respiratorio, heridas - infectadas, infecciones gonococcicas del hombre y de la mujer.
- Contraindicaciones : Embarazo, insuficiencia renal.
- Efectos colaterales : Puede presentarse una sordera grave y es tóxica principalmente para la porción vestibular del VIII par craneal y esa toxicidad suele ser reversible, por lo que se reserva la droga preferentemente para infecciones que amenazan la vida.
- Dosis : Se administra intramuscularmente y la dosis será de 3 - 5 mg. por kilogramo de peso administrado cada 24 hrs..

Nunca deberá administrarse en cavidades corporales o darse rápidamente por vía venosa, porque puede provocar un bloqueo neuromuscular con un paro respiratorio.

c.b. Tetraciclina.

Desde su aparición, las tetraciclinas han sido ampliamente usadas debido a su gran espectro de actividad. Todas ellas son relativamente bien absorbidas del tracto gastrointestinal y se excretan sobre todo en la orina.

- Vía de administración : Oral, intravenosa, aplicación dérmica y oftálmica.
- Indicaciones : Debido a su gran espectro de actividad, se usan contra microorganismos gramnegativos y grampositivos; también en infecciones causadas por micoplasma, rickettsias, clamidio, treponema pallidum y algunos microorganismos anaeróbicos.
- Contraindicaciones : Estados hemorrágicos, albuminuria, hematuria, choque anafiláctico, gastritis, glositis, vaginitis, dermatitis, estomatitis, proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. Formación de complejo cálcico en tejidos osteorgánicos, en embarazo.
- Efectos colaterales : El término amplio espectro debería servir también para describir los efectos tóxicos que estos fármacos ocasionan, ya que habitualmente - producen náuseas, vómito, diarrea, prurito anal, desarrollo del candida albicans desarrollo de organismos resistentes, depósito en huesos, desarrollo de manchas

en los dientes si se administra en niños o al feto cuando lo ingiere la madre. Menos frecuentemente producen reacciones de malabsorción, fotosensibilidad, reacciones alérgicas, discrasias sanguíneas, interferencia en el metabolismo protéico, enfermedades hepáticas fetal, aumento de la presión intracranial en los lactantes, seudotumores cerebrales con prominencias de fontanelas, degeneración grasa.

- Dosis: la dosis habitual es de 1 - 2 gr. diarios divididos en 2 - 4 tomas iguales. Las presentaciones que posee son: grageas, polvo, jarabe, unguento, trociscos, gotas.

c.c. Cloranfenicol.

El cloranfenicol es un antimicrobiano de amplio espectro que posee una potencia muy similar a la de la tetraciclina. Es normalmente hidrolizado y glucuronizado por el hígado, lo que permite que se utilice en pacientes con insuficiencia renal.

- Indicaciones: El cloranfenicol tiene gran actividad contra rickettsias, bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo shigella y salmonella, además de bacterias anaerobias, por lo que sólo se usará para combatir algunas infecciones graves que incluyen:
 - Fiebre tifoidea y otras salmonelosis.
 - Como droga alternativa de la meningitis por hemophilus influenzae, neumococos y meningococos.
 - Infecciones anaerobias graves, en las cuales la clindamicina no es eficaz.
 - En infecciones por bacilos gramnegativos que no responden a otros antimicrobianos.
 - En casos graves de infección por rickettsias cuando no es eficaz la tetraciclina.
- Contraindicaciones: discrasias sanguíneas, alteraciones hepáticas, nefropatías reacciones alérgicas al cloranfenicol.
- Efectos colaterales: las reacciones adversas del cloranfenicol, incluyen el letal "síndrome gris", debido a un aumento de hierro en el suero, que se manifiesta en los lactantes que no son capaces de metabolizar la droga, alteraciones gastrointestinales, anemia, reacciones alérgicas y febriles, neuropatías

periféricas y neuritis óptica. Los efectos más importantes, incluyen graves discrasias sanguíneas que se pueden presentar en pacientes que son tratados -- con cloranfenicol y son:

- Leucopenia leve y transitoria de pocas consecuencias.
 - Células megaloblásticas en la médula ósea.
 - Los pacientes anémicos con deficiencia de hierro no responden al tratamiento.
 - Necrosis completa de la médula ósea con la consecuente anemia aplástica, -- agranulocitosis y al administrarse por vía intravenosa causa tromboflebitis.
- Dosis: Cápsulas de 250 mg. administradas cada 6 horas.
Ampulas de 1 gr. administradas cada 6 - 8 horas.
Suspensión de 250 mg. administrada cada 6 horas.
Pomada de 2 gr. administrada cada 8 - 12 horas.
Gotas de 1 gr. administrar dos gotas cada 3 horas.
Supositorios administrados cada 8 - 12 horas.

c.d. Macrólidos.

Desde que disponemos de la penicilina y de los antimicrobianos de amplio espectro, se han producido varias adiciones importantes en la lucha contra gérmenes grampositivos. Los antimicrobianos que a continuación describo pertenecen al grupo de los macrólidos, términos que se les adjudica por contener un gran anillo lactónico en su estructura química.

c.d.a. Eritromicina.

Es el miembro más sobresaliente de este grupo, y fue aislado de una cepa de streptomyces. Es primordialmente un antimicrobiano bacteriostático. SE LE CONSIDERA COMO EL SUSTITUTO IDEAL DE LA PENICILINA.

- Vías de administración: oral e intramuscular.
- Indicaciones: se utiliza para el tratamiento principal de infecciones respiratorias y tejidos blandos, en pacientes alérgicos a la penicilina, en infecciones causadas por microorganismos productores de penicilinas, se recomienda como droga de segunda elección en los casos de infecciones con listeria monocytogenes, corynebacterium diptheriae.

- Contraindicaciones: reacciones alérgicas, alteraciones hepáticas.
- Efectos colaterales: las reacciones adversas a la eritromicina incluyen algunas respuestas alérgicas y casos ocasionales de estomatitis o bien de alteraciones gastrointestinales.
- Dosis: la dosis bucal es de 1 - 2 gr. diarios. Los preparados intramusculares son irritantes cada 4 - 8 horas.

c.d.b. Lincomicina, Olenadomicina y Clindamicina.

Estos macrólidos comparten junto con la eritromicina, la posibilidad de inhibir la síntesis proteica de las bacterias; la lincomicina es eficaz contra grampositivos, se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa. La dosis usual es de 0.5 gr. cada 6 - 8 horas. Los efectos secundarios incluyen manifestaciones gastrointestinales, eritemas cutáneos, así como reacciones anafilactoides.

La clindamicina es eficaz en gérmenes grampositivos, actinomicos y bacteroides fragilis, se administra por vía oral en dosis de 150-450 mg. cada 6 horas. No parecen existir razones obvias para prescribir estas drogas con preferencia a una eritromicina.

d).- AGENTES QUE AFECTAN EL METABOLISMO DEL ACIDO NUCLEICO.

d.a. Rifampina.

La rifampina es un antimicrobiano producido por *Streptomyces mediterranei*; se distribuyen en el organismo y es detectable en muchos órganos y líquidos incluso en el líquido cefalorraquídeo, pero las mayores concentraciones se hallan en la bilis y en el hígado. El 30% de la dosis se excreta en la orina, se elimina por la bilis en donde se encuentra en considerable cantidad. Este fármaco es muy eficaz en el tratamiento de la tuberculosis.

d.b. Acido Nalidixico.

El ácido nalidixico es un producto totalmente nuevo que es eficaz con--

tra bacterias gramnegativas como escherachi coli, proteus y algunas capas de -- pseudomonas. Su principal defecto radica en la rapidez con que las bacterias resultan resistentes a él. Las reacciones adversas incluyen náuseas, vómitos, hipersensibilidad (exantemas, eosinofilis), y en raros casos, ictericia colestática.

e).- ANTIMETABOLITOS.

e.a. Sulfonamidas.

Las sulfonamidas fueron las principales drogas administradas para quimioterapia antimicrobiana antes de que la penicilina estuviera disponible. Las principales indicaciones de las sulfonamidas son: Nocarditis, profilaxis de infecciones meningococcicas, profilaxis en la fiebre reumática en pacientes alérgicos a la penicilina, en colitis ulcerosa. Las reacciones adversas provocadas por las sulfonamidas son: reacciones de hipersensibilidad, vasculitis, nefrotoxicidad, necrosis tubular renal, ictericia nuclear.

e.b. Trimetoprim.

En combinación con el sulfametoxazol, inhibe seriadamente la utilización del ácido paraaminobenzoico por las bacterias en la síntesis del ácido fólico. El trimetoprim ocasiona náuseas, vómitos, exantemas cutáneos, anemia macrocítica por deficiencias de ácido fólico. Se han señalado casos graves de neurotoxicidad y nefrotoxicidad en pacientes con la función renal disminuída.

e.c. Acido Aminosalicílico.

Es un bacteriostático que inhibe la síntesis de M. tuberculosis. Se absorbe muy bien por el tubo digestivo, se acumula en las fibras elásticas, penetrando rápidamente en el tejido caseificado.

e.d. Sulfonas.

Las sulfonas son bacteriostáticas al bacilo de la tuberculosis. Produ--

cen efectos secundarios como son: hemolisis de varios grados, metahemoglobine--
mia. Se distribuyen las sulfonas por todo el agua corporal, teniendo afinidad -
por la piel, músculos, hígado y riñón. Se excreta con la leche de la mujer.

Capítulo III

A N E S T E S I C O S L O C A L E S

A).- CONSIDERACIONES GENERALES.

El medicamento que con mayor frecuencia se utiliza en la práctica odontológica es, sin duda alguna, el anestésico local. Por lo tanto, es esencial tener ciertas nociones acerca de su Farmacología para poder emplearlo con buenos resultados en la práctica diaria. Aunque estas nociones no siempre presentan una importancia clínica inmediata, si son, por regla general, las que dan la pauta para un uso más racional de dichas sustancias.

El nombre mismo —anestésico local— es ya suficientemente explícito, pero a continuación dará una pequeña definición que va a servir para corroborar este término con mayor firmeza.

Pues bien, anestésico local es todo cuerpo químico capaz de bloquear la conducción nerviosa aplicado localmente al tejido nervioso en concentración que no dañe permanentemente a dicho tejido; ejercerán su acción sobre cualquiera de las variedades del tejido nervioso y bloquearán el paso de todos los impulsos, tanto sensitivos como motores.

En odontología, éstos compuestos actúan deprimiendo, de manera reversible, la conducción de las sensaciones dolorosas desde el área bucal hasta el S. N.C. Esta acción queda limitada al segmento de la fibra que se halla en contacto íntimo con el anestésico.

Propiedades que debe tener el anestésico local ideal:

- Periodo de latencia corto.
- Duración adecuada al tipo de intervención.

- Compatibilidad con vasopresores.
- Su acción será reversible.
- Poca toxicidad.
- No será irritante, esto es, no causarán lesión a nervios.
- Estable en soluciones.
- Difusión conveniente.
- Alta incidencia de anestesia satisfactoria.
- Serán potentes y eficaces en poca concentración.
- Capacidad de penetración adecuada.
- Podrán esterilizarse fácilmente.

La potencia de un medicamento anestésico local, se define por las mínimas dosis y concentraciones del mismo capaces de obtener las condiciones deseadas.

Estructura química: Con excepción de la cocaína, el clásico anestésico local elaborado a partir de las hojas de una planta de América del Sur, todos los anestésicos generalmente empleados en odontología son productos sintéticos. Desde el punto de vista químico, estos anestésicos locales sintéticos, pueden clasificarse en dos grandes grupos que son:

1.- Anestésicos locales que contienen un enlace éster:

- Procaína
- Butetamina
- Tetracaína
- Propoxicaína
- Benzocaína
- Metabutetamina
- Metabutoxicaína
- Meprilcaína
- Isobucaína.

2.- Anestésicos locales que contienen un enlace amida:

- Lidocaína.
- Mepivacaína.
- Pirrocaína.
- Prilocaina.

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

El grupo éster puede sufrir una subdivisión ulterior de orden químico, o sea cambiando su ácido aromático y el grupo carboxilo unido a él. En los anestésicos locales de mayor uso, éste ácido puede ser el ácido benzoico, p-aminobenzoico o bien el ácido m-aminobenzoico. A estas diferencias químicas, corresponden también ciertas diferencias farmacológicas que se manifiestan sobre todo en algunos efectos secundarios. Así mismo, se puede modificar la porción alcoholica de la molécula introduciendo un grupo aminoterciario. Este cambio origina diferencias en la potencia y duración de la acción de los anestésicos locales de tipo éster. Así, por ejemplo, en la tetracaína, la simple sustitución del ácido p-aminobenzoico, del grupo p-amino por un radical butilo, alarga, de manera extraordinaria, la duración de acción y la potencia de dicho anestésico.

El grupo amida es algo menos heterogéneo desde el punto de vista químico que el grupo éster. Si consideramos la estructura química de estos compuestos, vemos que todos son amidas débilmente básicas, siendo, por lo tanto, poco solubles en agua. Este defecto puede corregirse mediante la formación del clorhidrato.

A continuación daré una lista de los anestésicos locales más usados en odontología, sus nombres oficiales y sus respectivos nombres comerciales, así como la estructura química de la cual derivan, para posteriormente ampliar con más datos la información sobre este tema.

<u>Nombre oficial</u>	<u>Nombre comercial</u>	<u>Estructura química</u>
Procaína	Novocaína	Ester derivado del ácido p-aminobenzoico
Butetamina	Monocaína	Ester derivado del ácido p-aminobenzoico
Tetracaína	Pontocaína	Ester derivado del ácido p-aminobenzoico
Propoxicaína	Ravocaína	Ester derivado del ácido p-aminobenzoico
Benzocaína		Ester derivado del ácido p-aminobenzoico
Metabutetamina	Unacaína	Ester derivado del ácido m-aminobenzoico
Meprilcaína	Primacaína	Ester derivado del ácido m-aminobenzoico

<u>Nombre Oficial</u>	<u>Nombre comercial</u>	<u>Estructura química.</u>
Isobucaína	Kincaína	Ester derivado del ácido benzoico
Lidocaína	Xilocaína	Amida
Mepivacaína	Carbocaína	Amida
Pirrocaína	Dinacaína	Amida
Prilocaína	Citanest	Amida

1).- COCAINA.

La cocaína se obtiene de las hojas del árbol de la coca (Erythroxylon)-del Perú. Su nombre químico es bencilmetilcognina y es el único anestésico local de origen natural.

La base libre es un cuerpo blanco, cristalino y soluble en alcohol, aceites y solventes orgánicos, poco soluble en agua.

El calor y los hongos la afectan a tal grado que logran descomponerla.- Hirviéndola, aún por corto tiempo, se hidrolizan tanto las sales como las bases. Al esterilizarla en autoclave, los cristales se carbonizan, es por ello que la forma más adecuada de esterilizarla es colocar las soluciones en agua salada y con ello sufren una autoesterilización.

La toxicidad general que produce es 4.2 veces mayor que la de la procaína. Su índice anestésico de infiltración es bajo. La dosis está limitada a 500 mg. en aplicación tópica para adulto.

Se usa únicamente para la anestesia superficial de las mucosas; nunca - en inyección. Es excelente para anestesia faríngea y laringotraqueal. No hay necesidad de añadir adrenalina, ya que ejerce acción vasoconstrictora directa, en virtud de estimular el centro vasomotor; es decir, la cocaína exalta la acción general de la adrenalina.

2).- PROCAINA.

La procaína ha sido durante muchos años la droga de elección para anestesia regional. Desde su introducción se han sintetizado y ensayado clínicamen

te gran número de drogas después abandonadas, mientras la procaína permanece como el standar de comparación para las demás drogas que se emplean en infiltración y bloqueo nervioso. La cocaína se abandonó para estos fines hace varios años ya que era difícil de esterilizar, con poca estabilidad y de acción sumamente variable. En la práctica actual el uso de la cocaína se limita a la aplicación tópica de las mucosas de nariz, faringe, laringe, tráquea y bronquios. La procaína fue introducida en 1905 por Einhorn y se dispuso de la misma durante muchos años con el nombre comercial de novocaína y neocaína; la procaína brindaba ciertas ventajas sobre la cocaína, estovaína y otras drogas disponibles cuando éste se sintetizó. No posee acción tópica, pero es útil para todas las demás formas de anestesia regional. Se hidroliza rápidamente por las colinesterazas en el plasma y el hígado. La duración del efecto de la procaína varía según el sitio de la inyección.

Algunas de las características de la procaína que merecen destacarse son:

- 1.- Puede esterilizarse sin descomponerse en autoclave a 120°C; resiste varios tratamientos en autoclave, sin embargo, debe usarse siempre que sea posible después de una sola esterilización.
- 2.- Es fácil y completamente soluble en soluciones salinas frías, en las concentraciones empleadas ordinariamente para anestesia regional.
- 3.- Sus soluciones son compatibles con adrenalina y otros vasoconstrictores.
- 4.- Los cristales de clorhidrato se disuelven fácilmente y por completo en soluciones salinas o líquido cefalorraquídeo.
- 5.- Sus soluciones no irritan los tejidos.
- 6.- Sus soluciones son rápidas y totalmente absorbidas localmente.
- 7.- No es tóxica en aplicación local y no produce lesión de las partes blandas ni de los nervios.
- 8.- Su toxicidad generalmente es baja comparada con la de agentes más potentes como tetracaína.
- 9.- Posee toxicidad escasa cuando se emplea en soluciones diluídas y en concentraciones que producen anestesia quirúrgica adecuada.

Cuando se administra procaína en inyección, el comienzo de la analgesia es casi inmediatamente, si se emplea para infiltración, transcurre un periodo -

latente inferior a un minuto.

La duración de la anestesia varía en el sitio de la inyección, pero en la mayor parte de los casos se logra un efecto máximo en unos cuantos minutos.

La dosis más elevada que suele emplearse no excede de un gramo.

En el cuadro siguiente se incluyen las dosis aproximadas de procaína -- que pueden inyectarse sin peligro a la mayoría de pacientes adultos.

Se ha adoptado universalmente el uso de soluciones al 0.5, 1 y 2% para bloqueo regional. En niños se reducen estas concentraciones a la mitad o una -- tercera parte.

<u>Dosis</u>	<u>0.5%</u>	<u>1 %</u>	<u>2 %</u>
Dosis máxima	200 ml	100 ml	50 ml
Dosis promedio	150 ml	75 ml	25 ml
Dosis mínima	100 ml	100 ml	30 ml

Aunque la procaína ha sido hasta hace poco la droga más ampliamente usada como anestésico local, recientemente ha sido sustituida por un gran número -- de fármacos que poseen cierta superioridad por algunas de sus características. -- Cabe mencionar entre los mismos: lidocaína (xilocaína), mepivacaína (carbocaína) cloroprocaína (nesacaína), hexilcaína (cyclaína), piperocaína (meticaína), tetra -- caína (pontocaína).

Se utilizan ampollitas individuales cuando se necesitan pequeñas canti -- dades; las soluciones de cualquier anestésico local turbias, parduscas o que -- cambian de color deben descartarse ya que con toda probabilidad se hallan conta -- minadas o descompuestas.

3.- TETRACAÍNA.

La tetracaína (pontocaína), se halla disponible en forma cristalina y -- en solución. Es 10 veces más potentes, y otras tantas más tóxica que la procaí --

na. La concentración usual para infiltración es de 0.1% y por bloqueo nervioso de 0.2%.

La tetracaína es estable y puede esterilizarse en autoclave. El polvo -- es también estable y tiene una semidesintegración muy prolongada, conservándose durante varios años.

La tetracaína es uno de los más potentes entre los anestésicos locales tópicos.

4).- CLOROPROCAINA.-

La cloroprocaína (nesacaína), es un anestésico local similar a la pro-- caína; es rápidamente hidrolizada por las esterazas de la sangre, y, por lo tanto, según se afirma, su toxicidad es menor. Lo mismo que la procaína, no es eficaz tópicamente en la piel o mucosas.

Se usa esta droga primariamente para infiltración, bloqueo de campo, -- bloqueo nervioso y anestesia caudal y epidural. Para anestesia por infiltración se emplea solución al 1% pudiendo añadirse adrenalina.

5).- MEXILCAINA.-

Mexilcaína (ciclaína), es un derivado del ácido benzóico, química y farmacológicamente afín a piperocaína y cocaína. Es útil esta droga para infiltración local, bloqueo nervioso y de campo y anestesia epidural, raquídea y tópi-- ca. La cantidad máxima inyectada no debe exceder a 1 g. Pueden utilizarse hasta 75 ml de una solución al 1% para anestesia por infiltración y hasta 200 ml. de solución al 0.5%.

6).- LIDOCAINA.

La lidocaína (xilocaína), difiere químicamente de la mayor parte de los anestésicos locales, ya que es una amida, mientras los otros son ésteres.

La lidocaína es un anestésico local potente que produce anestesia extensa, densa y rápida, siendo más eficaz que el clorhidrato de procaína. La droga es también conjugada hasta cierto punto con el hígado y excretada en la orina.- La lidocaína es compatible con adrenalina, con la cual puede combinarse para demorar su absorción. La capacidad de difusión y penetración en los tejidos es mucho mayor con lidocaína que con cualquier otro anestésico de uso corriente. La lidocaína produce ciertas reacciones generales raras no observadas con otras -- drogas. En efecto, causa a menudo vértigos, laxitud y a veces amnesia, sobre todo cuando se emplea sin adrenalina, no produce irritación local, y los efectos generales consecutivos son similares a los de la procaína. Puede ocurrir hipotensión, palidez, sudación, náuseas, vómito, convulsiones y depresión cardíaca.

La dosis total inyectada en 24 horas no debe exceder de 500 mg. La dosis máxima para inyección o infiltración no debe ser superior a 0.50 g.

7).- MEPIVACAÍNA.-

La mepivacaína (carbocaína), es químicamente afín a la lidocaína y farmacológicamente posee las mismas características. Al parecer la acción de la mepivacaína se prolonga más que la de la lidocaína.

Se afirma también que produce un efecto vasoconstrictor local que la diferencia de la mayor parte de los anestésicos locales. La capacidad para difundirse en los tejidos es menor que la de la lidocaína.

No se observan con mepivacaína el vértigo y la amnesia característica del uso de la lidocaína.

La dosis total en cualquier circunstancia no debe exceder de 1.0 g.

Combinada con adrenalina se prolonga su acción.

8).- PRILOCAÍNA.

La prilocaína (citanest), es análoga químicamente a la lidocaína y mepivacaína.

La manifestaciones tóxicas que presenta este anestésico son: convulsiones y depresión cardiaca.

Aunque esta droga se incorporó recientemente a la terapéutica (1959), - informes clínicos indican que su acción es más prolongada que la de la lidocaína, pero a concentraciones más elevadas. La adrenalina prolonga todavía más su acción.

La dosis máxima no debe exceder en ninguna circunstancia de 1.0 g.

Se ha observado, que a excepción de la cocaína, los demás anestésicos - deben combinarse con vasoconstrictores. Pues bien, el objeto de añadir vasoconstrictores a la solución anestésica es doble.

En primer lugar, retardan la absorción, por lo que mantienen la droga - alrededor del nervio durante un periodo más largo y prolongado por lo tanto el bloqueo nervioso. Además, la droga es absorbida gradualmente, lo que retarda - su toxicidad.

Se dispone de una gran cantidad de vasoconstrictores, pero los más eficaces y ampliamente usados debido a su poder de combinación con los anestésicos locales son la adrenalina y la noradrenalina.

B).- MECANISMO DE ACCION.

La fármacodinamia de los anestésicos locales es sencilla y fácil de comprender, por lo que trataré de enfocarme en una forma simple y resumida a lo -- más importante y sobresaliente de este tema.

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

La propagación de los impulsos a lo largo de la axona implica una despolarización temporal de su membrana polarizada.

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

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

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

Los descubrimientos más recientes sobre un posible interacción de los anestésicos locales con los fosfolípidos encontrados en la membrana de los nervios aportan ciertos datos nuevos para explicar el mecanismo de este efecto. Esta unión podría impedir el paso de los iones a través de la membrana.

C).- METABOLISMO.

Mientras que el anestésico local ejerce su acción farmacológica sobre la fibra nerviosa, otros tejidos del organismo actúan sobre el anestésico local para volverlo inactivo y eliminarlo del cuerpo.

El anestésico tópico, aplicado localmente sobre la mucosa de la orofaringe, se absorbe rápidamente, apareciendo cantidades importantes en la circulación sanguínea. En algunos casos, esta concentración se observa similar a la que se obtiene con la administración intravenosa de la misma cantidad del com-

puesto. Por lo tanto, se recomienda limitar la aplicación tópica de anestésicos a cantidades mínimas y sólo sobre la superficie más indispensable. En estas condiciones las reacciones tóxicas son muy raras, pero la aplicación tópica imprudente, especialmente de preparados para pulverización cuyas cantidades pulverizadas, son difíciles de controlar, y que pueden dar origen a manifestaciones tóxicas.

Las reacciones metabólicas se realizan de manera diferente en cada una de los dos grupos, debido ésto esencialmente a la diferencia básica de su estructura química.

Las esterazas atacan a los fármacos de tipo éster en la sangre y en el hígado hidrolizándolos en sus componentes: ácidos benzoicos y alcohol. La velocidad de la hidrólisis depende de los componentes. La hidrólisis inactiva al anestésico local y el hecho de que esto suceda en la sangre que circula por los vasos adyacentes a la fibra nerviosa, tiende a aumentar la eliminación del cuerpo anestésico en la proximidad del nervio. Cuando las dosis son pequeñas o moderadas, la hidrólisis del anestésico local se efectúa en la sangre antes de llegar al hígado, las enfermedades hepáticas no suelen alterar de manera notable el metabolismo de los anestésicos de tipo éster, sólo se metabolizan éstos compuestos más lentamente que en los sujetos normales. Los productos de la hidrólisis formados en la sangre y en el hígado son excretados por la orina.

El metabolismo de los compuestos de tipo amida es algo más variable y complejo que el de los de tipo éster, no se verifica en la sangre, en algunos casos la hidrólisis puede ser catalizada por una enzima en el hígado y quizá también en otros tejidos.

La realización de un mecanismo oxidante de las amidas, en combinación con la hidrólisis, se lleva a cabo un poco más lentamente que el metabolismo de los compuestos tipo éster y explica en parte la acción generalmente más prolongada de los fármacos de tipo amida, los cuales al igual que los de tipo éster se excretan por medio de la orina.

La penetración del anestésico local en los tejidos en general, y en las

fibras nerviosas en particular, se debe en gran parte a la forma de base libre del compuesto y que se neutraliza por los amortiguadores tisulares.

La molécula enlazada de la forma base libre atraviesa las membranas biológicas con mayor facilidad que la forma clorhidrato ionizado del anestésico local. En los tejidos infectados la conversión del clorhidrato en base libre es impedida por la producción ácida de los microorganismos que llega a agotar la capacidad amortiguadora de los tejidos. Este fenómeno explica en parte la disminución de la eficacia de los anestésicos locales que a veces, se observa en algunas áreas infectadas.

Cuando la solución anestésica local se deposita cerca de una fibra nerviosa se infiltra en la proximidad de las terminaciones nerviosas sobre las que se desea que actúe, el fármaco no sólo se difunde hacia dichas áreas, sino que se propaga también en otras direcciones. La corriente sanguínea de los capilares, arterias y venas adyacentes acelera la eliminación del anestésico que pasa por dichos vasos.

Por esta razón se añade a las soluciones anestésicas locales, sustancias vasoconstrictoras. Estos vasoconstrictores combaten la ligera acción vasodilatadora de algunos anestésicos locales. El resultado final de una vasoconstricción es, por lo tanto, una disminución en la eliminación del anestésico en la proximidad de la fibra nerviosa o de las terminaciones nerviosas con el consiguiente aumento de la intensidad y duración de acción del anestésico.

D).- EFFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD.

Como suele suceder con la mayoría de los medicamentos, determinados enfermos son alérgicos a los anestésicos locales.

El estado alérgico aparece más fácilmente después de las aplicaciones tópicas hechas durante cierto tiempo, aunque puede manifestarse después de una sola inyección. Se pueden suscitar reacciones alérgicas de distintas formas; desde las reacciones cutáneas de tipo edematoso o urticario hasta el ataque de

coma o el choque anafiláctico.

Aunque no se dispone de datos completos, se considera que la alergia -- cruzada entre los diferentes tipos químicos básicos es un fenómeno raro.

Normalmente, un enfermo con antecedentes de respuestas alérgicas a anestésicos locales de tipo éster, no presentan reacciones alérgicas con preparados de tipo amida.

El principio de los síntomas tóxicos es variable, pudiendo ser repentino en algunos pacientes y lento en otros. En la mayoría de los casos se observa un efecto de estimulación sobre el S.N.C., especialmente cuando se emplean compuestos de tipo éster.

Los compuestos de tipo amida, especialmente la lidocaína y, a veces, algunos anestésicos de tipo éster, producen generalmente una depresión del S.N.C. que suele manifestarse por síntomas de somnolencia, torpeza e incoherencia y -- que puede evolucionar en algunos casos hasta el coma.

Los efectos tóxicos de los anestésicos locales, afectan también al corazón puesto que éste posee un tejido conductor análogo al de los nervios. Estos efectos suelen tener resultado en dosis excesivas, pero pueden también manifestarse con dosis normales en pacientes muy sensibles.

Algunos anestésicos locales son vasodilatadores débiles y esto contribuye también a la disminución de la presión arterial. La administración de oxígeno y vasoconstrictores ayuda a vencer las formas más leves de toxicidad vascular. Además de la toxicidad general, existe también el problema de la toxicidad local, que se manifiesta por arritmia, edema, induración o necrosis en el sitio de inyección.

Capítulo IV

I N T E R A C C I O N D E D R O G A S

A).- CONSIDERACIONES GENERALES.

a).- DEFINICION.

La interacciones entre drogas son definidas en forma variada:

Martahorn dice que son fenómenos que ocurren cuando los efectos de una droga se modifican por la administración previa o al mismo tiempo de la misma o distinta droga.

Stuart dice que la interacción de drogas incluye las reacciones entre: varias drogas, drogas y comidas, drogas y desórdenes.

Una definición más simples es aquella que nos dice que las interacciones entre drogas son las secuelas del uso simultáneo de dos o más drogas.

Todas las interacciones no pueden ser adversas y de hecho algunas son - benéficas. Las interacciones útiles o benéficas están representadas por la asociación de agentes que se usan para bajar la tensión sanguínea, en la cual una droga disminuye el volumen-minuto y otra la resistencia vascular periférica.

Lamentablemente muchas interacciones pueden ser peligrosas y reconocerse solamente cuando se produce una grave reacción tóxica.

Estas interacciones pueden producirse por combinaciones físico-químicas por la competencia directa por los lugares de unión con las proteínas; por los receptores o por los mecanismos de depuración (purificación).

b).- IMPORTANCIA CLINICA DE LA INTERACCION ENTRE DROGAS.

La interacciones entre drogas son de gran importancia, obviamente, si producen hemorragias, coma hipoglucémico, convulsiones o una crisis hipertensiva.

Cuando se presenta un nuevo síntoma en una enfermedad que se está tratando con una droga, puede ser causado tanto por la enfermedad en sí, como por el fármaco, el odontólogo se hallará ante un dilema diagnóstico.

Si el paciente toma varias drogas, posiblemente dos o más de ellas puedan causar el nuevo síntoma al igual que lo pudiera hacer la enfermedad tratada o que dos drogas combinadas provoquen síntomas que de otro modo no aparecerían, el odontólogo se hallará entonces frente a una verdadera encrucijada.

La decisión se remitirá a la secuencia con que se han presentado los síntomas, la forma en la que se han administrado las drogas, la existencia de otros síntomas y signos, así como los datos de laboratorio tales como los electrolitos del suero y la concentración de quinidina en la sangre.

Si un potente agente antimicrobiano no da resultado, el odontólogo puede pasar por alto las acciones de otra droga y atribuir la resistencia a la enfermedad del paciente.

Los odontólogos podemos reconocer las interacciones en base a los efectos adversos, aunque esta posibilidad puede verse perturbada por las siguientes causas:

- 1).- Falta de información sobre las interacciones entre drogas.
- 2).- Tendencia del odontólogo de culpar a la enfermedad subyacente de los nuevos síntomas aparecidos durante el tratamiento.
- 3).- Tendencia de atribuir la reacción grave a una droga o a la idiosincracia del paciente a una sola droga, antes que a la interacción entre varias.
- 4).- La relativa falta de entrenamiento en farmacocinética que produce el uso de agentes terapéuticos como "tónicos" antes que como sustancias químicas

con absorción, distribución conocida o predecible.

5).- El gran número de ellas involucrado en la interacción de drogas que tiende a impedir su memorización y recuerdo rápido.

Al despertar la conciencia de los odontólogos sobre la posibilidad de interacciones entre drogas se han presentado numerosos informes sobre este tipo - de casos y se han realizado estudios más completos sobre las interacciones farmacológicas en el ser humano, se ha observado que cuanto más potente sea el agente terapéutico, mayor será el riesgo de toxicidad, ya sea por exageración del efecto deseado o como inevitable acción colateral concomitante con él.

Esta tendencia se aplica aún más para el caso del tratamiento farmacológico múltiple.

Es por ello que antes de considerar adecuado el empleo de varias drogas debe establecerse firmemente sobre bases clínicas y farmacológicas, los fundamentos racionales de su elección, así como los objetivos terapéuticos y las líneas fundamentales de sus efectos terapéuticos y tóxicos.

Cuando la polifarmacia resulta inevitable es fundamental conocer la frecuencia y los mecanismos de sus posibles interacciones.

Un odontólogo correctamente informado podrá detectar precozmente las interacciones y evitar así grandes efectos tóxicos o bien estará en condición de permitir intencionalmente que se produzca una interacción.

Las interacciones farmacológicas por sí, no constituyen una amenaza para el paciente; en cambio la ignorancia del odontólogo con respecto a ellas sí es peligrosa.

El conocimiento de las interacciones farmacológicas puede no sólo prevenir efectos tóxicos, sino también originar innovaciones terapéuticas.

B).- MECANISMO DE ACCION.

La administración simultánea de dos o más medicamentos puede llevar a resultados totalmente inesperados debido a una mutua acción o interferencia. Esta interacción puede tener lugar a distintos niveles antes o después de la absorción de los medicamentos.

Hay muchos mecanismos de interacción de drogas, los hay químicos, físicos, bioquímicos y hasta psicológicos. Algunas interacciones de drogas tienen una gran importancia clínica mientras que otras no son más que curiosidades farmacológicas interesantes.

Los fenómenos en los receptores son generalmente los más conocidos o predecibles, aunque un gran número de interacciones puede ser explicada en términos de absorción, distribución, biotransformación y excreción.

Es posible la clasificación de las interacciones por su tipo farmacológico, por la naturaleza química de las drogas y por el mecanismo farmacocinético de la interacción. Ello provee un marco lógico para la transferencia de la información a las situaciones clínicas.

La clasificación de las interacciones presentadas debiera facilitar la evaluación de las drogas, ya que en ellas se explica el razonamiento más que la memorización.

También debiera capacitar al odontólogo para reconocer interacciones nunca antes publicadas, sobre la base de sus semejanzas con otras drogas causantes de interacciones conocidas.

a).- Clasificación.

La clasificación de las interacciones de drogas, tomando como base su mecanismo de acción, es la siguiente:

1.- Directas en los receptores:

- a).- Homogéneas y heterogéneas.
- b).- Físicas o químicas directas.
- c).- Interacciones farmacológicas en la zona receptora.

2.- Indirectas en la transferencia.

(Modifican la concentración de los receptores).

A.- Absorción

- a).- Doblamiento.
- b).- Ph.
- c).- Motilidad.
- d).- Inhibición de enzimas.
- e).- Alteración de la flora intestinal.

B.- Distribución.

C.- Biotransformación.

- a).- Interferencia farmacológica por aceleración del metabolismo de las drogas.
- b).- Interacción farmacológica aparentemente por inhibición del metabolismo de las drogas.

D.- Excreción.

a.a. Directas en los receptores.

a.a.a. Homogéneas y heterogéneas.-

Gran discusión ocurre en cuidar si la interacción de drogas directas debe ser descrita bajo el nombre de antagonismo, adición (suma), potenciación o sinergismo. El significado de antagonismo probablemente sea el más obvio ya que una droga reduce el efecto de otra. Por lo que decimos que si el efecto de la droga causante se aumenta, entonces surge la potenciación, pero si el efecto de de crece entonces es un antagonismo.

El efecto farmacológico de una droga o de su metabolito activo se relaciona con la concentración libre de la sustancia activa en su sitio receptor, - el cual puede ser intracelular o extracelular.

Algunas veces las dos o más drogas incluidas en la interacción tienen el mismo efecto general; esto se describe como una acción homogénea, por ejemplo la interacción de barbitúricos y etanol. En una interacción homogénea, las dos dosis juntas generalmente producen un efecto mayor que el que producen las dos dosis individualmente. Lo mismo sucede en una potenciación homogénea que ocurre cuando el efecto siguiente a la interacción es mayor que el total de las dos contribuciones.

Más comúnmente sólo una de las drogas produce el efecto bajo estudio, aunque cada droga en el sistema puede tener un efecto que es modificado, a esto se le denomina interacción heterogénea. En una interacción heterogénea el efecto resultante es menor que el que se registra antes de la interacción.

No obstante las referencias a las curvas dosis-respuesta complica el tejido, ya que por ejemplo al doblar la dosis de una droga puede conducir a más de un doble efecto, por lo tanto uno debe preguntarse ¿puede una droga potenciarse a sí misma?

a.a.b. Interacciones físicas o químicas directas.

Nuestra apreciación a las drogas como agentes terapéuticos puede disminuir nuestra conciencia sobre sus importantes propiedades físicas o químicas.

Estas propiedades son responsables de interacciones potencialmente útiles o perjudiciales desde el punto de vista terapéutico. Por ejemplo, el efecto anticoagulante de la heparina que es un ácido, puede anularse con la protrombina que es una base. Otras drogas básicas como los antihistamínicos, fenotiazinas y ciertos antimicrobianos administrados en cantidades estequiométricamente adecuadas pueden también contrarrestar los efectos de la heparina.

Las tetraciclinas son agentes quelantes y la absorción gastrointestinal de esta droga es inhibida cuando se le administra simultáneamente con antiácidos que contienen cationes multivalentes (calcio, magnesio, aluminio) o con hierro.

Un ensayo terapéutico de corticoesteroides puede invalidarse por la ingestión simultánea de colestiramina. La colestiramina impide también la absorción gastrointestinal de la tiroxina.

Muchas drogas son química o físicamente incompatibles en solución y no pueden mezclarse sin riesgos para su uso intravenoso.

Cuando la incompatibilidad tiene como consecuencia la formación de complejos que no precipitan puede administrarse inadvertidamente una droga inactiva a un complejo tóxico, por lo tanto es necesario alcanzar un elevado grado de sofisticación en la química farmacéutica para prever los resultados de la adición de drogas a los líquidos destinados a su uso intravenoso. No deben agregarse drogas a esos líquidos sin un previo control por parte de un químico farmacéutico o de un farmacéutico con los conocimientos necesarios.

A continuación presento un cuadro con las incompatibilidades físicas o químicas de algunos antimicrobianos habitualmente administrados por perfusión intravenosa.

DROGA	INCOMPATIBLE CON:
ANFOTERICINA B (Keflin)	Cloranfenicol Eritromicina Heparina Kanamicina Noradrenalina Polimixina B Sulfadiazina Sulfisoxazol Tetraciclinas Vancomicina
CLORANFENICOL	Cefalotina Eritromicina Hidrocortisona Polimixina B Sulfadiazina Sulfisoxazol Tetraciclinas Vancomicina Complejo vitamínico B
COLISTIMETATO	Cefalotina Eritromicina

ERITROMICINA

Cefalotina
Cloranfenicol
Colistimetato
Heparina
Riboflavina
Tetraciclinas
Vitamina B con C

KANAMICINA
(Cristalomicina)

Cefalotina
Heparina
Bicarbonato de Sodio

LINCOMICINA

Penicilina G

PENICILINA G

Anfotericina B
Acido Ascórbico
Efedrina
Heparina
Lincomicina
Fenobarbital
Fenilefrina

a.a.c. Interacciones farmacológicas en las zonas receptores.

Los efectos de las drogas se producen en último término, como resultado de la unión de zonas específicas sobre o dentro de las células conocidas como zona receptora.

La cantidad de droga presente en la zona receptora depende de la cantidad de droga presente en el organismo, su acceso a la zona receptora y de la constante de afinidad de la droga para el receptor.

La asociación de una droga con el receptor puede producir un efecto detectable tal como la vasoconstricción cuando la noradrenalina actúa sobre los receptores vasculares adrenérgicos alfa.

Otras drogas pueden poseer una amplia afinidad para las zonas receptoras o pueden estar presente en grandes cantidades en forma tal que puedan asociarse con el receptor sin producir efectos detectables por sí misma, pero impidiendo la llegada a dicho receptor de agentes farmacológicamente activos.

La atropina no ejerce acciones farmacológicas de por sí, sino que po-

seen una elevada constante de afinidad por algunos de los sitios receptores que responden a la acetilcolina e impide así en forma competitiva que ésta última alcance los sitios receptores en que desarrolla su actividad.

El bloqueo del receptor por la atropina puede contrarrestarse con drogas que permitan que la acetilcolina se acumule y compita por dicho receptor. - Estos agentes incluyen a los inhibidores de la colinesteraza, con ello trata de explicar que los receptores son específicos para cada droga, las cuales compiten por el sitio de unión.

Por ello recalco, que el conocimiento del mecanismo de acción de las drogas y de sus interacciones constituye la clave para su correcta administración, permite limitar sus efectos adversos y facilita la correcta elección de medidas eficaces para contrarrestarlos en caso de que aparezcan.

a.b. Indirectas en la transferencia.

(Modifican la concentración de los receptores).

a.b.a.- Absorción.

Son muchos los factores que influyen sobre la absorción de las drogas en el tracto digestivo, además de la velocidad de disociación de la droga ingerida, el tiempo de evacuación gástrica, la motilidad intestinal y la circulación sanguínea pueden ser factores importantes para la absorción.

a.b.a.a.- Doblamiento.- La absorción de la droga puede disminuir por la formación de complejos inactivos o insolubles en el camino intestinal. Los antiácidos que contienen calcio, magnesio y aluminio intervienen con la absorción de las tetraciclinas, debido a un aumento en la acción del antimicrobiano. El sulfato ferroso interviene también en la absorción de las tetraciclinas, pero el mecanismo no es muy claro.

La formación de complejos insolubles puede explicar la respuesta disminuida a la terapia del hierro que se ha observado en pacientes recibiendo trisilicato de magnesio.

La resina de colesteramina interfiere en la absorción del sodio.

La absorción de la lincomicina se reduce si las combinaciones kaolín-pectina son administradas poco después o hasta dos horas después del antimicrobiano, esta interacción puede ser causada por los efectos absorbentes de los agentes antidiarréicos.

a.b.a.b.- PH.- La mayoría de las drogas administradas oralmente cruzan las membranas del estómago y del intestino por difusión pasiva, debido a que -- estas membranas celulares están constituidas por estructuras de lípidos-proteínas.

Las drogas parecen absorberse en su forma no ionizada. Muchas drogas -- son ácidos o bases débiles y la relación entre droga ionizada y no ionizada depende de la constante de disociación de la droga y del ph del medio.

Algunas drogas en su forma no ionizada no son polares o muy solubles en lípidos y atraviesan fácilmente las membranas celulares.

En su forma ionizada en cambio, son polares e hidrosolubles y su pasaje a través de la membrana celular es relativamente lento.

Los cambios en el Ph gástrico pueden alterar la ionización de drogas afectando así su absorción. Por ejemplo, se ha sugerido que los antiácidos pueden interferir en la absorción de los agentes ácidos al aumentar la proporción de droga ionizada. El significado clínico de esta acción potencial no se ha establecido y en vista de la gran área que envuelve la absorción de la droga, no es probable que el Ph gástrico sea un factor importante en el grado de absorción de la mayoría de las drogas, no obstante los resultados de un estudio hecho han demostrado que un bajo Ph es necesario para la disolución de tetraciclina en cápsulas. El bicarbonato de sodio disminuye la disolución y por lo tanto, reduce la absorción de este antimicrobiano.

a.b.a.c.- Motilidad.- Además de sus efectos por unión física o química en la luz gastrointestinal algunas drogas pueden modificar la rapidez del trans

porte de drogas a través de la membrana mucosa, o bien puede alterar la capacidad de la mucosa gastrointestinal para metabolizar drogas reduciéndolas a sustancias inactivas. Algunos fármacos como el hierro, se absorbe mejor cuando el contenido gástrico es altamente ácido, otras drogas como la penicilina varían en su resistencia a la acidez gástrica y grado de absorción, dependiendo de su ingestión con o sin alimentos.

a.b.a.d.- Inhibición de enzimas gastrointestinales.- La difenilhidantoina, inhibe la actividad de la conjugación intestinal de enzimas, incluidas a la conversión de poliglutémicos o los absorbidos monoglutámicos. Este agente puede por lo tanto reducir la absorción de ácido fólico y puede causar una anemia - amegaloblástica leve en algunos pacientes.

a.b.a.e.- Alteraciones de la flora intestinal.- La protrombina, tiempo después de haber sido administrado el anticoagulante cumarín, puede ser incrementado por el cloranfenicol, neomicina y tetraciclina, disminuyendo el porcentaje.

El mecanismo de esta interacción no ha sido incluido, pero se dice que puede ser por la inhibición de la síntesis de la vitamina K, a la destrucción de las bacterias intestinales por los antimicrobianos.

Los mecanismos sugeridos incluyen la inhibición de enzimas microsomales hepáticas y al desajuste de la utilización de protrombina.

A continuación presento un cuadro sinóptico que nos brinda los ejemplos de interacciones en la absorción de los medicamentos.

<u>MECANISMO.</u>	<u>EJEMPLOS.</u>
	Se favorece la absorción de: Meperidina Anfetamina Quinidina
VARIACIONES DEL PH Alcalinización	Se retarda la absorción de: Sulfonamidas Cumarínicos Fenilbutazona Acido nalidixico Barbitúricos
	A la inversa de los anteriores.
FORMACION DE COMPLEJOS	Tetraciclinas con Ca, Mg, Al, Fe, presentes en alimentos o medicamentos.
ALTERACIONES EN LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL	Parasimpaticomiméticos
ALTERACIONES DE LA FLORA INTESTINAL	Antimicrobianos que destruyen la flora.

a.b.b. Distribución.

La interacción en la distribución de los medicamentos puede hacerse por competición a los sitios de unión de las proteínas plasmáticas. Como la concentración de la droga en el receptor depende de la droga libre en el plasma la -- que es desplazada en su unión con las proteínas y aumenta sus efectos.

La influencia en el pasaje de las membranas se percibe en medicamentos que bloquean la recaptación de catecolaminas como la cocaína o las que la liberan efedrina y anfetaminas.

Muchas drogas se ligan en forma reversible a las proteínas del plasma - o de los tejidos y cuando esto sucede son farmacológicamente inertes.

El desplazamiento de una droga de la proteína que la liga le permite actuar pero también facilita su metabolismo o excreción.

Una droga puede desplazar a otras de su sitio de unión de las proteínas dependiendo de las cantidades relativas y de las constantes de afinidad de cada droga para los lugares mutuos de unión y del grado en que estos lugares se hallan saturados por la primera droga.

La fenilbutazona puede desplazar a la warfarina de su sitio de unión y producir una hemorragia aguda. Cuando se administra la fenilbutazona durante -- largo tiempo produce un efecto aumentado del metabolismo de la warfarina.

Las drogas que se cree aumentan los efectos trombocitopenicos de la warfarina por desplazamiento de las mismas de las protefñas del plasma.

La interacción de las drogas que se basan en la competencia con los sitios de unión con las proteínas no son siempre adversas.

La actividad antimicrobiana de las sulfonamidas especialmente los agentes de larga acción, pueden aumentarse por ciertas drogas ácidas que se unen extensamente a las proteínas. Este desplazamiento probablemente acorta la duración del efecto antimicrobiano promoviendo la purificación de la droga libre.

Sin embargo, la incidencia relativamente alta de graves reacciones alérgicas a las sulfamidas de acción prolongada impide habitualmente su uso en la mayoría de las circunstancias.

Es por ello que cuando es imprescindible utilizar asociaciones de drogas que se unen íntimamente a las proteínas puede requerirse realizar un ajuste en la dosis.

La inesperada toxicidad durante un tratamiento múltiple deberá hacer -- pensar al odontólogo en la existencia de una interacción durante su transporte, por lo que deberá informarse sobre las características de unión con proteínas -- que presentan las drogas prescritas para el paciente.

a.b.c. Biotransformación.

La biotransformación puede ser estimulada o inhibida por inducción enzimática o por inhibición a nivel de los microsomas lisos hepáticos.

a.b.c.a.- Interacciones farmacológicas por aceleración del metabolismo de las drogas.- Nuestras drogas y los componentes extraños son metabolizados por la enzimas microsomales del hígado y posiblemente también otros órganos. La actividad enzimática transforma una droga no polar en un metabolito polar, suprime habitualmente la actividad farmacológica de la droga y provee un mecanismo para la eliminación renal del metabolito producido. A través del metabolito de la droga original conserva la actividad farmacológica de ésta, tal como sucede con la mayoría de las hipoglucemiantes orales.

Las drogas y una gran variedad de agentes presentes en el ambiente son capaces de aumentar la actividad de estas enzimas. No sólo se metaboliza más rápidamente el agente inductor sino que también puede afectarse otras drogas o compuestos endógenos tales como la bilirrubina y las hormonas sexuales.

Toda droga que sea liposoluble a PH fisiológico debe considerarse como potencialmente inductora de actividad enzimática y este efecto debe ser investigado en los pacientes tratados con asociaciones de varias drogas.

Los barbitúricos que frecuentemente son considerados como drogas relativamente inocuas, son potentes estimuladores de las enzimas microsómicas y puede afectar el metabolismo de diversas drogas. Mientras un paciente está recibiendo recientemente un barbitúrico se necesitan mayores dosis del anticoagulante para mantener el tiempo de protrombina dentro del margen terapéutico. En caso de interrumpirse el sedante, las dosis del anticoagulante disminuyen. En tal caso aparecerán hemorragias si no se disminuye la dosis.

El hecho de que se produzca una interacción entre ellas, no impide el uso simultáneo de dos drogas.

La apropiada adecuación de la dosis de un anticoagulante, sobre la base

de los tiempos de protrombina o de la administración o interrupción de una droga estimulante de actividad enzimática, resulta aceptable y segura.

Las interacciones farmacológicas basadas en la inducción de enzimas microscópicas metabolizadoras de drogas deberán sospecharse cuando un paciente requiere el aumento de la dosis de una droga después de que se agrega otra droga a su régimen terapéutico. Cuando un paciente desarrolla una sensibilidad inesperada a una droga, será necesario revisar su historia clínica para ver si no se ha suprimido recientemente alguna droga de su tratamiento.

a.b.c.b.- Interacciones farmacológicas aparentemente por inhibición del metabolismo de las drogas.- Una cantidad de interacciones farmacológicas se basan aparentemente en la inhibición del metabolismo de una droga por otra. Este efecto podría producirse por la inhibición irreversible de una enzima responsable del metabolismo de la primera droga o por competencia en calidad de sustrato, por la misma enzima metabolizadora.

Una droga puede producir reacciones inesperadas ya sea porque la ingesta de la droga no se anticipó o porque su estructura química no produce efectos independientes de aquellos para los cuales se administró el fármaco.

Aún cuando el odontólogo piense que comprende el mecanismo de acción de una droga, deberá estar alerta para detectar efectos adversos, por lo cual antes de establecer un tratamiento deberá razonar en un adecuado plan para determinar la respuesta terapéutica de un paciente y las guías para detectar los efectos y la toxicidad de los agentes empleados. Este principio es particularmente válido cuando se agregan otras drogas a un tratamiento ya en marcha a fin de lograr el rápido diagnóstico y la disminución de la gravedad de las reacciones que pueden deberse a la inhibición del metabolismo de la droga en sí.

a.b.d.- Excreción.

Las alteraciones de la filtración glomerular, de la reabsorción tubular o de la velocidad de secreción pueden influir sobre el clearance renal. Si bien es poco común hallar una verdadera reducción aguda de la velocidad de filtración

glomerular durante el tratamiento con drogas, varios fármacos pueden alterar -- directamente la excreción o la reabsorción tubular de droga.

Se ha producido hipoglucemia cuando se ha dado acetobexamida con fenilbutazona, una droga que parece tornar más lento el clearance renal del metabolito activo de la acetohexamida.

La probencida retarda la secreción tubular renal de la penicilina y los salicilatos disminuyen la acción uricosúrica de la probencida.

Las modificaciones del Ph urinario producidas por una enfermedad o como resultado con el tratamiento de cloruro de amonio, bicarbonato de sodio, pueden influir profundamente sobre la excreción renal de muchas drogas que son ácidos o base débiles. Los ácidos débiles son mal absorbidos a partir de una orina alcalina en la luz de los túbulos renales y las bases débiles lo son a partir de una orina ácida.

En consecuencia, los ácidos débiles como el fenobarbital o el ácido salicílico poseen un elevado clearance renal en una orina alcalina y las drogas básicas como la anfetamina o la mecamilamina poseen un clearance renal elevado cuando la orina es ácida.

Algunas drogas están específicamente destinadas a modificar la función de los túbulos renales.

C).- METABOLISMO.

Se ha observado que actualmente muchos pacientes requieren multiterapia de drogas, lo que ha ocasionado que haya un aumento en el cuidado y la importancia de las interacciones entre drogas, se ha observado que éstas están íntimamente ligadas con su administración.

Las drogas pueden ser modificadas o deterioradas por causas externas -- mientras están en los estantes, por lo que esto puede ocasionar interacciones -

aún antes de que la droga sea ingerida. Por lo tanto, todas estas preparaciones deben de guardarse con su fecha de expiración marcada, las drogas fuera de fecha pueden ser inertes, sin efecto o tóxicas. Las drogas guardadas y que están expuestas a altas temperaturas pueden llegar a la descomposición química.

Hemos visto las muchas opciones que pueden ocurrirles a las drogas antes de que entren al cuerpo igualmente importante es lo que ocurre después de que los medicamentos se ingieren.

Algunas drogas son más efectivas cuando se inyectan que por vía oral, de hechos los medicamentos como la adrenalina e insulina son absolutamente inefectivos por la vía oral.

El camino gastrointestinal es una fábrica química que existe con el simple fin de absorber líquidos y comidas digeridas que mantienen el cuerpo vivo.

Contiene ácidos, bases complejas, proteínas, enzimas, membranas absorbentes y otras estructuras necesarias para su funcionamiento. Las drogas deben de entrar en contacto con los variados componentes de este sistema tal como la comida y los líquidos.

Algunas drogas se vuelven inactivas en el camino gastrointestinal, los aminos forman complejos insolubles con los iones de aluminio, magnesio, calcio, bismuto y bario; para vencer esta situación, los agentes que se añaden son el ácido cítrico, fosfato, glucosamina que permiten la completa absorción del medicamento. La leche contiene calcio y no debe darse con tetraciclinas, tampoco deben darse drogas que contengan aluminio. Las enzimas en el camino intestinal separan la comida en unidades digeribles. Si una droga tiene configuración química similares a las de las comidas, será entonces digerible y en lugar de que el medicamento entre en la sangre por otra vía, se convierte en un producto metabólico, ya sea activo o inactivo, y entonces será absorbido.

Las drogas que entran al cuerpo inyectadas son más efectivas, y las cantidades usadas son menores, y no hay pérdida por interrumpir la digestión, inactivación intestinal o pobre absorción.

Los procesos digestivos puede ser también los responsables de la toxicidad de algunas drogas. El cloromicetín causa menos daño a la médula del hueso - cuando se inyecta que en forma oral, se piensa que esto puede ser por la formación de un producto tóxico metabólico o posiblemente interfiere con algún sistema de enzimas. Estas interferencias son favorecidas por el hecho de que si la - rivo flavina de la vitamina B se administra junto con el cloromicetín, la toxicidad de la médula del hueso se reduce.

Algunos investigadores sostienen que la penicilina puede no ser la responsable de la alergia a esta droga. La reacción posiblemente se debe a la pequeña cantidad de proteína que la droga tiene. Cuando se da subcutánea o intravenosamente la proteína extraña puede provocar una reacción alérgica severa, cuando se administra la droga por vía oral, puede la proteína ser desechada antes que la absorción en el camino intestinal, reduciendo así las posibilidades de una respuesta alérgica.

Esta puede o no ser la historia completa de la alergia a la penicilina.

Mientras algunas drogas son afectadas por las enzimas digestivas, otras son influenciadas ya sea por la presencia o falta de ácido en el estómago, algunas penicilinas y eritromicinas se desactivan con el ácido estomacal, especialmente durante la gran acidez que ocurre cuando la comida está siendo digerida. Para evitar esta reacción, drogas sensitivas al ácido se pueden colocar en un material especial que se disolverá en el estómago. El medicamento puede darse también entre comidas, cuando el ácido en el estómago está disminuído.

Otro factor que se vuelve importante en la interacción de drogas, es -- que si ésta es ácida o alcalina. Los medicamentos de tipo ácido se absorben en el estómago, mientras que los de tipo alcalino se absorben mejor en el intestino. Las drogas neutras deben absorberse por ambos medios, pero se cree que son mayormente absorbidas por el intestino. Las medicinas antiácidas harían al estómago más alcalino y estorbarían la absorción de drogas ácidas, mientras que las sustancias que hicieran al intestino más ácido bloquearían la absorción de medicinas alcalinas.

Las sustancias no ionizadas pasan por membranas celulares más fácilmente y son por lo tanto más absorbibles que las sustancias que tienen electricidad.

Las membranas se forman de proteínas y grasas que tienen cargas + y -. Las drogas ionizadas son repelidas por estas membranas, mientras que las no ionizadas sí son aceptadas.

Otro principio químico que debe ser considerado es la solubilidad. Las drogas se asimilan al máximo cuando se dan en su forma salada, ya que así son más solubles.

El paso de las drogas a la corriente sanguínea puede alterarse por otras drogas, por ejemplo la neomicina previene la absorción de la penicilina, mientras el purimicin detiene la absorción del colesterol. La mayoría de estas drogas son insolubles en la sangre, se sabe que la mayoría de las drogas tienen ácidas como la aspirina desplazan y fácilmente a los anticoagulantes, hormonas tiroideas, antidiabéticos orales y penicilina. En la sangre, la mayoría de las drogas son dirigidas a las proteínas, pero una porción pequeña existe libre en una especie de equilibrio entre los dos estados.

Cuando la droga se mueve en la sangre hacia los tejidos, la mayor parte de la droga dirigida se vuelve libre, mientras los tejidos metabolizan la parte restante de la droga. Si una segunda droga entra en la corriente sanguínea, mientras la primera está presente y la desplaza, entonces una gran cantidad de la primera preparación estará libre para entrar a los tejidos. Esto pudiera ser una larga sobredosis con consecuencias para el individuo. Esto es especialmente seguro en el caso de los anticoagulantes, si la dosis es crítica y esta interacción produjera hemorragia, el desenlace sería fatal. El mismo principio se aplica para otras drogas, por ejemplo, si las drogas antidiabéticas son sacadas de su forma dirigida en grandes cantidades, el azúcar de la sangre caería a niveles muy bajos.

El tranquilizante reserpina y algunos agentes estimulantes sintéticos bajan la adrenalina y la noradrenalina de ciertos lugares importantes de los te-

tejidos, esta acción deja algún vacío y en caso de practicarse alguna cirugía, ésta sería peligrosa, ya que estas hormonas son las responsables de mantener la presión sanguínea.

Hasta 1950 se sabía muy poco acerca de cómo las drogas se metabolizaban por las enzimas del cuerpo. Brendie encontró que el sistema de enzimas del hígado era el camino principal para deshacerse de las drogas, ya que puede convertir a las drogas de una solubilidad grasosa a una solubilidad acuosa para que los riñones lo desalojen.

Se observó hace algunos años que las drogas sedantes o los antihistamínicos estimulaban el sistema de enzimas del hígado, si se administraba una segunda droga, se metabolizaba más rápidamente, especialmente si era otro barbitúrico o un anticoagulante. Este hecho tiene una significativa importancia, ya que si el paciente está tomando fenobarbital, y el anticoagulante cumarín, se necesitaban dosis más grandes de la segunda droga, que de hecho alcanza el rango de sobredosis. El paciente comienza a sangrar y si esta condición no se corrige rápidamente, el paciente sangrará hasta morir.

Las drogas estimulantes como las anfetaminas, efedrina que pueden ser ingeridas al tomar vinos y quesos, al interreaccionarse con algunos antidepresivos puede crear una presión arterial muy alta con resultados fatales.

Un interesante descubrimiento de Priegelman y asociados que encontraron que el fenobarbital aumenta la secreción de la bilis; esta acción acelera el paso de la droga griseofulvina por el camino intestinal, reduciendo así la cantidad absorbida.

Los pacientes con niveles bajos de albúmina en la sangre y que toman corticosteroides prednisona (parálisis de Bell), tienen reacciones adversas. La razón es que no hay suficiente albúmina en su sangre para detener la droga y el corticosteroide se halla libre para reaccionar con los tejidos.

Las drogas que circulan libremente en la sangre en soluciones grasosas. Mientras circulan por el aparato filtrador de los riñones, son reabsorbidos por

la circulación si no han sido ionizados. Si la orina es medianamente ácida o alcalina las drogas adquieren cargas iónicas y entonces son evacuadas.

Los ácidos débiles como la aspirina y fenobarbital son más rápidamente evacuados en una orina alcalina. Este dato es una ventaja cuando los pacientes tienen una sobredosis con esta droga.

Por lo tanto, cuando se prescriben medicamentos a un paciente, resulta importante saber si se están tomando otras drogas y si estas producen orina ácida o alcalina.

El fenómeno de inhibición de la excreción renal se nota cuando pequeñas dosis de salicilatos bloquean el sistema excretor y hacen que los niveles de ácido úrico en la sangre aumenten.

Grandes dosis de salicilatos más probencida inhiben la absorción de ácido úrico y causan un aumento a eliminación.

Algunas drogas por sí producen efectos adicionales, tal es el caso de la polimicina, neomicina, kanamicina, que inducen a la relajación del músculo.

Esta acción se intensifica cuando la excreción de los riñones es lenta o las úlceras en el camino gastrointestinal producen una absorción de estas drogas. Uno debe tener cuidado con estos agentes si se está administrando relajantes musculares como el curare o algunos agentes similares.

Cuando una persona está tomando barbitúricos o tranquilizantes y bebe alcohol, la interacción aumenta el efecto de esta droga.

Cuando un individuo está tomando analgésicos, anticoagulantes, antihistamínicos esteroides y griseofulvina, al ingerir fenobarbital inhibe la acción de las drogas antes mencionadas; el fenobarbital también inhibe el metabolismo de las hormonas masculinas y femeninas.

Las tetraciclinas inhiben su acción en presencia de antiácidos. La pe-

nicilina se inhibe con los antiácidos y el cloromicetín.

En general hemos observado las grandes variantes que pueden ocurrir entre el tiempo que una droga se prepara para su uso, su eventual acción, su destino metabólico, su posible inhibición o antagonismo y finalmente su excreción.

Existen también diferencias genéticas que pueden alterar su habilidad para recibir drogas. Una de las deficiencias más marcadas es la de la enzima - glucosa 6-fosfato de hidrogenaza, un reductor químico de enzimas que mantiene la integridad de las células rojas de la sangre. Cuando se dan drogas oxidantes a tales pacientes, la células rojas de la sangre se destruyen causando una anemia hemolítica.

Los niños pequeños absorben la droga de una manera distinta a los adultos, ya que su intestino no está bien desarrollado y el paso es más rápido por su camino gastrointestinal. Uno de los ejemplos más importantes de esto es el síndrome gris causado por un hígado inmaduro para aceptar el cloromicetín por un proceso conocido como conjugación y la incapacidad de los riñones para desalojar la droga.

Pueden ocurrir otras situaciones como la de la vitamina K, las sulfas y otras que ocasionan unas manchas de bilis en el cerebro, el crecimiento retardado ocasionado por el uso continuo de esteroides y las manchas de los dientes -- por el empleo de tetraciclinas.

A CONTINUACION, PROPORCIONO UNA TABLA PARA QUE EN -
FORMA SENCILLA Y ENTENDIBLE, SE COMPREnda LO QUE A
LO LARGO DE ESTA TESIS TRATO DE EXPLICAR.

EL PROPOSITO DE ESTA TABLA, ES EL DE DAR UNA GUIA -
RAPIDA A LAS INTERACCIONES ENTRE DROGAS CON SIGNIFI
CADO CLINICO, YA QUE SE INCLUYEN EN ELLA LOS FARMA-
COS QUE MAYOR RELACION GUARDAN EN LA PRACTICA ODN-
TOLOGICA DIARIA.

DROGA DE ELECCION.

DROGA CON LA QUE REACCIONA.

POSIBLE INTERACCION.

**ANALGESICOS
NO NARCOTICOS:**

**OXIFENILBUTAZONA
FENILBUTAZONA**

Anticoagulante

Se potencializa el anticoagulante.

Drogas antidiabéticas

Aumento de la actividad hipoglucemiante debido a la inhibición de la excreción del metabolito activo de la acetohexamida y la inhibición del metabolito de la tolbutamida.

Glucósidos digitálicos

Posible subdigitalización debido al favorecimiento del metabolismo de la digitoxina.

Drogas que causan trombocitopenia

Se presenta en dosis normales el mecanismo es alérgico.

SALICILATOS

Drogas antidiabéticas

Posible aumento de la actividad hipoglucemiante debido al desplazamiento de las sulfonilureas de los sitios de unión de las proteínas plasmáticas.

Drogas que causan trombocitopenia

El mecanismo es alérgico.

Drogas hepatotóxicas

Se asocia con alergia aguda al ácido acetilsalicílico.

Drogas uricosúricas

Con las dosis normales se presenta inhibición de la uricosuria.

Difenilhidantoína

Grandes dosis de aspirina aumentan el efecto anticonvulsionante.

<u>DROGAS DE ELECCION.</u>	<u>DROGA CON LA QUE REACCIONA.</u>	<u>POSIBLE INTERACCION.</u>
SALICILATOS	Indometacina	Las aspirinas empeoran la absorción gastrointestinal causando un decrecimiento en los niveles del suero de la indometacina.
	Dicumarol	Las aspirinas en grandes dosis impiden la síntesis de protrombina, causan erosión gástrica y un decrecimiento en la adhesividad de las plaquetas, resultando un aumento en el efecto anticoagulante.
FENOTIAZINA	Drogas que causan fiebre	Fiebre consecutiva a la exposición a una temperatura elevada causada por la alteración que la droga provoca en el mecanismo termorregulador central.
ACITOAMINOFEN	Anticoagulante	Potencializa al anticoagulante.
INDOMETACINA	Drogas que causan trombocitopenia	De presentación rara.
	Coumarín	Remueve al anticoagulante de las proteínas resultando un aumento de protrombina y riesgo de hemorragia.

DROGA DE ELECCION.

DROGA CON LA QUE REACCIONA.

POSIBLE INTERACCION.

ANALGESICOS
NARCOTICOS

Tranquilizantes fenotiazínicos, todos los sedantes e --, hipnóticos o cualquier depresor de la respiración.

Potencializa la sedación y la depresión respiratoria.

Inhibidores de la oxidasa -- monoamínica.

Potencialización, exige dosis reducidas.

MEPERIDINA

Agentes antidepresores

Puede presentarse excitación o hipertensión -- arterial.

DROGA DE ELECCION.

DROGA CON LA QUE REACCIONA.

POSIBLE INTERACCION.

ANESTESICOS LOCALES

PROCAINA

Depresores del S.N.C. y depresores cardiovasculares.

El efecto de los depresores puede ser aumentado.

Inhibidores de la oxidasa monoamínica.

Puede aumentar el efecto de la procaína.

Sulfonamidas

Puede disminuir el efecto de las sulfonamidas.

VASOCONSTRICTORES Y OTRAS DROGAS AUTONOMICAS. ADRENALINA.

Destrotiroxina (Clarín).

La insuficiencia coronaria puede ser precipitada en un paciente con antecedentes de cardiopatías coronarias.

SIMPATICOMIMETICOS

Isopretiranol MCl

No debieran ser utilizados simultáneamente, se puede potencializar los efectos de estas drogas.

Antidepresores tricíclicos, pefrofrana, trofronil.

Puede aumentar la actividad de cualquiera de las drogas.

ANTIMICROBIANOS.

PENICILINA

Aspirina; fenilbutazona

Aumenta la acción de la penicilina por el desplazamiento del sitio de unión.

Tetraciclinas y otros agentes bacteriológicos (cloranfenicol y sulfas).

Interfieren en el mecanismo de acción de la penicilina.

Antiácidos di y trivalentes

Hacen insoluble la penicilina y reducen su absorción.

<u>DROGA DE ELECCION.</u>	<u>DROGA CON LA QUE REACCIONA.</u>	<u>POSIBLE INTERACCION.</u>
PENICILINA	Probencid	El probencid puede aumentar y prolongar los niveles de penicilina en sangre.
	Anticoagulantes orales	Aumentan los efectos del anticoagulante.
	Depresores del S.N.C.	Produce variados efectos depresivos que pueden llegar a la sobrepasividad.
TETRACICLINAS	Penicilina	Se inhibe la acción de la penicilina.
	Insulina	Aumento de la hipoglucemia, puede ser debida a la acción hipoglucemiante intrínseca.
	Depresores del S.N.C.	Produce variados efectos depresivos que pueden llegar a la sobrepasividad.
	Diuréticos	El uso concurrente puede causar aumento del nitrógeno uréico de la sangre.
	Anticoagulantes orales	Aumento de los efectos del anticoagulante debido a la destrucción de la flora gastrointestinal que sintetiza la vitamina K.
	Antiácidos di y trivalentes que contienen iones de Ca, Mg, AL. Leche.	Los iones metálicos pesados, forman complejos insolubles que no son absorbidos en el tracto gastrointestinal.
LINCOMICINA	Kaopectate	Se reduce la absorción del lincocín.
	Anticoagulantes orales	Aumento de los efectos del anticoagulante.
	Depresores del S.N.C.	Produce variados efectos depresivos que pueden llegar a la sobrepasividad.

<u>DROGA DE ELECCION.</u>	<u>DROGA CON LA QUE REACCIONA.</u>	<u>POSIBLE INTERACCION.</u>
LINCOMICINA	Kaolín Pectina	Significante decrecimiento en la absorción intestinal del antimicrobiano.
CLORANFENICOL	Sulfonilureas	Aumento de la actividad hipoglucemiante debido a la inhibición de la excreción del metabolito activo de la acetohexamida y la inhibición del metabolismo de la tulbotamida.
	Dilantín sódico	Posible intoxicación por hidantoína debido a la inhibición de su metabolismo y un aumento en los niveles de sangre del dilantín.
	Agentes antidiabéticos	El cloranfenicol prolonga el nivel medio de vida de los agentes hipoglucémicos.
	Anticoagulantes orales	Aumenta los efectos del anticoagulante.
	Depresores del S.N.C.	Produce variados efectos depresivos en el S. - N.C. que pueden llegar a una sobrepasividad.
AMINOGLUCOSIDOS	Relajantes musculares	Sinergismo del bloqueo neuromuscular.
	Depresores del S.N.C.	Produce variados efectos depresivos en el S. - N.C. que pueden llegar a una sobrepasividad.
	Anticoagulantes orales	Aumenta los efectos del anticoagulante.
	Diuréticos	Aumento de la otoneurotoxicidad.
GRISEOFULVINA	Anticoagulantes orales	Disminuye los efectos del anticoagulante.
	Depresores del S.N.C.	Produce variados efectos depresivos del S.N.C. que pueden llegar a una sobrepasividad.

<u>DROGA DE ELECCION.</u>	<u>DROGA CON LA QUE REACCIONA.</u>	<u>POSIBLE INTERACCION.</u>
GRISEOFULVINA	Barbitúricos	Se dificulta la absorción de la griseofulvina.
SULFONAMIDAS	Sulfonilureas	Aumento de la actividad hipoglucemiante debido al desplazamiento de las sulfonilurias de su sitio de unión con las proteínas y a la inhibición del metabolismo de la tulbotamida.
	Dilantín sódico	Posible intoxicación por hidantoina, debido a la inhibición de su metabolismo.
	Anticoagulantes orales	Aumenta los efectos del anticoagulante.
	Depresores del S.N.C.	Produce variados efectos depresivos en el S.N.C. que pueden llegar a una sobrepasividad.
CEFALOSPORINAS	Uricosúricos	Inhibición de la secreción tubular renal de los antimicrobianos que aumentan y prolongan sus niveles séricos.
	Diuréticos	La interacción de estos agentes puede aumentar la nefrotoxicidad.
	Depresores del S N.C.	Produce variados efectos depresivos en el S.N.C. que pueden llegar a una sobrepasividad.
	Anticoagulantes orales	Aumenta los efectos del anticoagulante.
ANFOTERICINA B.	Glucósidos digitálicos	Intoxicación digitálica debida a la hipocalcemia causada por el tratamiento con anfotericina B.
	Depresores del S.N.C.	Produce variados efectos depresivos en el S.N.C. que pueden llegar a una sobrepasividad.

DROGA DE ELECCION.

ACIDO
PARAAMINOSALICILICO
(PAS)

DROGA CON LA QUE REACCIONA.

Anticoagulantes orales

Uricosúrico

Depresores del S.N.C.

Anticoagulantes orales

POSIBLE INTERACCION.

Aumento del efecto anticoagulante.

Inhibición de la excreción renal del PAS causando intoxicación por el mismo.

Produce variados efectos depresivos en el S.N.C. que pueden llegar a una sobrepasividad.

Aumenta el efecto del anticoagulante.

C O M E N T A R I O S.

La interacción entre drogas tomó importancia a partir del año 1878, como parte misma de la Farmacología y de la Terapéutica.

La discusión acerca de las interacciones medicamentosas, suele empezar con estadísticas terroríficas sobre el gran número de productos que toman la mayor parte de los pacientes y las consecuencias que pueden resultar de las interacciones medicamentosas.

A lo largo de la evolución farmacológica, el problema de las interacciones entre drogas empezó a tomar un gran auge al darse cuenta de que esta diferenciábase de las reacciones secundarias o adversas a un fármaco y la interacción que puede haber entre varios medicamentos administrados a un mismo paciente.

Con mucha frecuencia solía no mencionarse la justificación de utilizar al mismo tiempo varias drogas en muchos pacientes, el carácter benéfico de muchas interacciones y la forma poco crítica en la cual se presentan en la literatura muchas supuestas acciones adversas a los medicamentos.

Las interacciones medicamentosas de importancia clínica pueden reducirse al mínimo utilizando combinaciones de productos que se sabe son compatibles entre sí, según la literatura farmacológica y según ha ido evolucionando las investigaciones con respecto a este tema.

Debo hacer mención en que las reacciones adversas internas basadas en interacciones entre drogas, no siempre son iatrogénicas, la automedicación con productos que se venden sin receta puede ser un factor contribuyente. Además, los contaminantes del ambiente como los insecticidas pueden estimular el metabolismo medicamentoso por la enzimas microsomales hepáticas y se puede pensar que contribuirán a causar reacciones anormales a la medicación.

C O N C L U S I O N E S .

- 1.- La interacción entre drogas es un fenómeno que ocurre muy a menudo y con mucha frecuencia dentro del consultorio dental, y algunas veces en forma inadvertida.
- 2.- El odontólogo como un miembro más de la Ciencia de la Salud, debe conocer las bases fundamentales de la Farmacología.
- 3.- Debe conocer el mecanismo de acción de los medicamentos que con mayor frecuencia maneja en su consultorio.
- 4.- La interacción entre drogas es un suceso que si es manejado en forma adecuada y positiva, nos proporciona resultados benéficos.
- 5.- Interreaccionar fármacos no es perjudicial, siempre que se tengan los conocimientos y las bases suficientes acerca de la función y metabolismo de las drogas.
- 6.- Algunas drogas que se administran simultáneamente se potencializan en forma indeseable.
- 7.- La interacción entre drogas puede presentarse a diferentes niveles dentro del mecanismo de acción de los fármacos.
- 8.- Algunos síntomas que presenta nuestro paciente no son indicios de la enfermedad, sino resultado de la interacción entre drogas.
- 9.- La multiterapia debe evitarse.

B I B L I O G R A F I A.

- 1.- ACTUALIDADES MEDICAS
"Acción e interacción de drogas".
Suplemento especial.
- 2.- ADRIANI JOHN
"Anestesia local".
3a. Edición. Editorial Interamericana.
- 3.- AMA DRUG EVALUATIONS
2a. Edición. Publishing Sciences Group Inc.
- 4.- AVIS SIMON JOSE
"Manual Práctico del farmacéutico".
2a. Edición. Editorial Nacional.
- 5.- BAZERQUE PABLO
"Farmacología odontológica".
2a. Edición. Editorial Mundi.
- 6.- CALDERON JAIME ERNESTO
"Farmacología".
2a. Edición. Editor Fco. Martínez Cervantes.
- 7.- COLLINS VINCENT
"Técnica de bloqueo nervioso".
1a. Edición. Editorial Interamericana.
- 8.- CLUFF CARNASOS STEWART
"Clinul problems with drugs".
Volumen V, 1975.
- 9.- DRILL
"Farmacología médica"
2a. Edición. La Prensa Médica Moderna.
- 10.- FALCONER MARY W.
"Farmacología y Terapéutica"
4a. Edición. Editorial Interamericana.
- 11.- GOODMAN LOUIS S.
"Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa"
5a. Edición. Editorial U.T.E.H.A. México.

- 12.- GOTH ANDRES
"Farmacología médica".
5a. Edición. Editorial Interamericana.
- 13.- HARRISON
"Medicina Interna".
Tomo I. 5a. Edición.
Editorial La Prensa Médica Mexicana.
- 14.- INTERACCION DE LAS DROGAS
E.U. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE TOXICOLOGY
INFORMATION - PROGRAM.
- 15.- KUSCHINSKY GUSTAV
"Farmacología".
5a. Edición. Editorial Marín.
- 16.- LITTER MANUEL
"Farmacología".
2a. Edición. Editorial El Ateneo.
- 17.- MELMON KENNETH J.
"Farmacología Clínica".
1a. Edición. 1975. Editorial Médica Panamericana.
- 18.- MEYERS FREDERICK H.
"Farmacología Clínica".
Editorial El Manual Moderno.
- 19.- NARANJO PLUTARCO
"Manual de Farmacología".
1a. Edición. La Prensa Médica Mexicana.
- 20.- NIELS BJORN JORGENS
"Anestesia odontológica".
1a. Edición. 1970.
- 21.- PERRY A. SPERBER, M.D.
"Drugs demons doctor and disease".
1a. edición. 1973. Editorial Warren Green Inc.
- 22.- PIPPER DOUGLAS
"Fundamentos de farmacología".
4a. Edición. Editorial Interamericana.
- 23.- SHEPHEN H. CURRY
"Drugs disposition and pharmacokinetics".
2a. Edición. 1977. Editorial Blackwell Scientific
Publications.