



COLEGIO ODONTOLÓGICO
COLOMBIANO

Nº. Acceso

Sig. Top. M.005 1986

Compra Canje Donación

Gianna Maria Rossi

Editorial

Solicitado por

Fecha

Precio

~~M~~
005
1986

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

6-6-01-24

FARMACOLOGIA PRACTICA EN ODONTOLOGIA

Tesis de Grado para optar
al título de Odontólogo

GIANNA MARIA ROSSI

Bogotá, Mayo 1, 1986

TABLA DE CONTENIDO

Pág.

FARMACOLOGIA PRACTICA EN ODONTOLOGIA

INTRODUCCION

OBJETIVOS

I.	ANALGESICOS.....	1
1.1	DEFINICION.....	1
1.2	CLASIFICACION.....	2
1.2.1	Analgésicos No Narcóticos.....	2
1.2.2	Analgésicos Narcóticos y sus Antagonistas.....	4
1.2.3	Analgésicos Combinados.....	7
1.2.4	Preparados Analgésicos Leves. No Narcóticos.....	7
1.2.5	Preparados Analgésicos Leves Narcóticos.....	17
1.2.6	Combinaciones de Analgésicos leves con barbitúricos, relajantes musculares, agentes ansiolíticos o antihistamínicos.....	24
1.2.7	Preparación Analgésicos Fuertes..	26
1.2.8	Antagonistas de Narcóticos.....	30
II.	ANTIBIOTICOS.....	34
2.1	MECANISMOS DE ACCION DE LOS MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS USADOS CLINICAMENTE.....	34
2.1.1	Acción antimicrobiana por inhibición de las síntesis de la pared celular..	35

	<u>Pág.</u>	
2.1.2	Acción antimicrobiana por inhibición de las funciones de la membrana celular..	37
2.1.3	Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de proteínas.....	37
2.1.4	Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de ácido nucléicos.....	38
2.1.5	Resistencia a los medicamentos antimicrobianos.....	41
2.1.6	Origen de la resistencia a los medicamentos.....	43
2.1.7	Resistencia cruzada.....	47
2.2	PENICILINAS.....	48
2.2.1	Actividad antimicrobiana.....	49
2.2.2	Resistencia.....	51
2.2.3	Usos Clínicos.....	52
2.2.4	Reacciones adversas.....	56
2.2.5	Preparaciones existentes.....	59
2.3	CEFALOSPORINAS.....	61
2.3.1	Actividad Antimicrobiana.....	61
2.3.2	Absorción, Distribución y Excreción..	62
2.3.3	Usos Clínicos.....	63
2.3.4	Reacciones adversas.....	63
2.3.5	Preparaciones existentes.....	64
III.	TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICOS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL HUMANA.....	66
3.1	RACIONALIZACION.....	66
3.2	TETRACICLINA ADMINISTRADA ORALMENTE ENCONTRADO DENTRO DEL SURCO GINGIVAL ALREDEDOR DE LOS DIENTES NATURALES Y ALREDEDOR DEL PILAR PROTRUIDO DE UN IMPLANTE SUBPERIOSTICO EN HUMANOS.....	94

	<u>Pág.</u>
3.3 EL EFECTO DEL METRONIDAZOL COMO TERAPIAS EN ENFERMEDADES PERIODONTALES EN HUMANOS.....	104
3.4 LA PRUEBA DE EL PASO DE RACYCLINA INTRAVENOSA ADMINISTRADA EN EL SURCO GINGIVAL DE DIFERENTES PERROS..	112
3.5 EFECTOS SOBRE LA EXCRECION DE LOS ANTIBIOTICOS EN SALIVA HUMANA. I. PENICILINA. II. ESTREPTOMICINA....	118
3.6 UNA EVALUACION EN LA TOMA DE MINOCICLINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	125
3.7 CONCLUSION.....	139
IV. ANTI-INFLAMATORIOS.....	142
4.1 INTRODUCCION.....	142
4.1.1 Corticoesteroides Anti-Inflamatorios.....	142
4.1.2 Preparados Disponibles.....	155
4.1.3 Anti-Inflamatorios no Esteroides..	161
4.1.4 Anti-Inflamatorios Enzimáticos..	163
4.1.5 Quimotripsina.....	164
4.1.6 Tripsina.....	169
4.1.7 Estreptoquinasa y Estreptodornasa	173
4.1.8 Preparados disponibles de enzimas proteolíticas.....	175
4.2 USO DE LOS ANTI-INFLAMATORIOS EN ODONTOLOGIA.....	177

BIBLIOGRAFIA

AGRADECIMIENTOS

Dr. RAFAEL PALENCIA D.

Egresado Colegio Odontológico Colombiano

Post-grado en Farmacología Universidad de Buenos Aires.

Dra. LILIANA AIDA D' ACHIARDI. M.

Egresada Colegio Odontológico Colombiano

Post-grado en Farmacología Universidad de Buenos Aires.

A mis padres

OBJETIVOS GENERALES

- 1) El reconocimiento en forma clara de la importancia de la farmacología dentro del ejercicio integral de la Odontología como profesión involucrada dentro de la salud.

- 2) Importancia del manejo de las diferentes dosis y presentaciones de fármacos útiles en el Ramo de la Salud Oral.

- 3) Conocimiento del control de diferentes patologías orales por medio de la farmacoterapia de acuerdo a como estas se presenten.

INTRODUCCION

El propósito de este trabajo, enfocado a la farmacología en la práctica odontológica, tiene como objetivo principal el conocimiento - acerca del empleo de los medicamentos, del Proceso Terapéutico y las Investigaciones, específicamente en cavidad oral.

Ya que el profesional como tal hace suya la responsabilidad de conservación dentaria sabiendo utilizar los diferentes y nuevos mecanismos terapéuticos.

Básicamente me referiré a temas relacionados con efectos farmacológicos tales como analgésicos, antiinflamatorios y antibióticos, estos últimos, orientados específicamente contra la enfermedad periodontal.



I - ANALGESICOS

1.1 DEFINICION

El término analgésico se aplica a la clase de drogas que obstruyen la percepción del dolor sin producir inconsciencia. El control del dolor es una responsabilidad principal del odontólogo y el uso prudente de los analgésicos es fundamental para la práctica odontológica. Los analgésicos constan de drogas no narcóticas y narcóticas, y se presentan tanto en forma individual, como en combinación con otros analgésicos o con otras sustancias (p. ej., barbitúricos, cafeína). Las drogas no narcóticas y algunas narcóticas (p. ej., codeína, propoxifeno) se consideran como analgésicos moderados y son útiles para el alivio de dolor leve a moderado, mientras que el dolor más intenso, se trata empleando analgésicos narcóticos fuertes.

La dilucidación del importante papel que desempeñan los placebos en el alivio del dolor, ha llevado a tomar conciencia de las dificultades de evaluación de la efectividad de los analgésicos. Los estudios clínicos sobre el alivio del dolor se basan generalmente en la estimación subjetiva de un paciente consciente, y el efecto de la sugestión o de cualquier otra forma de influencia psicológica, puede ser sumamente importante en determinados individuos.

1.2 CLASIFICACION

1.2.1 Analgésicos no Narcóticos

Estos agentes son útiles para el alivio del dolor de intensidad leve a moderada, como el que aparece en cefaleas, mialgias y dolor quirúrgico menor, incluyendo la cirugía bucal. No son efectivos para el tratamiento del dolor agudo de origen visceral o para el tratamiento de otros tipos fuertes de dolor, como el de los traumatismos graves y las enfermedades terminales. Además de su efecto analgésico, estas drogas poseen también actividad antipirética. Este efecto se produce a través de una acción central, sobre la regulación de los mecanismos periféricos, relacionados con la producción y la pérdida de calor corporal. Además de la actividad antipirética, una clase de analgésicos no narcóticos posee también actividad antiinflamatoria. Las drogas de esta clase se denominan drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINE). Uno de sus usos principales lo constituye el tratamiento de los síntomas de enfermedades como la artritis reumatoidea, la osteoartritis y la artritis gotosa. Sin embargo, muchos están indicados también para el alivio del dolor solamente, los niveles de dosis requeridos, generalmente son más bajos que los que se usan para el tratamiento de las enfermedades artríticas crónicas.

Ejemplos de drogas analgésicas y antipiréticas son el acetaminofén y la fenacetina. La droga analgésica antipirética y antiinflamatoria más ampliamente usada es la aspirina. Durante los últimos 10 años ha aparecido una cantidad de nuevas DAINE.

Ejemplos de estas drogas disponibles son: los salicilatos sustituidos, incluyendo el acetilsalicilato, salicilato de sodio, el diflunisal (Dolobid); derivados del ácido fenilpropiónico y drogas relacionadas, como el ibuprofén (Motrin), fenoprofén (Nal_fón), benoxaprofén (Oraflex), naproxén (Naprosyn), naproxén sódico (Anaprox); indometacina, sus derivados y drogas relacionadas, como la indometacina (Indocín), el zomepirac (Zomax), sulindas (Clinoril), tolmetín (Tolectin); derivados del ácido antranílico, como el ácido mefenámico (Ponstil), meclofenamato (Meclomen) y derivados de la pirazolona, como la fenilbutazona (Azolid, Butazolidina), oxifenbutazona (Oxalid, Tanderil). Varias de estas drogas no se emplean en forma rutinaria como analgésicos de propósitos generales, ya sea debido a su potencial de causar reacciones adversas graves (p. ej., la indometacina, el ácido mefenámico, el meclofenamato, la fenilbutazona o la oxifenbutazona), o debido a que están indicados para otros usos. Por ejemplo, mientras que el sulindac, el benoxaprofén y el tolmetín están indicados para el tratamiento de la artritis reumatoidea y la osteoartritis, no lo están para el alivio del dolor leve a moderado.

Tanto las DAINE como los analgésicos antipiréticos son potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas son producidas en todos los tejidos del organismo y están involucradas en el dolor periférico, en la fiebre y en la inflamación.

En términos de analgesia y antipirexia, la aspirina y el acetaminofén se reconocen en general como igualmente efectivos so-

bre la base de una dosis determinada. La mayoría de las DAINES no han sido comparadas entre sí en cuanto a su eficacia analgésica. Sin embargo, muchas han sido comparadas con la aspirina, el acetaminofén, la codeína, el propoxifeno, o las combinaciones analgésicas, y existe controversia con respecto a su eficacia analgésica relativa.

La aspirina, el acetaminofén y la fenacetina se han utilizado durante mucho tiempo para el tratamiento del dolor leve o moderado relacionado con la práctica odontológica (p. ej., después de la cirugía bucal). También se ha demostrado clínicamente que algunas de las DAINES más nuevas, incluyendo el ibuprofén, el diflunisal, el zomepirac y el naproxén, son efectivas para ayudar a aliviar este tipo de dolor.

Por el tipo de alivio del dolor por un corto plazo, requerido normalmente en odontología, el uso de muchos analgésicos no narcóticos está relativamente libre de efectos adversos serios.

1.2.2 Analgésicos Narcóticos y sus Antagonistas

Las drogas narcóticas que se emplean como analgésicos son los opiáceos y los pioides. Los opiáceos incluyen los alcaloides del opio, como la morfina y la codeína, y los derivados semisintéticos del opio como la nalbufina, la oximorfona, la oxicodona, hidromorfona e hidrocodona. Los opioides incluyen compuestos sintéticos que se parecen a la morfina en muchas de sus acciones, como la meperidina, la alfaprodina, el levorfanol, el butorfanol, la metadona, el propoxifeno y la pentazocina, que se unen a los receptores opiáceos. Dos extractos de la hoja de co-

ca, la cocaína y la ecgonina, son clasificadas como drogas narcóticas.

Los analgésicos narcóticos son capaces de producir dependencia física y psíquica, así como tolerancia, después de la administración repetida, y por lo tanto, se los clasifica como drogas bajo el Acta de Sustancias Bajo Control.

Las drogas narcóticas son útiles en odontología, tanto por la producción de analgesia, como por la sedación y la hipnosis asociadas a la administración de anestésicos locales y generales.

Los analgésicos narcóticos se pueden clasificar en 2 categorías con respecto al grado de alivio del dolor que proveen. Los analgésicos narcóticos moderados son efectivos porque alivian el dolor de intensidad leve a moderada, tal como el que se describe bajo Analgésicos No Narcóticos. Ejemplos de analgésicos narcóticos moderados son la codeína y el propoxifeno. Los analgésicos narcóticos fuertes son efectivos para el dolor de intensidad moderada a fuerte, como el que se produce como resultado de procedimientos quirúrgicos extensos, traumatismos, o enfermedad terminal, o el de origen visceral. La morfina, la meperidina, la oxycodona y la nalbufina son ejemplos de analgésicos narcóticos fuertes. Los analgésicos fuertes alteran la respuesta psicológica al dolor así como su percepción, y suprimen la ansiedad y la aprensión.

Estas drogas actúan produciendo analgesia por mecanismos centrales, en lugar de hacerlo a través de la inhibición de la síntesis

sis de prostaglandina, como sucede con los analgésicos no narcóticos. No poseen propiedades antipiréticas ni antiinflamatorias. Una reacción adversa importante asociada con los analgésicos narcóticos, es la depresión respiratoria.

La narcosis prolongada debe evitarse en pacientes con enfermedades respiratorias, broncoespasmo o hipotensión. Estos efectos colaterales pueden minimizarse o eliminarse con el agregado de otros agentes preanestésicos como la escopolamina, los barbitúricos y los agentes ansiolíticos. La potenciación del efecto depresor respiratorio puede producirse cuando se emplean narcóticos con drogas, como tranquilizantes o antihistamínicos. Los narcóticos no deben utilizarse primariamente para aliviar la aprensión. En este sentido, los tranquilizantes y los barbitúricos parecen adecuarse mejor como medicación preanestésica.

Como se mencionara previamente, los antagonistas de los narcóticos son útiles para revertir la depresión respiratoria producida por los analgésicos narcóticos. Algunos de estos antagonistas se clasifican como antagonistas puros, o sin actividad agonista (p. ej., el naloxone), o como antagonistas con cierta actividad agonista (p. ej., nalorfine, levalorfán). Los antagonistas no revierten la depresión respiratoria producida por los barbitúricos, los anestésicos, el alcohol, otros depresores no opioides del sistema nervioso central, o causas patológicas. De hecho, los antagonistas que son agonistas-parciales, pueden producir depresión respiratoria por sí mismos, y así pueden aumentar la depresión respiratoria producida por los agenu

tes no narcóticos.

1.2.3 Analgésicos Combinados

Los analgésicos no narcóticos han sido comercializados en combinación con otros analgésicos no narcóticos (p. ej., aspirina-acetaminofén, aspirina-fenacetina); con analgésicos narcóticos tanto leves como fuertes (p. ej., aspirina, fenacetina y acetaminofén en distintas combinaciones con codeína, propoxifeno, pentazocina, oxicodona y mepiridina); y con otros agentes, como barbitúricos y cafeína. Estas combinaciones de analgésicos generalmente son útiles para el alivio del dolor leve a moderado, descrito bajo Analgésicos No Narcóticos; hacen excepción los que incluyen analgésicos narcóticos fuertes, que están indicados para el alivio del dolor moderado a intenso.

El nivel de analgésicos obtenido por el uso de combinaciones de drogas puede ser superior a la suma de las eficiencias de las drogas individuales, o superior a la duplicación de las dosis de cada uno de los analgésicos por separado. Además, los efectos colaterales experimentados con las menores dosis individuales de los analgésicos en combinación, pueden ser menores que las provocadas por las dosis igualmente analgésicas, pero mayores de cada analgésico por separado.

1.2.4 Preparados Analgésicos Leves

No Narcóticos

ASPIRINA, USP

Acido 2-acetoxibenzoico. $C_9H_8O_4$. PM. 180.16. La aspirina se presenta como un polvo cristalino inodoro, ligeramente soluble en agua y libremente soluble en alcohol. Se descompone por la humedad y los álcalis en ácido acético y ácido salicílico.

ACCIONES E INDICACIONES. La aspirina es el prototipo de los derivados sintéticos del ácido salicílico conocidos como salicilatos. Aunque posee importantes efectos antiinflamatorios, antirreumáticos y antipiréticos, el uso principal de la aspirina en odontología es para aliviar el dolor.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES. La aspirina puede provocar reacciones alérgicas, urticaria y edema agudo peligroso de las vías respiratorias y a veces de la cara, en algunos individuos. Habrá de producir una escara dolorosa o necrosis si se deja en contacto prolongado con la mucosa bucal.

La mucosa gastrointestinal también es afectada por la aspirina. Es irritante para la mucosa y puede llevar a hemorragia gastrointestinal. La aspirina no debe ser utilizada por pacientes con antecedentes de úlcera péptica, debido a su capacidad de irritar la mucosa y producir hemorragia.

Existe evidencia de que los pacientes que han tenido hemorragias gastrointestinales con aspirina, pueden presentar hemorragias puntuales con aspirina de liberación lenta. El empleo de salicilatos está contraindicado en cualquier paciente que esté recibiendo probenecid para el tratamiento de su gota.

Puede producirse salicilismo en pacientes que toman grandes dosis durante períodos prolongados, que se manifiesta por zumbidos, vértigo, confusión y cefalea. En aquellos pacientes que reciben salicilatos en forma regular, como los artríticos, el odontólogo debe cuidarse de contribuir al salicilismo prescribiendo más analgésicos que contengan salicilato.

Debe evitarse que los pacientes tomen grandes dosis de aspirina. Se ha demostrado que la aspirina produce una disminución del tiempo de coagulación en los pacientes que toman 10 o más comprimidos de 300 mg por día. Las dosis grandes de aspirina son especialmente preocupantes en los pacientes con alteraciones hemorrágicas, o en aquellos que están haciendo un tratamiento anticoagulante, dado que el tratamiento intensivo con salicilato aumenta el tiempo de protrombina, demorando la formación del coágulo en los individuos normales.

La ingestión de grandes cantidades de aspirina es una de las causas más frecuentes de envenenamiento en los niños pequeños. Todos los envases deben estar rotulados con una advertencia de mantener el medicamento fuera del alcance de los niños. Las normas federales requieren que la aspirina se comercialice en envases diseñados para impedir que sean abiertos por los niños.

DOSIS Y ADMINISTRACION. En odontología, los efectos deseados de la aspirina se obtienen por medio de la administración sistemática por vía bucal. La aplicación tópica no está indicada en forma alguna. La dosis habitual para el adulto es de 300

a 600 mg (5 a 10 granos) cada 3 a 4 horas, según sea necesario. A continuación se presentan las dosis aisladas para pediatría recomendadas por el Comité de Revisión de la Food and Drug Administration sobre los analgésicos internos de venta libre. Este cuadro proporciona dosis relativas a la edad más que al peso. El panel determinó que la toxicidad aguda puede prevenirse mejor cuando la dosis se basa en el área de superficie corporal. En niños de 3 a 12 años el área de superficie corporal es linealmente proporcional a la edad, mientras que en niños de 7 años no es linealmente proporcional al peso. Pueden administrarse dosis aisladas cada 4 horas, pero no se deben superar 5 dosis en 24 horas, ni usarse más de 5 días excepto bajo el control y la supervisión de un médico. Se muestran dosis para comprimidos de 80 mg de niños, y comprimidos de 325 mg de adultos.

Edad (Años)	Comprimido para niños (80 mg)	Comprimido para adultos (325 mg)
Menos de 2	No hay dosis recomendada	
2 hasta 4	2	1/2
4 hasta 6	3	3/4
6 hasta 9	4	1
9 hasta 11	5	1 1/4
11 hasta 12	6	1 1/2
Más de 12	La misma dosis que para adultos	

PREPARADOS ACEPTADOS

Ascriptin

Bayer Aspirina

Bayer Aspirina para niños (con sabor)

Bufferin Comprimidos

Empirin - Burroughs Wellcome Co.

ACETAMINOFEN

N-acetil-p-aminofenol; p-acetamidofenol, $C_8H_9NO_2$. PM.

151-16. El acetaminofén se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro, con un sabor ligeramente amargo. Es soluble en agua a ebullición (1:20), en alcohol (1:10) y en hidróxido de sodio al 4.3% (1:15).

ACCIONES E INDICACIONES. El acetaminofén es el metabolito activo de la fenacetina. Sus acciones e indicaciones son similares a las de la fenacetina, pero es menos probable que induzca formación de metahemoglobina y cianosis. Las acciones analgésica y antipirética del acetaminofén son similares a las de la aspirina en la misma dosis, pero a diferencia de ésta, no posee actividad antiinflamatoria. Dado que el acetaminofén tiene mucho menos probabilidades que la aspirina de provocar hemorragia gastrointestinal o una prolongación del tiempo de protrombina, puede servir como sustituto de la aspirina cuando esta última está contraindicada. Sin embargo, se ha visto que el acetaminofén potencia la acción de los anticoagulantes orales, en pacientes que están recibiendo 650 mg de la droga, 4 veces por día, durante un período de 2 semanas.

Las reacciones de sensibilidad son raras, pero han incluido urticaria, edema laríngeo y agranulocitosis. Se han asociado sobredosis masivas de acetaminofén con necrosis hepática e insuficiencia renal. El acetaminofén se puede adquirir sin receta; sin embargo, los rótulos indican que no debe ser administrado a niños de menos de 3 años de edad ni ser usado durante más de 10 días, a menos que esto sea indicado por un médico.

DOSIS Y ADMINISTRACION. La dosis por toma habitual, para el adulto, es de aproximadamente 325 a 650 mg por vía bucal, en comprimidos a intervalos de 4 horas, si es necesario. La dosis diaria total no debe superar los 2,4 g. La dosis por toma, cada 4 a 6 horas, para niños de 6 a 12 años de edad es de 150 a 300 mg; entre 1 y 6 años de edad, 60 a 120 mg; menos de 1 año 60 mg. La dosis diaria total para los niños no debe superar los 1,2 g.

PREPARADOS ACEPTADOS

Datril. Comprimidos.

Phenaphen.

Tylenol.



DIFLUNISAL

Acido 2'-4' -difluoro-4-hidroxi-3-bifenil carboxílico. $C_{13}H_8F_2O_3$. PM. 250.20. El difunisal es un polvo cristalino estable, blanco o blancuzco e inodoro. Es prácticamente insoluble en agua a pH neutro o ácido. Es rápidamente soluble en

la mayoría de los solventes orgánicos incluyendo el etanol, el metanol y la acetona.

ACCIONES E INDICACIONES. El diflunisal es una droga no esteroidea con actividades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Está indicado para el alivio sintomático del dolor, leve a moderado, incluyendo el dolor provocado por extracciones dentales. Dos estudios han consignado que el diflunisal es más efectivo que la aspirina, el napsilato de propoxifeno o una combinación de napsilato de propoxifeno y acetaminofén, para aliviar el dolor resultante de las extracciones de los terceros molares. El diflunisal está también indicado para el alivio de signos y síntomas de la osteoartritis. No se conocen casos de producción de hábito, tolerancia o adicción con este agente analgésico, de acción periférica y no narcótico. Se conoce que tiene una duración prolongada en su acción (hasta 12 horas), aunque la aparición de su acción es más lenta que la observada con la aspirina.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES. A continuación se enumeran algunas de las reacciones adversas encontradas en los estudios clínicos a largo plazo sobre pacientes con osteoartritis. La incidencia de estas reacciones marcadamente menor para los pacientes que reciben tratamiento de corto plazo. Las reacciones adversas más frecuentes que se han observado son gastrointestinales, e incluyen náuseas, dispepsia, dolor y diarrea. Otras reacciones adversas observadas incluyen vértigos, mareos, rash cutáneos, cefalea, prolongación del tiempo de sangría y hemorragia gastrointestinal. Algunos estudios indican que

las reacciones gastrointestinales se producen en menor proporción que con la aspirina. Debido a los estudios sobre efectos adversos sobre el ojo, con agentes de este tipo, los pacientes con problemas en la visión deben recibir examen oftalmológico.

DOSIS Y ADMINISTRACION. Para el alivio del dolor leve a moderado, se recomienda para la mayoría de los pacientes una dosis inicial de 1.000 mg, seguido por 500 mg cada 12 horas, aunque algunos pacientes pueden requerir 500 mg cada 8 horas. No se recomienda el mantenimiento de dosis de más de 1.500 mg por día. Si se producen complicaciones gastrointestinales, se lo debe suministrar con comida o leche. No se han realizado ensayos clínicos controlados que establezcan la inocuidad y la eficacia del diflunisal en niños de menos de 12 años, mujeres embarazadas o madres que amamantan.

PREPARADOS ACEPTADOS

Dolobid. Merck, Sharp & Dohme

Se declara que cada comprimido contiene diflunisal, 250 mg o 500 mg. y excipientes.

IBUPROFEN, USP

Ácido () 2-(p-isobutilfenil) propiónico. $C_{13}H_{18}O_2$. PM. 206.28. El ibuprofén es un polvo blanco con un punto de fusión de $74.77^{\circ}C$ que es muy ligeramente soluble en agua (1 mg/ml) y fácilmente soluble en solventes orgánicos, como el etanol y la acetona.

ACCIONES E INDICACIONES. El ibuprofén es una droga anti-inflamatoria no esteroidea que posee actividad analgésica y antipirética. Está indicada para el alivio del dolor leve a moderado, incluyendo el provocado por extracciones dentarias. Dos estudios han consignado que el ibuprofén es más efectivo que la aspirina o el propoxifeno en el alivio del dolor producido por procedimientos quirúrgicos bucales. También está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea y de la osteoartritis.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES. Se dan a continuación las reacciones adversas observadas en los estudios a largo plazo sobre pacientes con artritis reumatoidea y osteoartritis. La incidencia de estas reacciones es marcadamente menor en los estudios del tratamiento del dolor a breve plazo. Las más frecuentes son gastrointestinales, e incluyen náuseas, dolor epigástrico y pirosis. Otras reacciones adversas observadas incluyen vértigo, prurito, mareos, prolongación del tiempo de sangría, edema, ambliopía tóxica reversible y hemorragia gastrointestinal. Algunos informes indican que las reacciones gastrointestinales se producen en menor medida que con la aspirina. Los pacientes que tienen visión borrosa, disminuida, o ambas cosas, y/o cambios en la visión del color, deben dejar de usar el ibuprofén y se les debe realizar un examen oftalmológico.

DOSIS Y ADMINISTRACION. Para el alivio del dolor leve a moderado, la dosis habitual para adultos es de 400 mg por vía bucal, cada 4 a 6 horas, de ser necesario. La dosis diaria total

no debe superar los 2.400 mg. Si se producen problemas gastrointestinales, se debe dar con la comida o con la leche. No hay ensayos clínicos controlados que establezcan la inocuidad y la eficacia del ibuprofén en niños, mujeres embarazadas o madres que amamantan.

PREPARADOS ACEPTADOS

Motrin - The Upjohn Co.

Se declara que cada comprimido contiene ibuprofén, 400 mg. y excipientes.

NAPROXENO, USP

Acetato de ()-6-metoxi-1-metil-2-naftaleno. $C_{14}H_{14}O_3$. PM. 230.26. El naproxeno es una sustancia cristalina inodora, blanca a blancuzca. Es liposoluble, prácticamente insoluble en agua bajo pH y libremente soluble en ella a mayor pH.

ACCIONES E INDICACIONES. El naproxeno es una droga antiinflamatoria no esteroidea que posee actividad analgésica y antipirética. Está indicada para el alivio del dolor leve a moderado, incluyendo el dolor provocado por cirugía bucal. También está indicado para el alivio de signos y síntomas de la inflamación musculoesquelética aguda o crónica y de los tejidos blandos.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES. Las reacciones adversas que se enumerarán se encuentran entre las detectadas en los estudios clínicos a largo plazo en pacientes con artritis

reumatoidea y osteoartritis. La incidencia de estas reacciones es marcadamente más baja en los estudios a corto plazo. Las más frecuentemente observadas son gastrointestinales e incluyen constipación, pirosis, dolor abdominal y náuseas. Otras reacciones adversas incluyen cefalea, mareos, prurito, vértigo, edema, disnea, prolongación del tiempo de sangría y hemorragia gastrointestinal. Algunos estudios indican que las reacciones gastrointestinales se producen en menor magnitud que con la aspirina. Debido al conocimiento de efectos adversos sobre el ojo con agentes de este tipo, los pacientes con modificaciones en la visión deben ser examinados oftalmológicamente.

DOSIS Y ADMINISTRACION. Para el alivio de un dolor leve a moderado, la dosis habitual para el adulto es de 500 mg por vía bucal, seguido por 250 mg cada 6 a 8 horas según se necesite. La dosis diaria total no debe superar los 1.250 mg. Si se producen complicaciones gastrointestinales, se lo debe dar con las comidas o con leche. No se han publicado estudios clínicos controlados que establezcan la inocuidad y la eficacia del naproxeno en niños, mujeres embarazadas o madres que amamantan.

1.2.5 Narcóticos

FOSFATO DE CODEINA, USP

Fosfato de metilmorfina. $C_{18}H_{21}NO_3PO_4 \cdot 1/2H_2O$. PM. 406.38. El fosfato de codeína es un sólido cristalino, libremente soluble en agua y por lo tanto es preferido al sulfato para uso hipodérmico.

CLORURO DE PROPOXIFENO, USP

Propionato de cloruro de 4-d-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol. $C_{22}H_{29}NO_2HCl$. PM. 375.94. El cloruro de propoxifeno es un polvo blanco, cristalino, inodoro, de sabor amargo. Es libremente soluble en agua, soluble en alcohol y en cloroformo y prácticamente insoluble en éter.

ACCIONES E INDICACIONES. El propoxifeno es un analgésico débil, con una potencia de entre un medio y un tercio de la de la codeína. Generalmente se ha hallado que una dosis de propoxifeno de 65 mg tiene un efecto analgésico superior que un tratamiento con placebo pero menos efectivo que la codeína, o la aspirina en sus dosis analgésicas habituales. Varios investigadores han sido incapaces de distinguir el efecto del propoxifeno del de un placebo. El propoxifeno está químicamente relacionado con la metadona y produce efectos similares aunque más leves. A menudo se lo administra con un analgésico no narcótico, para el tratamiento del dolor dental leve a moderado.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES. Se han visto dependencia psicológica y física con el cloruro de propoxifeno. Sin embargo, la dependencia parece ser sustancialmente menos intensa que la que se observa con la morfina y se dice que es cualitativamente similar a la de la codeína, aunque cuantitativamente menor. El cloruro de propoxifeno no debe recetarse en grandes cantidades, debido a su posibilidad de producir depresión respiratoria, que puede llevar al coma o a la muerte, por sobre

dosis. El vértigo, la confusión mental y las fasciculaciones musculares son también síntomas de sobredosis. Ha habido un número supuestamente grande de decesos con los que se ha asociado el propoxifeno. La mayoría de las muertes han involucrado el uso del propoxifeno en dosis múltiples y masivas y en combinaciones con alcohol y otras drogas, como depresores del sistema nervioso central. La droga no debe recetarse a pacientes que son proclives al suicidio o a la adicción. Debe prescribirse con precaución a los pacientes que toman tranquilizantes o anti-depresivos y a pacientes que toman alcohol en exceso.

Los efectos colaterales con dosis terapéuticas de cloruro de propoxifeno son leves. Se tiene conocimiento de vómitos, náuseas, rash cutáneos e ictericia como efectos colaterales. Pueden emplearse antagonistas narcóticos para tratar la depresión respiratoria grave por sobredosis.

Se han presentado síntomas de abstinencia en neonatos después del uso materno de cloruro de propoxifeno durante el embarazo. Los odontólogos y los médicos deben tomar conciencia de este peligro.

DOSIS Y ADMINISTRACION. La dosis habitual, bucal, para el adulto, es de 65 mg de cloruro de propoxifeno, administrado 3 a 4 veces por día.

PREPARADOS ACEPTADOS

Darvon. Cápsulas. 32 mg. 65 mg - Eli Lilly & Co.

Se declara que cada cápsula contiene cloruro de propoxifeno y excipientes.

Combinaciones

ASPIRINA MAS ACETAMINOFEN

PREPARADOS ACEPTADOS

Trigesic. Comprimidos - E.R. Squibb & Sons. Inc.

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén, 125 mg; aspirina, 230 mg; cafeína, 30 mg.

Vanquish. Comprimidos. 8,25 granos. - Glenbrook Laboratories, División of Sterling Drug. Inc.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 227 mg; acetaminofén, 194 mg; cafeína, 33 mg; gel de hidróxido de aluminio desecado, 25 mg e hidróxido de magnesio, 50 mg.

COMBINACIONES CON CODEINA

PREPARADOS ACEPTADOS

Nota. Los siguientes preparados están sujetos al Acta de Sustancias Bajo control y están rotulados con el símbolo a menos que se los marque de otra forma.

Aspirina

Ascriptin con Codeína No. 2 - William R. Rorer, Inc.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 325 mg; hidróxido de magnesio y aluminio, 150 mg; fosfato de codeína, 16,2 mg. con excipientes y aromatizantes.

Ascriptin con Codeína No. 3 - William H. Rorer. Inc.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 325 mg; hidróxido de magnesio y aluminio, 150 mg; fosfato de codeína, 32,4 mg. con excipientes y aromatizantes.

Empirin con Fosfato de Codeína. 15 mg. No. 2 - Burroughs Wellcome Co.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 325 mg; fosfato de codeína, 15 mg. y excipientes.

Empirin con Fosfato de Codeína, 30 mg. No. 3- Burroughs Wellcome Co.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 325 mg; fosfato de codeína, 30 mg. y excipientes.

Empirin con Fosfato de Codeína. 60 mg. No. 4 - Burroughs Wellcome Co.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 325 mg; fosfato de codeína, 60 mg. y excipientes.

ACETAMINOFEN

Empracer con Fosfato de Codeína, 30 mg. No. 3 - Burroughs Wellcome Co.

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén, 300 mg; fosfato de codeína, 30 mg. y excipientes.

Empracer con Fosfato de Codeína, 60 mg. No. 4 - Burroughs Wellcome Co.

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén 300 mg; fosfato de codeína, 60 mg. y excipientes.

Phenaphen con Codeína No. 2 - A.H. Robins Co.

Se declara que cada cápsula contiene acetaminofén, 325 mg; fosfato de codeína, 15 mg. con excipientes.

Phenaphen con Codeína No. 3 - A.H. Robins Co.

Se declara que cada cápsula contiene acetaminofén, 325 mg; fosfato de codeína, 30 mg. con excipientes.

Phenaphen con Codeína No. 4 - A.H. Robins Co.

Se declara que cada cápsula contiene acetaminofén, 325 mg; fosfato de codeína, 60 mg. con excipientes.

Phenaphen 650 con Codeína.- A.H. Robins Co.

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén, 650 mg; fosfato de codeína, 30 mg. con excipientes.

Tylenol con Codeína. Elixir - Mc Neil Pharmaceutical.

Se declara que cada 5 ml de solución contiene acetaminofén, 120 mg; fosfato de codeína, 12 mg (7% de alcohol), y excipientes.

Tylenol con Codeína Comprimidos, 1/8 de grano No. 1 - McNeil Pharmaceutical.

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén. 300 mg; fosfato de codeína, 7,5 mg. y excipientes.

Tylenol con Codeína Comprimidos, 1/4 de grano No. 2 - McNeil Pharmaceutical

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén, 300 mg; fosfato de codeína, 15 mg. y excipientes.

Tylenol con Codeína Comprimidos, 1/2 grano No. 3 - McNeil Pharmaceutical.

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén, 300 mg; fosfato de codeína, 30 mg. y excipientes.

Tylenol con Codeína Comprimidos. 1 grano No. 4 - McNeil Pharmaceutical.

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén, 300 mg; fosfato de codeína, 60 mg. y excipientes.

ASPIRINA MAS FENACETINA

A.M.F. con Fosfato de Codeína. 15 mg. No. 2 - Burroughs Wellcome Co.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 227 mg; fenacetina, 162 mg; cafeína, 32 mg; fosfato de codeína, 15 mg. y excipientes.

A.M.F. con Fosfato de Codeína, 30 mg. No. 3 - Burroughs Wellcome Co.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 227 mg; fenacetina, 162 mg; cafeína, 32 mg; fosfato de codeína, 30 mg; y excipientes.

A.M.F. con Fosfato de Codeína, 60 mg. No. 4 - Burroughs Wellcome Co.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 227 mg; fenacetina, 162 mg; cafeína, 32 mg; fosfato de codeína, 60 mg. y excipientes.

1.2.6 Combinaciones de Analgésicos leves con barbituricos, relajantes musculares, agentes ansiolíticos o antihistamínicos

PREPARADOS ACEPTADOS

Nota. Aquellos preparados que están sujetos al Acta de Sustancias Bajo Control son precedidos por el símbolo adecuado que designa el grupo al que pertenece tal producto.

Fiorinal Cápsulas - Sandoz Pharmaceuticals.

Se declara que cada comprimido contiene butalbital, 50 mg; cafeína, 40 mg; aspirina, 200 mg; fenacetina, 130 mg.

Fiorinal con Codeína, Cápsulas. No. 1 - Sandoz Pharmaceuticals.

Se declara que cada comprimido contiene fosfato de codeína, 7,5 mg (*1/8 de grano); butalbital, 50 mg; cafeína, 40 mg; aspirina, 200 mg; fenacetina, 130 mg.

Fiorinal con Codeína Cápsulas, No. 2 - Sandoz Pharmaceuticals.

Se declara que cada comprimido contiene fosfato de codeína, 15 mg (1/4 de grano); butalbital, 50 mg; cafeína, 40 mg; aspirina, 200 mg; fenacetina, 130 mg.

Fiorinal con Codeína Cápsulas, No. 3 - Sandoz Pharmaceuticals.

Se declara que cada comprimido contiene fosfato de codeína, 30 mg (1/2 grano); butalbital, 50 mg; cafeína, 40 mg; aspirina, 200 mg; fenacetina, 130 mg.

Norgesic Forte Comprimidos - Riker Laboratories, Inc.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 770 mg; cafeína 60 mg; citrato de orfenadrina, 50 mg. con excipientes.

Norgesic Comprimidos - Riker Laboratories, Inc.

Se declara que cada comprimido contiene aspirina, 385 mg; cafeína, 30 mg; y citrato de orfenadrina, 25 mg. con excipientes.

Percogesic Comprimidos - Endo Laboratories, Inc.

Se declara que cada comprimido contiene acetaminofén, 325 mg (APAP); citrato de fenitiloxamina, 30 mg.

Synalgos - Ives Laboratories, Inc.

Se declara que cada cápsula contiene aspirina, 356,4 mg; cafeína, 30 mg. y cloruro de prometazina, 6.25 mg.

Synalgos DC - Ives Laboratories, Inc.

Se declara que cada cápsula contiene aspirina, 356,4 mg; cafeína, 30 mg; bitartrato de dihidrocodeína, 16 mg. y cloruro de prometacina, 6,25 mg.

1.2.7 Preparados Analgésicos Fuertes

Narcóticos

SULFATO DE MORFINA, USP

Sulfato de morfina ($C_{17}H_{19}NO_3$)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O. PM. 758.83.

El sulfato de morfina se presenta como un sólido cristalino soluble en agua (1:16), pero sólo ligeramente soluble en alcohol (1:570). Las soluciones de las sales de morfina son incompatibles con los alcalis, el ácido tánico, los yoduros y otros precipitantes de alcaloides.

ACCIONES E INDICACIONES. Las sales de morfina se emplean en forma limitada en cirugía dental, para disminuir el dolor, promover el sueño y facilitar la anestesia. La morfina es particularmente útil para el dolor persistente. En dosis seguras, lo que hace es embotar más que abolir la sensibilidad. No disminuye la sensación táctil de manera significativa.

Las acciones sistémicas de la morfina dependen notablemente de las dosis utilizadas. Las dosis terapéuticas pequeñas producen alivio del dolor; las dosis algo mayores, además de la analgesia, provocan una depresión cerebral definida, que lleva a un sueño más o menos profundo y prolongado. Cuando se administra a un paciente que está con dolor, la analgesia producida por 5 o 10 mg de morfina se acompaña a menudo de euforia. Invariablemente se produce una depresión del sistema nervioso central, provocando una reducción de la actividad mental y somnolencia o

sueño. Las dosis de 15 a 20 mg traen como resultado sueño profundo y depresión respiratoria.

CONTRAINDICACIONES. - La morfina no debe utilizarse en personas de temperamento neurótico o histérico a menos que sea absolutamente necesario.

No se la debe emplear cuando se sospecha la existencia de daño cerebral, que muchas veces se produce con las fracturas faciales, ya que puede provocar una elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo o una hipotensión grave. No se debe recetar morfina a los pacientes ambulatorios. No se debe administrar a los pacientes que han sido tratados, por su hipertensión, con un inhibidor de las monoaminooxidasas, tal como el cloruro de pargilina (Eutony), dentro de las 2 semanas previas, dado que se cree que estos inhibidores enzimáticos pueden prolongar e intensificar la acción depresora de la morfina.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES. La morfina puede producir náuseas y vómitos; durante la recuperación común también la constipación. Las dosis letales no actúan por efectos cardíacos, sino más bien por insuficiencia respiratoria. La adicción a la morfina se establece rápidamente. Por lo tanto, se la debe utilizar con precaución, preferentemente cuando no puede obtenerse alivio satisfactorio con otras drogas.

DOSIS Y ADMINISTRACION. La dosis habitual para adultos administrada por vía hipodérmica es de 5 a 10 mg (1/12 a 1/6 de grano). No debe repetirse a intervalos de menos de 3 horas.

CLORURO DE OXICODONA

Cloruro de 7,8 -dihidro- 14-hidroxicodeinona. $C_{18}H_{21}O_4HCl$.
PM. 351,84. El cloruro de oxicodona se presenta como un sólido blanco cristalino que es libremente soluble en agua (1:6) y escasamente soluble en alcohol (1:60).

ACCIONES E INDICACIONES.- El cloruro de oxicodona, en combinación con la aspirina, la fenacetina y la cafeína, se emplean en odontología para el alivio del dolor en aquellos casos en los que se desea una acción más fuerte que la obtenida con los salicilatos. Su efecto analgésico parece ser similar al de la codeína, pero puede ser de duración más prolongada. Su capacidad de formar hábito es probablemente algo menor que el de la morfina, pero mayor que el de la codeína.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES. Los preparados de cloruro de oxicodona, deben utilizarse con precaución, en pacientes que se sabe que tienen idiosincrasias a cualquiera de sus componentes. Generalmente, los preparados son bien tolerados, pero pueden producir ocasionalmente náuseas, mareos, emesis o constipación.

DOSIS Y ADMINISTRACION. La dosis habitual para adultos es de un comprimido con aproximadamente el equivalente de 4.75 mg de cloruro de oxicodona, 224 mg de aspirina, 160 mg de fenacetina y 32 mg de cafeína. Se lo puede administrar 1 hora antes de la intervención y una cantidad similar cada 6 horas de ahí en más, según se requiera. Para niños de más de 12 años puede

administrarse el equivalente a 2,35 mg de cloruro de oxicodona, 224 mg de aspirina, 160 mg de fenacetina y 32 mg de cafeína en el preoperatorio, y la mitad de esa dosis cada 6 horas en el posoperatorio, según se requiera. Para niños de 6 a 12 años de edad, se ha sugerido la mitad de la dosis de los mayores de 12 años.

CLORURO DE METADONA, USP

Cloruro de 6-dimetilamino-4, 4-difenil-3-heptanona. $C_{21}H_{27}NO$. CHI. PM. 345.92. El cloruro de metadona se presenta como un sólido cristalino que es libremente soluble en agua y en alcohol.

ACCIONES E INDICACIONES.— El cloruro de metadona es una droga analgésica fuerte. Su efectividad para el alivio del dolor es por lo menos igual a la de la morfina, o probablemente mayor que ella. Es bien absorbida por vía bucal. Sin embargo, a diferencia de la morfina, la metadona produce poco efecto sedante o hipnótico en dosis terapéuticas, y cuando se la usa como premedicación para anestesia general generalmente debe complementársela con algún barbitúrico para disminuir la aprensión.

El cloruro de metadona puede ser utilizado en odontología para el alivio del dolor, siempre que esté indicado un agente de la potencia de la morfina; debido a que los efectos colaterales son menos pronunciados, puede preferirse sobre la morfina. La metadona es terapéuticamente ineficaz para la disminución de la aprensión y debe emplearse principalmente por sus propiedades analgésicas.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES.- Rara vez se experimenta euforia con la metadona, y aunque puede producirse adicción después de su uso regular, su potencial en este aspecto es significativamente menor que el de la morfina. En dosis analgésicas, la depresión respiratoria es por lo general menos marcada que con la morfina. Se observan otros efectos colaterales como náuseas, constipación, miosis, mareos y sequedad de boca.

DOSIS Y ADMINISTRACION. La dosis bucal para adultos es de 2.5 mg para el dolor moderado y de 5 a 10 mg para el dolor intenso. La administración no debe repetirse a intervalos de menos de 4 horas. Puede administrarse por vía bucal o por inyección subcutánea o intramuscular. La droga es irritante localmente, y las dosis inyectadas no deben superar los 10 mg en el mismo sitio. No se debe dar más de 5 mg al paciente ambulatorio.

1.2.8 Antagonistas de Narcóticos

COLORURO DE NALOXONA, USP

Cloruro de N-Alinoroximorfona. $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$. PM. 363.83. El cloruro de naloxona se presenta como un sólido cristalino, inodoro y ligeramente blancuzco soluble en agua y en alcohol, e insoluble en éter.

ACCIONES E INDICACIONES. El cloruro de naloxona es un antídoto empleado para el tratamiento de la depresión, incluida la

depresión respiratoria, provocada por el envenenamiento a la sobredosis de agentes narcóticos, naturales o sintéticos como la morfina, la codeína, la metadona, la meperidina y otros analgésicos narcóticos. La actividad importante de esta droga es la de ser un antagonista narcótico, sin actividad narcótica, como sucede con la nalorfin, y además puede revertir la depresión producida por la pentazocina.

La naloxona resulta especialmente útil en pacientes externos, en los que se emplean narcóticos como parte de la anestesia. Se ha hallado que la naloxona antagoniza la sedación inducida por narcóticos y restaura rápidamente el nivel normal del estado de alerta, lo que permite dar de alta rápidamente a los pacientes ambulatorios sometidos a cirugía bucal.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES..- Debe tenerse cuidado con la administración de naloxona a los pacientes que se sabe o se sospecha que son adictos o narcóticos, ya que su uso en tales circunstancias pueden precipitar los síntomas de abstinencia. Está contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga. En raros casos se han visto náuseas y vómitos, en pacientes posoperatorios, que recibieron dosis mayores que aquellas habitualmente recomendadas.

DOSIS Y ADMINISTRACION. La naloxona puede ser administrada por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea. La dosis inicial, habitual, para adultos es de 0,4 mg. Esta dosis puede repetirse a intervalos de 2 a 3 minutos. Si no se produce una respuesta significativa al cabo de 2 o 3 dosis, es probable que el

estado depresivo sea causado por drogas no narcóticas o por algún proceso patológico.

PREPARADOS ACEPTADOS

Narcan Inyectable - Endo, Inc.

Se declara que cada ml contiene cloruro de naloxona, 0,4 mg; cloruro de sodio, 8,6 mg; metil y propilparabenos (relación 9;1), 2 mg en agua para inyección. El pH se ajusta con ácido clorhídrico. Se comercializa en una concentración de 0,4 mg/ml. y se presenta en ampollas de 1 ml en cajas de 10 y 100; y se comercializa también en concentraciones de 0,02 mg/ml, y se presenta en ampollas de 2 ml en cajas de 10 y 100.

TARTRATO DE LEVALORFAN, USP

Tartrato de 1-N-alil-3-hidroxiomorfinano. $C_{19}H_{25}NO \cdot C_4H_6O_6$.
PM. 433,50. El tartrato de levalorfán se presenta como un polvo cristalino blanco, o prácticamente blanco, inodoro. Es insoluble en agua, poco soluble en alcohol e insoluble en éter y en cloroformo.

ACCIONES E INDICACIONES.- El levalorfán es un antagonista de narcóticos, útil como antídoto específico para la depresión respiratoria provocada por narcóticos. El levalorfán actúa dentro del minuto después de su inyección intravenosa, y parece aumentar la frecuencia y la profundidad de la respiración. Sus efectos duran de 2 a 5 horas.

REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES.- El levalorfan no es un antídoto efectivo para la depresión respiratoria debida a barbitúricos, anestésicos, otros agentes no narcóticos u otras causas patológicas. Si se lo emplea en ausencia de narcóticos, el levalorfan puede causar depresión respiratoria.

Cuando se usa en un paciente que es adicto a narcóticos, el levalorfan puede precipitar los síntomas de abstinencia.

Debe disponerse de respiración artificial con oxígeno y otras medidas de apoyo, cuando se hace el tratamiento con levalorfan.

DOSIS Y ADMINISTRACION. La dosis intravenosa recomendada para revertir la depresión respiratoria, inducida por narcóticos, es de 1 mg en adultos, que puede ser seguida por una o dos dosis adicionales de 0,5 mg, a intervalos de 10 a 15 minutos. Para el tratamiento de la depresión respiratoria en niños, debe emplearse inicialmente una dosis de 0,02 mg/kg de peso corporal. Si esta dosis fuera insuficiente, se repite un tercio a la mitad de la dosis inicial, a intervalos de 10 minutos, entre una y tres veces. La dosis total de levalorfan no debe superar los 3 mg en niños o adultos.



II - ANTIBIOTICOS

2.1 MECANISMOS DE ACCION DE LOS MEDICAMENTOS ANTI-MICROBIANOS USADOS CLINICAMENTE

El agente antimicrobiano ideal exhibirá toxicidad selectiva; es decir, interferirá a concentraciones toleradas por el huésped con algunos procesos metabólicos o de síntesis que sólo existen en el organismo infectante y no en las células del huésped. En la actualidad, el concepto de verdadera toxicidad selectiva, se aplica a las penicilinas y cefalosporinas, que actúan sólo contra las bacterias. Sin embargo, muchos otros antimicrobianos exhiben suficiente toxicidad selectiva para que sean eficaces agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la enfermedad infecciosa.

A niveles celular y subcelular, la mayor parte de los agentes antimicrobianos funcionan en alguna de estas 4 formas.

1. Inhibición de la síntesis de la pared celular.
2. Alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular.
3. Inhibición de la síntesis proteica (por ejemplo, inhibición de la traducción y transcripción del material genético).
4. Inhibición de la síntesis del ácido nucleico.

2.1.1 Acción antimicrobiana por inhibición de las síntesis de la pared celular

En contraste con las células animales, las bacterias poseen una cubierta exterior rígida, la pared celular. Mantiene la forma de los microorganismos "encoserta" a la célula bacteriana, la cual posee una presión osmótica interna desusualmente alta. La presión interna es de 3-5 veces mayor en las bacterias grampositivas que en las gramnegativas. La lesión de la pared celular (por ejemplo, con lisosoma o la inhibición de su formación puede llevar a la lisis de la célula, En un medio hipertónico (por ejemplo, de sacarosa a 20%) la formación de la pared celular dañada conduce a la aparición de "protoplastos" bacterianos esféricos limitados por la fragil membrana citoplásmica. Si tales "protoplastas" se colocan en un medio de tonicidad ordinaria, ellos pueden explotar.

La pared celular contiene un polímero mucopeptídico complejo ("mureína", "peptidoglucano") químicamente distinto, que consiste de polisacáridos y un polipéptido muy entrelazado. Los polisacáridos regularmente contienen los aminoazúcares N-acetilglucosamina y ácido acetilmurámico. Este último sólo se encuentra en las bacterias.

Todas las penicilinas y todas las cefalosporinas son inhibidoras específicas de la síntesis de pared celular bacteriana mediante la inhibición del enlace cruzado terminal de los glucopéptidos lineales, o sea la reacción de transpeptidación. Las penicilinas y las cefalosporinas inhiben la actividad de las "transpeptidasas".

Las bajas concentraciones de estos medicamentos (que inhiben primordialmente a la glucosidasa), impiden la formación de las paredes divisorias transversales en las bacterias y dan por resultado la formación de formas caprichosas, grandemente alargadas y filiformes. Concentraciones mayores, las cuales inhiben la actividad de la endopeptidasa, detienen completamente la formación de la pared celular. Como resultado de esto, las células se pueden lisar (ayudadas por las enzimas líticas de la pared celular) o, si el medio circundante es hipertónico (por ejemplo, sacarosa a 20% cambian a protoplastos. En las células inhibidas por la penicilina, se acumulan nucleótidos que son precursores de la pared celular. Sin embargo, la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos continúa durante algún tiempo.

La diferencia en sensibilidad de las bacterias grampositivas y negativas a diversas penicilinas y cefalosporinas depende, probablemente, de las diferencias estructurales en sus paredes celulares (por ejemplo, cantidad de peptidoglucano, presencia de lípidos, naturaleza de los enlaces cruzados, actividad de las enzimas autolíticas) las cuales determinan la penetración, la combinación y la actividad de estos medicamentos.

La sensibilidad a las penicilinas está determinada, en parte, por la producción de enzimas destructoras de la penicilina (B-lactamasas) por el microorganismo.

Otro tipo de resistencia a la penicilina es independiente de la producción de B-lactamasa (penicilinasas). Es debido a una baja "afi-

alidad de enlace" de los receptores por la penicilina que están localizados sobre la membrana citoplásmica. Las características estructurales de la membrana deberían determinar esta baja afinidad de enlace.

2.1.2 Acción antimicrobiana por inhibición de las funciones de la membrana celular

El citoplasma de todas las células vivas está circunscrito por la membrana citoplásmica, la cual sirve como una barrera de permeabilidad controlando así la composición interna de la célula. Si se rompe la integridad funcional de la membrana citoplásmica.

Los ejemplos sobresalientes de este mecanismo son las polimixinas que actúan sobre las bacterias gramnegativas (las polimixinas actúan selectivamente sobre las membranas ricas en fosfatidiletinolamina y actúan como detergentes. Sin embargo, las polimixinas son inactivas contra los hongos y los polienos son inactivos como las bacterias. Esto se debe a que en la membrana celular de los hongos se encuentran esteroides y faltan en la membrana celular de las bacterias.

2.1.3 Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de proteínas

Se ha establecido que el cloramfenicol, las tetraciclinas, los aminoglucósidos, las entromicinas y las lincomicinas pueden inhibir la síntesis de proteínas en las bacterias.

Las bacterias tienen ribosomas de 70S en tanto que las células de mamífero poseen ribosomas de 80S. Las subunidades de cada tipo de ribosoma y sus especificidades funcionales son suficientemente diferentes para explicar por qué los medicamentos antimicrobianos pueden inhibir la síntesis de proteínas en los ribosomas bacterianos sin ejercer un efecto importante sobre los ribosomas de mamíferos.

2.1.4 Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Los medicamentos como las actinomicinas son inhibidores efectivos de la síntesis del DNA. En realidad, ellos forman complejos con el DNA combinándose con los residuos de desoxiguanosina. El complejo DNA-actinomicina inhibe a la RNA-polimerasa dependiente del DNA y bloquea la formación de RNAm. La actinomicina también inhibe la autoduplicación de los virus de DNA.

La mitomicina da por resultado el enlace cruzado firme de las tiras complementarias del DNA y en consecuencia, bloquea la síntesis de DNA. Ambas actinomicinas y la mitomicina inhiben a las células bacterianas así como a los animales y no son suficientemente selectivas para ser empleadas en la quimioterapia antibacteriana. La rifampicina inhibe el crecimiento bacteriano uniéndose fuertemente a la RNA-polimerasa dependiente del DNA de las bacterias. Así, inhibe la síntesis del RNA bacteriano. El mecanismo de acción de la rifampicina sobre los virus es diferente y no bien comprendido. Bloquea una etapa ulterior en el ensamble de poxvirus.

Las pirimidinas halogenadas, por ejemplo, la IUDR (5-yodo-2'-deoxiuridina, idoxuridina, IDU) puede bloquear la síntesis del DNA funcionalmente intacto e interferir así con la autoduplicación de los virus DNA infectantes. La IUDR puede interferir con la incorporación de la timidina al DNA viral, y la IUDR misma puede ser incorporada formando DNA no funcional. Aunque la administración generalizada de IUDR es raramente factible debido a la gran toxicidad, la aplicación de IUDR a las células productoras de virus de DNA (especialmente en la queratitis por herpes simple) puede dar por resultado la supresión significativa de la autoduplicación in vivo. Otros inhibidores de la autoduplicación del DNA por ejemplo, adeninarabinósido, son empleados en la quimioterapia antiviral.

El ácido nalidíxico (NegGram), usado principalmente como anti-séptico urinario, es un potente inhibidor de la síntesis del DNA. Sin embargo, no se sabe si su acción antibacteriana depende de este efecto.

Para muchos microorganismos, el ácido p-aminobenzoico (PABA) constituye un metabolito esencial. Lo emplean como un precursor en la síntesis del ácido fólico el cual sirve como una etapa importante en la síntesis de los ácidos nucleicos. El modo específico de acción del PABA implica probablemente una condensación de una pteridina con el PABA dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) para producir ácido dihidropterico, el cual posteriormente es convertido a ácido fólico. Las sulfonamidas son análogos estructurales del PABA.

Las sulfonamidas pueden penetrar al interior de la reacción en lugar del PABA compitiendo por el centro activo de la enzima. Como resultante, se forman análogos no funcionales del ácido fólico, previniendo un desarrollo adicional de la célula bacteriana. La acción inhibitoria de las sulfonamidas sobre el desarrollo bacteriano puede contrarrestarse por el exceso de PABA en el medio (inhibición competitiva). Las células animales no pueden sintetizar ácido fólico y deben depender de fuentes exógenas. Algunas bacterias, como las células animales no son inhibidas por las sulfonamidas. Sin embargo, muchas otras bacterias sintetizan el ácido fólico como ya se mencionó anteriormente y, por lo tanto, son susceptibles a su acción por las sulfonamidas.

Los bacilos tuberculosos no son inhibidos notoriamente por las sulfonamidas pero su desarrollo es inhibido por el PAS (ácido p-aminosalicílico). En forma opuesta, la mayoría de las bacterias susceptibles a las sulfonamidas son resistentes al PAS. Esto sugiere que el sitio receptor para el PABA difiere en diferentes tipos de organismos.

El trimetoprim (3,4,5-trimetoxibencil pirimidina) inhibe a la dihidrofolatorreductasa de las bacterias diez mil veces más eficientemente en las bacterias que en las células de los mamíferos. Esta enzima reduce el ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, el cual es una etapa en la secuencia que conduce a la síntesis de las purinas y finalmente del DNA. Las sulfonamidas y el trimetoprim producen bloqueo secuencial en la sucesión, resultando una intensificación notoria de la actividad. Dicha sulfonamida

(5 partes de ella) (1 parte) de trimetoprim (cotrimoxazol) ha sido empleada en infecciones del sistema urinario, fiebres enterales y en muchas otras infecciones por parásitos y bacterias (paludismo, neumonia por pneumocystis carinii).

La pirimetamina (Daraprim) inhibe también la dihidrofolatorreductasa, pero es más activa contra la enzima de las células en los mamíferos y, por lo tanto, es más tóxica que el trimetoprim. La pirimetamina más las sulfonamidas es el tratamiento actual de elección en la toxoplasmosis y en algunas infecciones por protozoarios.

2.1.5 Resistencia a los medicamentos antimicrobianos

Existen muchos mecanismos diferentes por los cuales los microorganismos podrían exhibir resistencia a los medicamentos. Los siguientes están bastante bien respaldados por la evidencia:

1. Los microorganismos producen enzimas que destruyen el medicamento activo. Ejemplos: Los estafilococos resistentes a la penicilina G producen una beta-lactamasa que destruye al medicamento. Otras beta-lactamasas son producidas por bacilos gramnegativos. Las bacterias gramnegativas resistentes a los aminoglucósidos (por virtud de un plasmidio) producen enzimas adenilantes, fosforilantes o acetilantes que destruyen al medicamento. Las bacterias gramnegativas pueden ser resistentes al cloramfenicol si producen una cloramfenicolacetiltransferasa.

2. Los microorganismos cambian su permeabilidad al medicamento. Ejemplos: Las tetraciclinas se acumulan en las bacterias sensibles a ellas, pero no en las resistentes. La resistencia a las polimixinas está probablemente asociada a un cambio de permeabilidad a los medicamentos. Los estreptococos tienen una barrera natural contra la permeabilidad a los aminoglucósidos. Esto puede ser superado en parte por la presencia simultánea de un medicamento con actividad sobre la pared celular; por ejemplo, una penicilina. La resistencia a la amikacina y a algunos aminoglucósidos puede depender de la falta de permeabilidad a los medicamentos, al parecer producto de un suceso mutativo.

3. Los microorganismos desarrollan un blanco estructural alterado para el medicamento (véase también (5)). Ejemplos: La resistencia cromosómica a los aminoglucósidos está asociada con la pérdida (o alteración) de una proteína específica en la subunidad de 30S del ribosoma bacteriano que sirve como un sitio de unión en los organismos sensibles. Los microorganismos resistentes a la eritromicina tienen una proteína alterada en la subunidad de 50S del ribosoma bacteriano, resultando en la metilación de un RNA ribosómico 23S.

4. Los microorganismos elaboran una vía metabólica alterada que alude la reacción inhibida por el medicamento. Ejemplo: Algunas bacterias resistentes a las sulfonamidas no requieren de PABA extracelular pero, como las células de mamí-

féros, pueden utilizar el ácido fólico preformado.

5. Los microorganismos elaboran una enzima alterada que aún puede llevar a cabo su función metabólica, pero es mucho menos afectada por el medicamento que la enzima del organismo sensible. Ejemplo: En algunas bacterias sensibles a las sulfonamidas la sintetasa del ácido tetrahydropterico tiene una afinidad mucho mayor para la sulfonamida que para el PABA. En las mutantes resistentes a las sulfonamidas se presenta el caso opuesto.

2.1.6 Origen de la resistencia a los medicamentos

El origen de la resistencia a los medicamentos puede ser genético o no genético.

- A. Origen no genético. La autoduplicación de las bacterias se requiere usualmente para la mayor parte de las acciones de los medicamentos antibacterianos. En consecuencia, los microorganismos que son metabólicamente inactivos y no se multiplican pueden ser fenotípicamente resistentes a los medicamentos. Sin embargo, sus descendientes son completamente sensibles. Ejemplo: Las microbacterias a menudo sobreviven en los tejidos durante muchos años después de la infección, sin embargo, están restringidos por las defensas del huésped y no se multiplican. Tales organismos "persistentes" resisten el tratamiento y no pueden ser erradicados por los medicamentos. No obstante, si ellos comienzan a multiplicarse (por ejemplo, después del tratamiento al paciente con corticosteroides) son completa-

mente sensibles a los mismos medicamentos.

Los microorganismos pueden perder la estructura específica que sirve de blanco para un medicamento por varias generaciones y así volverse resistentes. Ejemplo: Los organismos sensibles a la penicilina pueden cambiar a las formas L (protoplastos) durante la administración de penicilina. Careciendo de la mayor parte de la pared celular, ellos son resistentes a los medicamentos inhibitorios de la pared celular (penicilinas, cefalosporinas) y pueden permanecer así por varias generaciones como "persistentes". Cuando estos organismos regresan a sus formas bacterianas progenitoras reanudando la producción de la pared celular, ellos son de nuevo completamente sensibles a la penicilina.

B. Origen genético: La vasta mayoría de microbios resistentes a los medicamentos ha surgido como resultado de cambios genéticos y subsiguientes procesos de selección. Los cambios genéticos pueden ser cromosómicos o extracromosómicos.

Las bacterias contienen cromosomas hechos de una molécula de DNA circular de doble tira. Estos cromosomas están muy enrollados y plegados dentro de la célula para permitir la segregación ordenada en el interior de las células hijas. Los cromosomas bacterianos se autoduplican en forma semiconservadora y secuencialmente. En algunas bacterias, se sabe que la autoduplicación procede en ambas direcciones.

1. Resistencia cromosómica: Esta se desarrolla como resul-

tante de una mutación espontánea en un locus que controla la susceptibilidad a un antimicrobiano determinado. La presencia del medicamento antimicrobiano sirve como mecanismo selector que suprime los susceptibles y promueve el crecimiento de los mutantes resistentes a los medicamentos. La mutación espontánea ocurre con una frecuencia de 10^{-7} - 10^{-12} y, por lo tanto, es una causa rara de la aparición de resistencia clínica al medicamento dentro de un enfermo determinado. Los mutantes cromosómicos son muy comúnmente resistentes, en virtud de un cambio en un receptor estructural para un medicamento. Por lo tanto, la proteína P 10 sobre la subunidad 30S del ribosoma bacteriano sirve como un receptor para la inserción de la estreptomicina. La mutación en el gen que controla dicha proteína estructural resulta en la resistencia a la estreptomicina. Una región estrecha del cromosoma bacteriano contiene genes estructurales que cifran numerosos receptores de medicamentos, incluyendo aquellos para la eritromicina, tetraciclina, lincomicina, estreptomicina, kanamicina, etc.

2. Resistencia extracromosómica: Las bacterias contienen también elementos genéticos extracromosómicos llamados plasmidios o episomas. Los plasmidios son moléculas de DNA circular que tienen de 1-3% del peso del cromosoma bacteriano, pueden existir libres en el citoplasma bacteriano o pueden hallarse integrados en el interior del cromosoma bacteriano en ocasiones. Algunos plasmidios portan sus propios genes para la autoduplicación y la transferencia. Otros dependen de los genes de otros plasmidios.

Los factores R son una clase de plasmidios que portan genes para la resistencia contra uno y a menudo diversos antimicrobianos y metales pesados. Los genes de los plasmidios para la resistencia antimicrobiana controlan a menudo la formación de enzimas capaces de destruir los antimicrobianos. Por lo tanto, los plasmidios determinan la resistencia a las penicilinas y cefalosporinas portando genes para la formación de beta-lactamasas. Los plasmidios cifran enzimas que destruyen el cloramfenicol (acetiltransferasas) enzimas que acetilan, adenilan o fosforilan diversos aminoglucósidos; enzimas que determinan la permeabilidad de la cubierta celular a las tetraciclinas y otras.

El material genético y los plasmidios pueden ser transferidos de un microorganismo a otro por el mecanismo siguiente:

- a. **Transducción:** El DNA del plasmidio está guardado en un virus bacteriano y es transferido por el virus a otra bacteria de la misma especie. Ejemplo: El plasmidio que porta el gen para la producción de la beta-lactamasa puede ser transferido de un estafilococo resistente a la penicilina, a un estafilococo resistente a la penicilina, a un estafilococo susceptible si es transportado por un bacteriófago adecuado. Una transducción semejante ocurre en las salmonelas.
- b. **Transformación:** El DNA desnudo pasa de una célula de una especie a otra célula alterando su genotipo. Esto puede ocurrir espontáneamente o a través de su manipulación en el laboratorio (por ejemplo, en *Haemophilus influenzae*).

- c. Conjugación bacteriana: Una transferencia unilateral de material genético entre las bacterias de los mismos géneros o de diferentes ocurre durante la conjugación. Esta transferencia es mediada por un factor de fertilidad (F) que resulta en la extensión de los pelos sexuales del donador (F⁺) a la célula receptora. Los plasmidios o algún otro DNA es transferido a través de estos túbulos de proteína de la célula donadora a la receptora. Una serie de genes íntimamente eslabonados de terminando cada uno la resistencia a un medicamento pueden ser transferidos de una bacteria resistente a una susceptible. Dicho factor de transferencia de resistencia (FTR) es el método más común de diseminación de resistencia multimedicamentosa entre los diversos géneros de bacterias gramnegativas.
- d. Translocación o transposición: Un intercambio de secuencias cortas de DNA ocurre entre un plasmidio y otro, o entre un plasmidio y una porción del cromosoma bacteriano dentro de alguna célula bacteriana.

2.1.7 Resistencia cruzada

Los microorganismos resistentes a cierto medicamento pueden también ser resistentes a otros medicamentos que comparten un mecanismo de acción o de adherencia. Tales relaciones existen principalmente entre agentes que están íntimamente empareados desde el punto de vista químico por ejemplo, polimixina - B-colistina; eritromicina oleandomicina; neomicina-kanamicina), pero también pueden existir entre sustancias químicas no rela-

cionadas (eritromicina-lincomicina). En ciertas clases de medicamentos, el núcleo activo del agente químico es tan semejante entre tantos congéneres (por ejemplo, las tetraciclinas) que se puede estar la resistencia cruzada.

2.2 PENICILINAS

Las penicilinas comprenden un gran grupo de sustancias siendo algunas de ellas productos naturales de hongos y otros compuestos semisintéticos.

Elas comparten un núcleo químico común de acción Antibacteriano, el Acido aminopenicilínico, la inhibición de la síntesis del mureo péptido de la pared celular.

Elas se pueden agrupar según diferentes criterios por ejemplo, estabilidad en un pH, susceptibilidad a la hidrólisis enzimática, enlace con las proteínas, espectro de actividad, modo de producción.

En 1949 se disponía de cantidades limitadas de penicilina para uso clínico. Se obtuvieron varios productos de fermentación diferentes que se denominaron penicilinas F, G, K, X, O. De estos se comprobó que la penicilina G era la mejor y se discontinuó la manufactura de las otras.

Las dos principales limitaciones de la penicilina G eran su sensibilidad a la destrucción por la B Lactamasa y su relativa inactividad contra la mayor parte de las bacterias gramnegativas.

Una nueva clase de derivados del Acido Penicilínico, ha sido desarrollada recientemente. Estos son derivados del Acido Beta-amidinopenicilínico; no afectan las reacciones de transpeptidación, son más activas contra las bacterias gramnegativas que las grampositivas y pueden mostrar sinergismo con las penicilinas. Su papel no ha sido aún definido.

2.2.1 Actividad antimicrobiana

Todas las penicilinas tienen el mismo mecanismo de acción antibacteriana. Las penicilinas inhiben específicamente la síntesis de las paredes de las células bacterianas que contienen un "mucopéptido" complejo que consiste de polisacáridos y un polipéptido con muchos enlaces cruzados (peptidoglucano).

La penicilina puede inhibir la transpeptidación de enlace cruzado terminal de los glucopéptidos lineales, bloqueando la síntesis del complejo mucopéptido (peptidoglucano).

Con bajas concentraciones de penicilina se inhibe la formación de las paredes transversales de las bacterias en división y aparecen largos y caprichosos hilos bacterianos. Con mayores concentraciones, la formación de la pared celular es completamente bloqueada. Las células o se lisan o, si el medio es hipertónico, cambian a protoplastos o formas L (formas bacterianas frágiles que carecen de pared celular). En un medio isotónico, el impedimento en la formación de la pared celular conduce a la explosión de la célula, que da por resultado la muerte. Así, las penicilinas son principalmente bactericidas si tiene lugar la síntesis activa

del mucopéptido en el mismo tiempo de la exposición al medicamento. Las células metabólicamente inactivas en gran parte no son afectadas.

La mayor parte de las penicilinas son mucho más activas contra las bacterias grampositivas que contra las gramnegativas. Mientras que 0.002-1 g/ml de penicilina G es letal para la gran mayoría de las bacterias grampositivas susceptibles, se requieren concentraciones 10 - 100 veces mayores antes de que se afecten las gramnegativas. La diferencia en susceptibilidad entre las bacterias grampositivas y gramnegativas puede depender de las diferencias químicas en la composición de la pared celular, la cual determina la penetración y la combinación de los medicamentos o la resistencia a la ruptura. Sin embargo, hay excepciones. Por ejemplo, los gonococos gramnegativos son sensibles a la penicilina; y la ampicilina in vitro es virtualmente tan activa contra las bacterias gramnegativas como contra las grampositivas, aunque su actividad in vivo es más limitada.

La actividad de la penicilina G fue originalmente definida en unidades. La penicilina G sódica cristalina contiene aproximadamente 1,600 unidades/mg (1 unidad = 0,6 g; 1 millón de unidades de penicilina = 0.6 g). La mayoría de las penicilinas semisintéticas son prescritas en dosis expresadas en gramos solamente. Las diferentes penicilinas tienen diferentes actividades por microgramo contra los microorganismos sensibles. La penicilina G y la ampicilina son las más activas; la meticilina y las isoxazolil penicilinas son 5-50 veces menos activas que la penicilina G.

2.2.2 Resistencia

La resistencia a las penicilinas cae dentro de varias categorías distintas.

- A. Ciertas bacterias (por ejemplo, muchos estafilococos patógenos, *Bacillus subtilis*, organismos coliformes, algunos gonococos) producen una enzima inducible la B-lactamasa (penicilinas). El control genético de la formación de B-lactamasa radica en los plasmidios. Esta enzima destruye luego a la penicilina rompiendo el anillo B-lactámico. Aparte de producir la enzima, tales organismos pueden ser susceptibles a la penicilina. Así pues, son suprimidos por las penicilinas resistentes a la B-lactamasa, las cuales tienen un anillo B-lactámico protegido por partes de la cadena lateral R.-
- B. Ciertas bacterias (por ejemplo, los organismos coliformes) producen una enzima, la amidasa, que separa la cadena lateral R- del grupo amínico del ácido 6-aminopenicilánico. Esta hidrólisis destruye en gran parte la actividad biológica de las penicilinas.
- C. Otras bacterias pueden ser resistentes a la acción de las penicilinas, pero no destruyen al medicamento. La naturaleza de esta resistencia no se comprende. Parece que afecta la baja afinidad para la penicilina sobre la membrana citoplásmica. Las mutantes resistentes de este tipo surgen en muchas poblaciones bacterianas susceptibles a la penicilina, de una manera característica por pasos. Todas las mutantes en un paso dado son simi-

larmente resistentes y los pasos tienden a ser de muy pequeña magnitud. Estos caracteres explican la evolución excesivamente lenta de la resistencia a la penicilina en la naturaleza entre los organismos no productores de B-lactamasa.

D. Los organismos metabólicamente inactivos (que no sintetizan activamente mucopéptido) son fenotípicamente resistentes a las penicilinas, pero genotípicamente susceptibles por completo. Tales organismos pueden actuar como "persistentes" tanto in vitro como in vivo y no son muertos por las penicilinas. Los protoplastos o formas L pueden actuar como "persistentes" porque carecen de paredes celulares.

E. Los organismos resistentes a la meticilina o a una isoxazolilpenicilina tienden a ser resistentes a otras penicilinas y cefalosporinas también. La naturaleza de esta resistencia cruzada no se conoce; a menudo involucra sólo a una pequeña proporción de una población microbiana. Entre los estafilococos, la resistencia a la meticilina sucede en 10% de *S. albus* y en 1-40% de *S. aureus* en diferentes países.

2.2.3 Usos clínicos

Las penicilinas son, con mucho, los antibióticos más efectivos y los más extensamente usados. Todas las penicilinas bucales deben dar alejadas de las comidas (1 hora antes o 1-2 horas después) para reducir su combinación y la inactivación por el ácido. La oxacilina se une fuertemente a los alimentos (esto es, se combina con las proteínas), la dicloxacilina un poco menos. Los

valores sanguíneos de todas las penicilinas se pueden elevar con la administración simultánea de 0.5 g de probenecid cada 6 horas por vía bucal (10 mg/kg/cada 6 horas), que altera la secreción de los túbulos.

A. La penicilina G es el medicamento de elección para las infecciones causadas por neumococos, estreptococos, meningococos, estafilococos que no producen B-lactamasa y gonococos. *Treponema pallidum* y muchas otras espiroquetas, *Bacillus anthracis* y otros bacilos grampositivos, clostridia, *Listeria* y bacteroides (excepto *B. fragilis*). La mayor parte de estas infecciones responden a dosis diarias de penicilina G de 0.6-5 millones de unidades (0.36-3 g). La inyección intramuscular intermitente es el método usual de administración. Cantidades mucho mayores (6-120 g diarios) se pueden dar por inyección durante un período de 20 minutos cada 4-6 horas a una infusión intravenosa. Tal procedimiento es útil en infecciones graves o complicadas debidas a estos microorganismos. La administración bucal de penicilina V está indicada únicamente en las infecciones menores por ejemplo, del sistema respiratorio o de sus estructuras asociadas, especialmente en niños (faringitis, otitis, sinusitis) - a una dosis diaria de 1-4 g. La administración bucal esta sujeta a tantas variables que no se debe confiar en ella cuando los pacientes están gravemente enfermos. Muchos gonococos no productores de B-lactamasa han desarrollado resistencia parcial a la penicilina, requiriendo de 1-3 unidades/ml para inhibirse. El tratamiento de la gonorrea requiere ahora de penicilina procaína a la dosis de - 4.8 millones de unidades de una sola vez, con probenecida, 1 g por vía bucal. En la prostatitis, artitris, salpingitis u otras lesiones gonocócicas cerradas, 10 millones de unidades se deben

dar diariamente durante 4-14 días, combinadas con desague cuando sea necesario.

Cuando los gonococos productores de B-lactamasa se hallan presentes, deben usarse medicamentos alternos por ejemplo, espectinomina o tetraciclina.

La penicilina G es inhibitoria para los enterococos (*Streptococcus faecalis*), pero la administración simultánea de un aminoglucósido es necesaria, a menudo, para efectos bactericidas, por ejemplo, en la endocarditis estercócica. En la actinomicosis, la penicilina G se combina a veces con las sulfonamidas. En las infecciones de las vías urinarias, grandes dosis de penicilina G (por ejemplo, 1-10 millones de unidades IM) pueden dar niveles suficientemente altos en la orina para inhibir bacterias coliformes gramnegativas relativamente resistente y, en particular, *Proteus mirabilis*. Sin embargo, es verosímil que esta forma de tratamiento fracase en presencia de grandes números de bacterias que estén produciendo grandes cantidades de B-lactamasa.

B. La penicilina G benzatínica es una sal de muy baja solubilidad, en el agua para inyección intramuscular que produce niveles bajos, pero prolongados, del medicamento. Una sola inyección IM de 1.2 millones de unidades es satisfactoria para el tratamiento de la faringitis por estreptococo B-hemolítico. Una inyección semejante aplicada por vía intramuscular una vez cada 3-4 semanas provee profilaxis satisfactoria contra la reinfección por estreptococo B-hemolítico. La penicilina G benzatínica (2.4 millones de unidades IM una vez a la semana, por 3 ó 4 semanas) también es útil -

para el tratamiento de la sífilis. Este medicamento nunca se debe dar por vía bucal.

C. La ampicilina se puede dar bucalmente, en dosis repartidas, 3-6 g diarios, para tratar las infecciones de las vías urinarias por organismos coliformes gramnegativos o infecciones bacterianas secundarias del sistema respiratorio. Una dosis bucal o intravenosa de ampicilina, de 6-12 g/día, puede ser efectiva para el tratamiento de las infecciones generales provocadas por algunos microorganismos entéricos gramnegativos. La ampicilina es probablemente sólo el medicamento de segunda elección (después del cloramfenicol) en la salmonelosis sintomática. La salmonelosis fue controlada con ampicilina en niños mal nutridos, a la dosis de 100 mg/kg/día, IM. Sin embargo, están surgiendo cepas de *Salmonella* y *Shigella* resistentes a la ampicilina y al cloramfenicol. Para la meningitis bacteriana en los niños pequeños, 300 mg/kg/día de ampicilina es el recurso de elección actual, especialmente para *Haemophilus influenzae*. Se encuentran algunas cepas de *haemophilus* resistentes a la ampicilina, productores de B-lactamasa. La ampicilina es también más activa contra los enterococos que la penicilina G. En la endocarditis enterocócica, la ampicilina se debe combinar con un aminoglucósido. La amoxicilina es similar a la ampicilina, pero es mejor absorbida por vía bucal.

La carbenicilina, y la ticarcilina se parecen a la ampicilina, pero tienen actividad más marcada contra *pseudomonas* y *proteus*, aunque muchas *klebsiellae* son resistentes. La resistencia surge rápidamente en las poblaciones susceptibles y, por lo tanto, 12-30

g/día de carbenicilina IV (300–500 mg/kg/día), pueden ser combinados con gentamicina en la septicemia por pseudomonas. La carbenicilina contiene 4.7 mEq de Na^{*}/g. La indanilcarbenicilina sódica es estable en medio ácido y se puede administrar por vía bucal en las infecciones de las vías urinarias. La ticarcilina se parece a la carbenicilina, pero la dosis puede ser menor de 200–300 mg/kg/día. La hetacilina es convertida in vivo en ampicilina y no se debe usar.

2.2.4 Reacciones adversas

Las penicilinas poseen, indudablemente, menor toxicidad directa que cualesquiera otros antibióticos. La mayor parte de los efectos colaterales serios se deben a la hipersensibilidad.

A. Alergia: Todas las penicilinas sensibilizan y reaccionan cruzadamente. Cualquier preparación que contenga penicilina puede inducir sensibilización, incluyendo los alimentos o cosméticos. En general, la sensibilización ocurre en proporción directa a la duración y a la dosis total de penicilina recibida en el pasado. Los determinantes antigénicos responsables parecen ser los productos de la degradación de las penicilinas, particularmente el ácido peniciloico y los productos de hidrólisis alcalina enlazados a las proteínas del huésped. Las pruebas cutáneas con peniciloilpolisilina, con productos de hidrólisis alcalina y con penicilina no degrada identifican a muchos individuos hipersensibles. Entre los reactivos positivos a las pruebas cutáneas, la frecuencia de reacciones consecutivas a la penicilina es alta. Aunque muchas personas elaboran anticuerpos IgG para los determinantes antigé

nicos de la penicilina, la presencia de tales anticuerpos no parece estar correlacionada con la reacción alérgica (excepto rara anemia hemolítica) y las pruebas serológicas tienen poco valor pronóstico. El antecedente de una reacción a la penicilina en el pasado no es fidedigno; sin embargo, en tales casos, la penicilina se debe administrar con precaución o darse un sustituto.

Cerca de 10-15% de las personas con antecedentes de reacción a la penicilina tienen una reacción alérgica cuando reciben penicilina de nuevo. Menos de 1% de las personas quienes han recibido penicilinas previamente sin incidente alguno presentan reacción alérgica cuando se les administra penicilina de nuevo. La frecuencia de reacciones alérgicas es pequeña en niños pequeños.

Pueden ocurrir las reacciones alérgicas como choque anafiláctico típico (muy raras -0.05% de los que la reciben), reacciones típicas de la clase de enfermedad por suero (urticaria, fiebre, hinchazón de las articulaciones, edema, angioneurótico, prurito intenso y perturbaciones respiratorias que aparecen 7-12 días después de la exposición) y una variedad de erupciones cutáneas, lesiones bucales, fiebre, nefritis intersticial (provocada por anticuerpos contra el complejo antígeno peniciloilo de la membrana basal), eosinofilia, anemia hemolítica, otros trastornos hemáticos y vasculitis. A veces se encuentran células LE.

A veces, los individuos que se sabe que son hipersensibles a la penicilina pueden tolerar el medicamento durante la administración de cortizona.

Problemas relativos al uso de las penicilinas

Las penicilinas son, con mucho, los antibióticos más extensamente usados. Varios cientos de estos medicamentos han sido administrados a los seres humanos durante los pasados 20 años. Por lo tanto, las penicilinas han sido responsables de algunas de las más desastrosas consecuencias del abuso de los antibióticos.

Una proporción significativa de la población de muchos países (tal vez 1-5%) se ha vuelto hipersensible al medicamento. En muchas ocasiones no hay duda de que la sensibilización ha ocurrido cuando la penicilina fue administrada sin indicación apropiada. Sería deseable tener identificados definitivamente a los individuos hipersensibles a la penicilina, aunque la hipersensibilidad puede ser temporal.

La saturación de ciertos medios (por ejemplo, los hospitales) - con penicilina, ha producido una presión de selección sobre los microorganismos sensibles a ella, habiendo dado por resultado mayor número de organismos resistentes a este antibiótico. Los ambientes hospitalarios, consiguientemente, se han llenado de estafilococos productores de B-lactamasa. En algunas ocasiones estos organismos fueron dotados de capacidad reforzada para diseminarse y producir infección. Los "estafilococos de hospital" fueron responsables de brotes de enfermedad mortal en las guarderías para recién nacidos y en las unidades quirúrgicas en los años 60.

La supresión de la flora normal crea un vacío parcial que es regularmente llenado con organismos prevalentes que resisten los medicamentos. Las penicilinas se administran a una elevada proporción de pacientes en los hospitales. Estos pacientes se vuelven selectivamente susceptibles a las sobreinfecciones con microorganismos derivados del ambiente hospitalario (proteus, pseudomonas, enterobacter, levaduras, estafilococos, etc.). Tales organismos se establecen en sistemas orgánicos donde la flora normal ha sido suprimida (por ejemplo, sistema respiratorio, intestino, piel) y pueden causar procesos patógenos allí.

La restricción drástica del abuso de la penicilina en ciertos hospitales ha ilustrado la capacidad del humano para controlar los cambios nocivos en la microflora del ambiente. El uso restringido de la penicilina ha conducido a un regreso de los microorganismos al medio ambiente y a la reducción de los efectos nocivos de las bacterias resistentes a los medicamentos.

Los plasmidios que controlan la producción de B-lactamasa están distribuyéndose con frecuencia creciente entre los géneros diferentes de microorganismos. Neisseria gonorrhoeae ha adquirido recientemente dichos plasmidios, probablemente por conjugación con haemophilus u organismos entéricos. Si abundan los gonococos productores de lactamasa el control de la enfermedad venérea se volverá aún más complejo.

2.2.5 Preparaciones existentes

Amoxicilina (Amoxil, Larotid, Polymox):

Cápsulas de 250 y 500 mg.

Penicilina G benzatínica (Bicillin, Parmapen):

Tabletas de 200.000 unidades.

Suspensión bucal 150.000 y 300.000 unidades/5 ml.

frasco de 60 ml.

Inyectable (IM o IV) 300.000 unidades/ml, 10 ml; 600.000 unidades/ml. 1, 1.5 y 4 ml.

Cloxacilina sódica, (Cloxapen, Tegopen):

Cápsulas de 250 mg.

Suspensión bucal, 125 mg/5 ml, frascos de 80,100,150 y 200 ml.

Dicloxacilina sódica Dycill, Dynapen, Pathocil, Veracillin);

Cápsulas de 125 y 250 mg.

Suspensión bucal, 62.5 mg/5 ml, frasco de 80 ml.

Meticilina (Azapen, celbenin, Staphcillin):

Frasquitos de 1, 4 y 6 g para inyección IM o IV.

Oxacilina sódica (Bactocill, Prostaphlin):

Cápsulas de 250 y 500 mg.

Solución bucal, 250 mg/5 ml, frasco de 100 ml.

Inyectable (IV o IV), frascos con 500, 1.000, 2.000 y 4.000 mg.

Penicilina G potásica (varios fabricantes):

Tabletas de 100.000, 200.000, 250.000, 400.000, 500,000 y 800.000 unidades.

Tabletas solubles de 200,000 y 250,000.

Solución bucal, 125.000 unidades/5 ml; frasco de 60 ml;

200,000 y 250,000 unidades/5 ml, frasco de 60, 80, 100 y 200 ml; 250,000 unidades/5 ml, frasco de 150 ml, 400,000 unidades/5.

Penicilina G sódica

Frasquitos o ampolletas para inyección IM o IV de 1 y 5 millones de unidades.

2.3 CEFALOSPORINAS

Se halló que un hongo *Cephalosporium - acremonium* producía diversos antibióticos que parecían penicilinas pero que eran resistentes a la B-lactamasa y resultaban activos contra bacterias grampositivas y gramnegativas.

Además de los sintéticos derivados del Acido cefalosporánico, las cefamicinas (productos de fermentación de *Streptomyces*) pueden considerarse bajo el mismo encabezado debido a sus propiedades muy semejantes.

2.3.1 Actividad Antimicrobiana

Las cefalosporinas son activas *in vitro* a concentraciones de 1-10 $\mu\text{g/ml}$, contra la mayor parte de microorganismos grampositivos. Excepto *Streptococcus faecalis*. Entre los organismos gramnegativos muchas cepas de *E. coli*, *Klebsiella*, y *Proteus mirabilis* son susceptibles, mientras que *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter-secratia*, *Pseudomonas*, la mayoría de *Proteus* y *Providencia* son resistentes.

Hay resistencia cruzada extensa entre las cefalosporinas y las penicilinas resistentes a la Beta-lactamasa. Las cefalosporinas son bactericidas para las bacterias susceptibles, debido a que bloquean la transpeptidación terminal de los muco péptidos de la pared celular en una forma análoga a la acción de las penicilinas.

2.3.2 Absorción, Distribución y Excreción

La cefalotina, cefazolina, cefapirina y cefamandolno son absorbidas en forma adecuada por el sistema digestivo y deben administrarse por vía parenteral, para la terapéutica general.

Todas las cefalosporinas administradas por vía parenteral se encuentran ampliamente distribuídas en los tejidos y los líquidos corporales, incluyendo los ojos y el líquido sinovial, pero la concentración en el S.N.C. y el L.Č.R. es mínima.

Las cefalosporinas no resultan apropiadas para el tratamiento de infecciones del S.N.C. y de la meningitis.

La excreción de las cefalosporinas se hace principalmente por filtración glomerula y secreción en los túbulos hacia la orina, puede alcanzar de 200-2,000 vg/ml. Los agentes bloqueadores de los túbulos, pueden aumentar substancialmente los valores séricos.

Las cifras de cefalosporinas en la bilis son semejantes a los del suero.

2.3.3 Usos clínicos

- 1) Infecciones por grampositivos en enfermos sensibles a la penicilina.
- 2) Infecciones debidas a telebsiella, coliformes, proteus.
- 3) Infecciones Mixtas.
- 4) Septicemia debida a microorganismos desconocidos (con mucha frecuencia aun estafilococos o alguna bacteria gramnegativa).
- 5) Profilaxis Quirúrgica.

2.3.4 Reacciones adversas

- 1) Toxicidad: La irritación local puede producir dolor intenso después de inyección intramuscular y tromboflebitis después de inyecciones intravenosas repetidas.

Otras reacciones tóxicas incluyen anafilaxia, urticaria, - erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, granulocitopenia y anemia hemolítica.

Las cefalosporinas por vía bucal también producen diarrea, náuseas, vómito.

- 2) Alergía: Está comprobado que las cefalosporinas pueden

ser sensibilizantes y que las reacciones específicas de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxis.

2.3.5 Preparaciones existentes

Cefalotina sódica (Keflin): (polvo seco) 1 g en frascos de 10 y 100 ml; 2 g en frascos de 20 y 100; 4 g en frasco de 50 ml, 20 g en frascos de 200 ml para uso IV.

Cefazolina sódica (Ancef, Kefzol): En frascos de 0,25, 0.5, 1.5 y 10 g para uso IM o IV.

Cefalexina (Keflex):

Tabletas de 1.

Obleas de 250 y 500 mg.

Suspensión bucal de 125 mg/5 ml, frascos de 5, 60, 100 ó 200 ml; 250 mg/5 ml, frascos de 5, 100 ó 200 ml.

Gotas pediátricas, 100 mg/ml; frascos de 10 ml.

Cefaloridina (Loridine): La cefaloridina está siendo reemplazada por otras preparaciones menos tóxicas, como cefazolina.

Cefapirina (Cefadyl):

Frascos de 1, 2 ó 4 g para uso IM o IV.

Cefradina (Anspor, Velosef):

Cápsulas de 250 y 500 mg.

Suspensión bucal 125 y 250 mg/5 ml.

Frascos (Velosef) de 250, 500 mg y 1 g para inyección,
también 2 y 4 en botellas de 100 ml para perfusión IV.



III - TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICOS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL HUMANA

Clínicos e investigadores de periodoncia han sugerido que la enfermedad periodontal puede responder a una terapia antimicrobiana y con varios antibióticos usados tópicamente o sistemáticamente, siendo la mejor forma de prevención o tratamiento. Recientemente la terapia con antibióticos se está utilizando como la mejor vía. Muchos estudios han desmentido que los antibióticos sean la mejor terapia pero otros no, otros estudios consideran que si se usa hábilmente su propósito es cumplido. En este estudio y en este reporte daremos un completo repaso del uso y sus respuestas a la terapia.

3.1 RACIONALIZACION

La causa primaria de la enfermedad periodontal es básicamente BACTERIANA por eso es de suponer el uso racional de antibióticos.

Su uso racional soportado podría ser discutido bajo tres aspectos:

1. Estudios de la etiología microbial en la enfermedad periodontal.
2. La susceptibilidad de el antibiótico en la muestra del organismo oral implicado en la enfermedad periodontal.
3. Saber o detectar la acción de el antibiótico candidato y su

farmacodinamia relacionada a la enfermedad periodontal.

1. Estudios de la etiología microbiana de la Enfermedad Periodontal

Este estudio se hizo basados en los microorganismos de la gingivitis y de la periodontitis. Estudios de microflora cultivada encontrada en el surco gingival y en el periodonto nos da los siguientes resultados:

- a) En el surco gingival sano encontramos microflora grampositiva. Usualmente hay STREPTOCOCOS y especies de ANTINOMICES facultativos.
- b) Con el desarrollo de la gingivitis hay un incremento marcado en el total de los gramnegativos los cuales incluyen: FUSEBACTERIUM NUCLEATUM, MELANINOGENICTUSBACTEROIDES, SUBESPECIES INTERMEDIUS, especies HEMOFILIUS. Estos juntos con más gramnegativos comprometen cerca del 45% de los afectantes. En una fase de contraste o en un objetivo oscuro en el microscopio se ve en un número substancial larvas móviles o motiles y espiroquetas observadas en los ejemplos de GINGIVITIS.
- c) En periodontitis adulta avanzada: Al cultivar la flora se compromete principalmente microorganismos anaeróbicos gramnegativos.

GINGIVITIS BACTEROIDES, MELANINOGENICTUS BACTEROIDES, SUBESPECIES INTERMEDIUS Y NUCLEATUM FUSOBACTERIUM los cuales son más prominentes los cuales son los más aislados desde las lesiones avanzadas, encontrándose de un 30 a un 50%.

d) La profundidad del surco presenta una microflora que parece pertenecer a la periodontitis juvenil localizada comprometida principalmente con organismos gramnegativos cerca de un 65%.

Los estudios de Newman y Socransky mostraron en organismos aislados de periodontitis juvenil dando como resultado microorganismos CAPNOCYTOFAGA. Recientemente se ha descubierto en la periodontitis juvenil organismos gramnegativos ACTINOFUCILUS ANTINOMYCETEMCOMITANS.

Varias formas de enfermedad periodontal asociadas con grupos específicos de microorganismos. Sin embargo se han encontrado varios anticuerpos en el suero como respuesta de los pacientes a la enfermedad que sostienen. Los pacientes con periodontitis tienen altos títulos de anticuerpos como los "B gingivalis". En cambio, los pacientes con periodontitis juvenil han presentado bajos títulos de anticuerpos tipo B gingivalis, comparadas con los controles no enfermos.

Los pacientes con GUNA y edentulos tienen bajos anticuerpos. Los pacientes con periodontitis juvenil presentan altos títulos de anticuerpos, tipo A ACTINOMY CETEINCOMUTANS ENCON

TRADAS CON ALTA PREVALENCIA 90% de periodontitis juvenil localizada.

El cultivo directo de A ACTINOMYCETENCOMITANS de lesiones periodontales y correlacionadas con suero de anticuerpos estudiadas por HAMMOND. Reportando un 80% de concordancia de anticuerpos de IgG de A ACTINOMY CETENCOMITANS como un anticuerpo muy fuerte siendo antígenos de organismos infectados.

Experimentos en animales los cuales sufrían de síndromes periodontales son inducidos por monoinfección o superinfección con organismos específicos que fueron aislados desde lesiones periodontales en hombres que proveían evidencias con enfermedades periodontales bacterianas. Todos los microorganismos juntos son los que forman la enfermedad periodontal por infecciones, dando un alto concepto de aquellas específicas bacterias o únicos grupos de bacterias asociados con varias formas clínicas de enfermedad periodontal.

Varios niveles de virulencia patógena en la microflora periodontal han sido estudiados. Estudios hechos por McDonald mostraron que los melanino genicus bacteroides fueron un microorganismo patógeno causando infección subcutánea en cerdos de Guinea puesto que a estos se le inocularon éstas bacterias tomadas de una enfermedad periodontal humana. Su patogenicidad fué de tipo B gingivalis y B melanino genicus los cuales han requerido vit K para activar el metabolismo de la facultad difterioide. Otros organismos necesariamente, por su producción dan una mezcla

de diferentes infecciones. Otros ejemplos de interacciones nutricionales entre bacterias orales incluyen la utilización de oxígeno para organismos facultativos tal como el *Streptococo* *Sanguis* los cuales permiten el crecimiento anaeróbicos. Otras bacterias orales presentan sinergismo nutricional produciendo lactatos y poliaminas o ácido isobutírico el cual soporta el crecimiento respectivamente de las especies de *VEILLONE*, destruyendo los microorganismos gramnegativos y los *Vibrios*, al igual que las espiroquetas.

Slots y Gibbons, sugirieron que la placa dental contiene *ACTINOMICETES* y otras bacterias grampositivas que pueden ser esenciales, para la unión y colonización de células *MELANOGENICUS* bacteroides, seguidas por su existencia a través de un mes. Este es un ejemplo de sinergismo ecológico para la colonización de los mismos organismos gramnegativos patogénicos.

El concepto basado en la *MONOETIOLOGIA* de Pasteur, demostró que ciertos organismos fueron responsables de ciertas infecciones y esto por supuesto lo formalizó *KOCH* con sus postulados, demostrando que ninguna infección que ellos trataron estaba asociada a bacterias anaeróbicas. Modelos de bacterias sinérgicas dan como resultado que probablemente son más infecciosas al ser anaeróbicas tal como ocurre en las enfermedades periodontales. Los conocimientos de los diferentes organismos requieren un potencial total patogénico para ser importante, en la selección de algún antibiótico en el manejo de la enfermedad periodontal. Por ejemplo, los antibióticos los cuales reducen los niveles de algunos miembros esenciales de la constelación sinérgica pudiendo

ser efectiva la reducción de potencial de la flora patogénica.

2. Patrones de susceptibilidad al antibiótico de los Organismos Orales

Los avances en las técnicas empleadas para el transporte, cultura e identificación de la bacteria anaerobia, han estado en estudio para saber la sensibilidad antimicrobiana. Sin embargo los problemas que aún existen en la distribución de sensibilidad antimicrobiana de los organismos anaeróbicos, especialmente con los procedimientos los cuales han sido desarrollados dando útil información.

La actividad antimicrobiana de los organismos resistentes al antibiótico ha sido expresado en diferentes maneras o vías: uno de los más usados es el expresado por su actividad como el MIC (Concentración Inhibitoria Mínima) de grupos extraños de organismos, los cuales son inhibidos en el punto de ruptura I.E., y la concentración del agente antimicrobial puede ser realizado en sangre con una óptima terapia.

Desde que los antibióticos puedan ser concentrados diferentes en el fluido gingival bañan esta parte y por supuesto a los microorganismos de la flora subgingival. Un punto máximo de la concentración del antibiótico dentro del fluido oral que ha sido administrado sistémicamente nos ayuda mucho para la evaluación de la sensibilidad antimicrobiana de las bacterias patógenas periodontales.

- Susceptibilidad antimicrobiana a organismos potencia-
les Periodontales

El cultivo de los microorganismos de lesiones periodontales, se ha hecho con técnicas avanzadas para transportar cultivos e identificar la bacteria anaeróbica. El cultivo de los microorganismos encontrados en lesiones periodontales por diferentes laboratorios y en los intercambios de cepas puras, han hecho posible la evaluación sistemática de un patrón de susceptibilidad antibiótica. La bacteria, asociada con periodontitis adulta, es la BACTEROIDES GINGIVALIS, que es sensible a la PENICILINA, CLINDAMICINA METRONIDAZOL, TETRACICLINA y MINOCICLINA. Sin embargo, frecuentemente hay resistencia a la ERITROMICINA, de las formas de las diferentes especies y algunas formas orales, presentan pigmentaciones negras bacteroides que produce una enzima llamada la penicilina a. Un patrón similar de susceptibilidad es mostrado o demostrado por Subespecies BACTEROIDES MELANINOGENICUS (siendo subespecies intermedias) y FUSOBACTERIUM NUCLEATUM. Formas de VEILLONELLA PARVULA son sensibles a la PENICILINA, CLINDAMICINA, y TETRACICLINA y son de sensibilidad intermedia a la MINOCICLINA; y son resistentes a la ERITROMICINA. Muchas formas de estas tres especies orales comunes de ACTYNOBACILLUS A. NESTANDII, A. ISRAELI, y A. VISCOSSUS; siendo susceptibles a la penicilina, CLINDAMICINA, ERITROMICINA, TETRACICLINA, Y MINOCICLINA. Por lo tanto, hay resistencia en cada una de estas especies a uno u otro de estos antibióticos.

La especie ACTYNOBACILLUS es resistente a METRONIDAZOL.

Cerca de 59 formas de ACTINOBACILUS, ACTINOMYCETEM-COMITANS, cuestionadas por Slotsy y colaboradores, demostraron que un tercio de la mitad de las bacterias, fueron resistentes a la penicilina, CLINDAMICINA, ERITROMICINA, y METRONIDAZOL. Es importante resaltar que todas las 59 formas de las bacterias fueron sensibles a: 1 u g/ml de TETRACICLINA y a 4 u g/ml de MINOCICLINA, siendo ambas con concentraciones fáciles de acumular en el suero del fluido gingival después de la administración sistémica.

Las especies CAPNOCITOFAGAS son sensibles a la PENICILINA, CLINDAMICINA, TETRACICLINA y MINOCICLINA. Ellas demostraron, resistencia al METRONIDAZOL y una sensibilidad intermedia a la ERITROMICINA con un MIC (mínimo de concentración inhibitoria) de aproximadamente 2.4 u g/ml.

Luego los estudios podrían ser indicativos de los medicamentos, que tienen más acción sobre estos microorganismos, los cuales podrían ser agentes etiológicos importantes de varias formas de enfermedad periodontal, antes que se diga una conclusión definitiva, para saber la susceptibilidad o resistencia al antibiótico de la flora periodontopática potencial.

Otro acceso para distribuir la susceptibilidad del antibiótico en la microflora subgingival, tomada de las lesiones de los pacientes con enfermedad periodontal, es demostrada en los estudios in vitro para ver también, la sensibilidad antibiótica de los organismos. En estos estudios, la flora total subgingival fué sembrada en un medio enriquecido y la cuenta total de este medio fué,

comparada con la cuenta obtenida, del mismo medio donde fué adherido el antibiótico. MASHIMO y colaboradores, demostraron que sobre un 95% de los cultivos de la flora, subgingival, de periodontitis adulta o juvenil, embebido con un mg/ml de cada uno de los siguientes antibióticos: PENICILINA, CLORANFENICOL, CLINDAMICINA, CARBENICILLINA, DOXICYCLINA, CRITOMICINA, MINOCICLINA y ESPIROMUCINA.

La TETRACICLINA y el CLORANFENICOL de un mg/ml inhiben 90 a 95% de la flora cultivada, mientras el METRONIDAZOL en la misma concentración inhibe menos del 90%.

5u g/ml en el medio de cultivo dió como resultados, un 95% de mortalidad por todos los antibióticos, estudiados, con excepción del METRONIDAZOL. Un incremento agudo fué notado, en el número de organismos muertos al 5 u g/ml de TETRACICLINA, como comparación al 1 ug/ml. Los organismos subgingivales, resistentes, a un u g/ml de TETRACICLINA, incluyen - STREPTOCOCOS SANGUIS, STREPTOCOCOS MILIS, VEILLONELLA PARVULA, ACTINOMICES VISCOSIS, VIBRIOS, anaeróbicos y ACTINOMICES NAESLUNDII. Los organismos resistentes a bajos niveles de antibióticos en los ejemplos tomados de el paquete periodontal, son comparables, con aquellos que demostraron resistencia cuando las concentraciones mínimas inhibitorias de cepas puras de la flora subgingival son medidas.

Una limitación del estudio IN VITRO, de la sensibilidad antimicrobiana relacionada con la flora gingival de una periodontitis adulta, en un 30 a 50% de los organismos que se encontraron en el micros

cópio no están o no se pueden cultivar frecuentemente. Estos son principalmente BASTONCILLOS MOVILES y ESPIROQUETAS.

Una indicación a la sensibilidad de los bastoncillos y de las espiroquetas subgingivales es tratarlos con TETRACICLINA.

Se demostró por Listgarten y colaboradores que los pacientes a los que se les administraba tetraciclina sistémica, decrecían en proporción la vida de las espiroquetas y la de los bastoncillos, aún en ausencia de una terapia mecánica.

Concerniente a la susceptibilidad de los microorganismos orales, al antibiótico, se han hecho muchas conclusiones:

- 1) La TETRACICLINA es efectiva contra los organismos periodontopáticos potenciales de periodontitis adulta reconocida hoy BACTEROIDES GINGIVALIS, BACTEROIDES MELANINOGENICOS, y Subespecies intermedias, FUSOBACTERIM NUCLEATUM, VEILLONELLA PARVULA, ESPIROQUETAS y muchos de los bastoncillos móviles.
- 2) Las TETRACICLINAS son también efectivas contra el predominio de los organismos vistos en el paquete periodontal de pacientes con periodontitis juvenil localizada, por ejemplo: ACTINOBACILLUS, ACTINOMICETENCOMITANS y las especies CAPNOSITOFAGAS. El METRONIDAZOL es efectivo contra anaerobios, pero no parecen ser efectivos contra el CAPNOFILICO u organismos facultativos, tal como la EIKENELLA CORRODENS,

ACTINOMICES, ACTINOBACILLUS, ACTINOMICETEN CONMITANS y especies de CAPNOCITOFAGA.

La PENICILINA parece ser efectiva contra muchos de los organismos asociados con periodontitis aguda, a excepción de algunas formas de especies de ACTINOMICES. Sin embargo la penicilina no es efectiva contra cerca de la mitad de las bacterias de las ACTINOBACILOS, ACTINOMICETEM COMITANS, por lo tanto las bajas concentraciones de 4u g/ml y aún de 16u g/ml, aproximadamente, el 30% de ACTINOMICETEM CONMITANS son resistentes.

La resistencia a la penicilina de las A. ACTINOMICETEMCOMITANS, teóricamente podría limitar el uso de la penicilina, en el tratamiento de la periodontitis juvenil localizada. Además la resistencia a la penicilina es dada, por el ACTINOBACILLUS ACTINOMICETEMCOMITANS, el cual se ha demostrado por estar presente dentro de la vida de las infecciones actinomicóticas las cuales no son curadas por PENICILINA.

- Comentarios de la resistencia de la penicilina a los actinobáculos actinomicetemvomitans y la endocarditis bacteriana

La resistencia a la penicilina del actinobacillus actinomicetemcomitans concierne a pacientes con daño de las válvulas del corazón o prótesis cardiaca, quienes tienen, una gran susceptibilidad a la endocarditis bacteriana seguida por bacteremia, tal como los producidos por procedimientos dentales gingivales. Muchos casos de ENDOCARDITIS A ACTINOMICETENCOMITANS, la que no era

tratada por PENICILINA y uno de estos casos después de una exodoncia dental, con profilaxis penicilínica L.

La endocarditis A ACTINOMICETEMCOMITANS, de otra manera ha respondido favorablemente, pero combinadas con diferentes antibióticos incluyendo AMPICILINA, CLORANFENICOL, ERITROMICINA, y STREPTOMICINA, pero hay casos fatales los cuales han tenido regímenes terapéuticos los cuales han sido reportados al estudio.

- Mecanismos de acción y farmacocinética de los antibióticos

Un recuento completo de el mecanismo de acción y farmacodinamia de los antibióticos, podría no estar apropiado aquí pero sin embargo es nuestra obligación hablar sobre ello. Esta lectura está hablando bajo 29. 30 y 45 referencias para una evaluación:

LA PENICILINA, EL METRONIDAZOL, EL CEFALOPATIN - BACTERICIDAS EL CLORANFENICOL, LA CLINDAMICINA, CRITOMICINA y LAS TETRACICLINAS - SON BACTERIOSTÁTICOS.

Se ha discutido, si estos antibióticos son agentes bactericidas y por lo tanto han ayudado al avance de el tratamiento de las infecciones sobre encima de los agentes bacteriostáticos. Los únicos casos de importante significancia es en los pacientes que tienen LEUCOCITOSIS. Estos pacientes tienen su recuento leucocitario en menos de 500 células blancas/mm cúbico. Esto también

podría ocurrir por ejemplo en pacientes con granulocitosis o con un cancer estando estos dos con terapia con drogas, disminuyendo el sangrado neurotrópico. Muchos de los estudios demostrados dicen que el mejoramiento en la morbilidad y mortalidad de los bactericidas, siendo estas agentes antimicrobianos, bacteriostáticos son mediadores importantes en las infecciones. Desde que la enfermedad periodontal sea más severa en los pacientes, la función neutrofílica está comprometida, tal como los pacientes con agranulocitosis o neutropenia cíclica. Los agentes bactericidas pueden demostrar una gran ventaja para el tratamiento de la enfermedad periodontal de estos pacientes. Sin embargo aquellos pacientes que no están comprometidos periodontalmente, no los afecta. Es razonable puesto que los agentes bacteriostáticos podrían ser también efectivos tal como lo son los bactericidas.

Los estudios in vitro de los antibióticos no siempre es comparada con los estudios in vivo, ni precedida su eficacia. La razón para tal variabilidad es:

- Las pruebas in vitro, pueden estar reflejadas en muchas variables como por ejemplo: la Beta Lactamasa es atacada con antibióticos de el tipo del medio espectro, en el experimento pudiendo tener una influencia determinada en el MIC.
- Las pruebas in vivo, demostrándonos la eficacia de la absorción y distribución de la droga. O sea la eficacia in vivo es influenciada por la absorción y distribución de la droga. Esta susceptibilidad da degradación metabólica no eventuales en

la excreción de el cuerpo.

La especial importancia, en cuanto a la farmacodinamia de los antibióticos para ser usados en el tratamiento periodontal, es la concentración de la droga activa dañando la microflora periodontal. Esta concentración, puede estar calculada, por el estudio de los niveles de los antibióticos en el fluido gingival. Con la TETRACICLINA se ha demostrado el paso de la droga al fluido gingival, en el hombre y en perros. Gordon y colaboradores, encontraron que la TETRACICLINA, estaba concentrada en el fluido gingival, logrando el aumento desde el segundo al décimo nivel de elevación dentro de los fluidos gingivales, que en sangre después de la administración sistémica de la droga. Por ejemplo, los individuos a quienes se les da 250 mg. de TETRACICLINA cada 6 horas y un promedio en la concentración del fluido gingival es de 4 a 8 g/ml y las concentraciones en sangre es entre 2 a 2.5 mg/ml llegando estos niveles a las 8 h. La MINOCICLINA, que es una tetraciclina semisintética con gran período de solubilidad, una vida media prolongada en suero y una excreción urinaria baja tal que la composición parenteral está de acuerdo con lo que dicen los siguientes investigadores: CRANCA y colaboradores. La concentración en el fluido gingival en cinco niveles cada uno con mayor tiempo, hecho en su mismo suero. En este estudio un grupo de pacientes con gingivitis, y periodontitis a los que se les administraron 150 mgd MINOCICLINA por día, 5 días seguidos. Después de 48 horas, las concentraciones del fluido gingivales son desde 6.6 a 15.9 mg/ml y las concentraciones en sangre desde 1.8 a 3.1 mg/ml. Los niveles en saliva van desde 0.12 a 0.17 mg/ml.

En ambos estudios de la actividad antimicrobiana se usaron las concentraciones de la droga; de aquí los niveles de la droga activa en el fluido gingival y en sangre fueron asociadas. Estudios adicionales de los niveles en sangre y en fluido gingival de otros antibióticos, son necesarios, antes con predicciones razonables que pueden estar hechos como óptimos antibióticos.

La dosis mínima efectiva, y el mejor modo de administración, para el tratamiento de infecciones periodontales.

- Reacciones adversas de los antibióticos

Ninguna discusión de la terapia antibiótica racional podría tomar contados efectos adversos, desde que en fin un diagnóstico clínico tiene que ser hecho con beneficios terapéuticos de los antibióticos, que están en experimento de nuevo, siendo sus efectos adversos. Las reacciones adversas de los antibióticos son de dos tipos:

1. Las reacciones tóxicas o alérgicas con resultados que vienen desde efectos directos de el huésped sobre el efecto - del antibiótico. Estas son impurezas o productos metabólicos excretados por el cuerpo.
2. El desarrollo de los organismos resistentes a los antibióticos. Los antibióticos seleccionados para una enfermedad crónica tal como la PERIODONTITIS, la cual se selecciona de tal manera que no presente graves efectos adversos y que estos sean probablemente serios. Esta es probablemente una razón pa-

ra el uso popular de las tetraciclinas. Particularmente, el clorhidrato de tetraciclina, como un agente para el tratamiento en la enfermedad periodontal. Los mayores efectos adversos, de algunos de los antibióticos, corrientemente considerados para el tratamiento de las enfermedades periodontales que están resumidas en la tabla III. Una discusión detallada y balanceada de los efectos de los antibióticos, es dada en las siguientes referencias: 2,3, 29, 30, 45, y estas podrían estar resumidas antes de usar antibióticos.

En general, las penicilinas son relativamente no tóxicas, sin embargo, un gran porcentaje del pueblo es alérgico a él. La clindamicina ha sido asociada con la COLITIS SEUDOMEMBRANOSA, frecuentemente, aún con complicaciones fatales. La CLINDAMICINA y la LINCOMICINA tal vez eran, corrientemente, bajos o menores en la lista de agentes, para poderse usar en el tratamiento de la enfermedad periodontal. La ERITROMICINA, y las TETRACICLINAS, parecen ser muy seguras.

Estas, estaban ciertamente sin tener efectos colaterales, por ejemplo los efectos adversos de las TETRACICLINAS, incluyen reacciones fototóxicas, reacciones oncolíticas y reacciones alérgicas, - manchas de los dientes, síntomas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, proctitis, glositis, y algunas estomatitis, toxicidad hepática, infecciones superimpuestas o asociadas con candida resistencia estafilococcica y bacilos gramnegativos, efectos renales, que incluyen AZOTEMIA y el síndrome de FANCONI, estando relacionado con el uso frecuente de tetraciclina. En niños, la tetraciclina puede retardar el cierre de las fontane-

las con aumento del incremento de la presión intracraneal. - Las manchas de los dientes, las cuales se están desarrollando también por la acción de las tetraciclinas. Sin embargo, la MINOCILCINA, puede dar obligatoriamente unos efectos vistos con tetraciclina. La MINOCICLINA, mostró menos fototoxicidad y menos toxicidad renal. La MINOCICLINA, de otra manera, da gran toxicidad vestibular, caracterizada por desvanecimientos reversible, ataxia y vértigo.

- La mejor aplicación para minimizar los efectos adversos

En general, los efectos adversos de los antibióticos, son minimizados si ellos pueden ser usados en dosis efectivas mínimas. Esto es lo racional para la aplicación tópica de tetraciclina, en bolsas periodontales, por el ligamento de la cavidad, llenando completamente alrededor del periodonto del diente con tetraciclina, el enfoque terapéutico podría utilizarse aplicando dosis de antibiótico localmente, lejos de aquellos usados sistémicamente.

El resultado inicial es alentador; sin embargo los nuevos experimentos son necesarios para determinar los niveles efectivos del antibiótico, que pueden ir logrando la profundidad de la bolsa periodontal, atacarla donde la flora es más difícil de erradicar.

- Desarrollo de la resistencia antibiótica

La resistencia bacterial del antibiótico puede ser, intrínseca o extrínseca o adquirida. La resistencia intrínseca, es la propiedad inherente celular que excluye de alguna manera la acción in-

hitoria del antibiótico. Un buen ejemplo de esta resistencia es entre los antibióticos aminoglucósidos, y la clostridium y los bacteroides. Estos organismos, son resistentes para tal droga (ESTREPTOMICINA), produciendo su propia inhabilidad para activar el transporte molecular antibiótico dentro de la célula. La resistencia al antibiótico adquirida, puede ser el resultado de la mutación, de los eslabones de aquellos genes cromosomales. Un ejemplo común de esto, es una mutación, en la proteína del gen RIBOSOMAL la cual presta la proteína, incapaz de unirse a las ESTREPTOMICINAS, porque la proteinasa que ataca en ese lugar para inactivar la acción de la estreptomicina; las células mutantes, vienen a tener una resistencia a la estreptomicina. En general, la bacteria mutante, tiene una tasa de 1 gen mutante de 10^5 a 10^7 células por división. La alta tasa de la división celular bacteriana, es dada por su propia división o reproducción celular. Sin embargo, el aumento de cambios del desarrollo a la resistencia bacteriana es por la mutación. Tal resistencia mutante a la droga, es entonces, una ventaja selectiva de el antibiótico. La resistencia debe estar sobre 100 FOLD, los cuales se han desarrollado después de una simple exposición de la bacteria a la estreptomicina y a la eritromicina; sin embargo, más comúnmente, la resistencia al antibiótico, a grandes niveles, es desarrollada como consecuencia de pequeños incrementos, 2 a 5 FOLD en resistencia de cada paso.

La emergencia en la importancia clínica, de la resistencia bacteriana a la droga, ha sido indicio no de cambios mutacionales, pero sí de adquisición de información genética lleva moléculas EXTRACROMOSOMALES del DNA LLAMADOS PLASMIDAS. Es-

tas plasmidas, replicaron y son mantenidas AUTOOSMOLARMENTE (no asociación física) con respecto a las células invasoras GENOMES.

La resistencia natural de los productos generales, son llevados por R (resistencia) a las plasmidas, que pueden varias significativamente. La resistencia medida por plasmidas es dada por la beta lactamasa de los antibióticos tal como la penicilina, que son conferidas por la producción de enzimas específicas de la beta lactamasa la cual hidroliza la droga y por supuesto lo inactiva totalmente. Otras enzimas simples detoxificadas de la droga (estreptomicina adenilasa), entonces facilita al organismo su propio crecimiento en presencia de esa droga. La resistencia del macrólido del antibiótico, tal como una eritromicina es usualmente medida por R plasmidas, tal que la especificidad de la enzima metiltransferasa-RNA. Esta enzima Metiltransferasa-ribosomal RNA y la prevención de la droga desde "binding" hasta su "target". La resistencia del ribosoma R tetraciclina plasmida es frecuentemente el resultado de un nuevo sistema de transporte activo de bombas para sacar la droga de las células, y por lo tanto para prevenir la acumulación intracelular e inhibir el crecimiento.

Finalmente el mecanismo de la resistencia de la R plasmida conferida puede ser el resultado de un paso fisiológico.

Por ejemplo la resistencia de la droga trimetropin, una droga con inhibición competitivamente bacteriana de la enzima dihidrofolato reductasa (DHR) que puede tener como resultado un R plasmida es

pecífico DHR, siendo insensitivo para la inhibición del trimetroprim. Muchas R plasmidas también llevan genes para conferir habilidades conjuntas en las células que han llegado. Estos plasmidos están diseminados por un proceso de transferencia conjugal requiriendo contacto célula-célula, de recipientes y (donors). Tal evento transferible es seleccionado en presencia de antibióticos.

Muchos puntos adicionales son importantes en este contexto:

1. Los R plasmidos usualmente llevan o tienen resistencias determinadas en muchos de los diferentes antibióticos. Entonces la difusión de un R plasmido por causa a la selección de la presión de una respuesta a cada droga específica con una diseminación simultánea de diferentes resistencias, todos llevados en la misma molécula plasmida.
2. Hay una evidencia substancial de la transferencia conjugativa de la respuesta plasmidas ocurrida "in vivo" por ejemplo en el tracto intestinal y otros sitios (ver 55 de la discusión general).

Un crecimiento del número de reportes que han documentado el desenvolvimiento del R plasmidas en hospitales donde adquirieron infecciones los pacientes. Estas infecciones son usualmente difundidas por las manos médicas y del personal paramédico, por la instrumentación tal como los cateteres y la inhalación del equipo y aún por la pobreza de la limpieza de los alimentos.

La transferencia de la conjugación R/plasmidas entre bacterias

anaerobias gramnegativas facultativas que pueden estar inter como también intra genéricamente. También llamado "rango de resistencia R plasmidos", son conocidos por ser transferidas entre muchas bacterias no relacionadas generalmente, incluyendo *Escherichia*, *Seudomonas* y *Serratia*.

La cronología de la emergencia de R plasmidas mediadas por la resistencia antibiótica que es inquietante y tiene serias implicaciones de extensiones de esas plasmidas que están entre la flora de la placa dental. Durante los cincuentas (50s) la resistencia a la penicilina venía diferenciándose entre la estafilocócica. La diseminación natural aparente ha sido independiente de la transferencia conjugual, por que los plasmidas, aparentemente se envuelven para no ser conjugados. En los 60s, se vió la diferencia de la diseminación conjugativa de los R plasmidas entre diferentes bacilos gramnegativos facultativos, incluyendo patógenos entéricos tal como la *Salmonella* y la *Shigella*. Las resistencias fueron usualmente múltiples y fueron observadas con drogas tales como la penicilina de amplio espectro, aminoglucósidos, tetraciclinas y cloramfenicol. Luego en los 70s la conjugación R plasmidas con gran resistencia que fueron reportadas en la importancia de la *Hemophilis Influenza*, patógena humana. La resistencia similar (beta lactamasa) también ha sido reportada en *Neisseria gonorrea*. A mediados de los 70' s, la conjugación de R PLASMIDA, confiere macrólidos de tetraciclina, y aminoglicosidos resistentes en el estreptococo entérico.

Finalmente en los últimos de los setenta, los reportajes de la conjugación de r plamida en microorganismos grampositivos y

gramnegativos, siendo los primeros CLOSTRIDIUM y los segundos BACTEROIDES, obligatoriamente bacterias anaeróbicas aparecen. Los reportes del r plasmida en organismos capnófilos CAPNOCITOFAGA, también se han hecho.

La terapia antimicrobial, se utiliza para el control de la enfermedad periodontal con diferentes riesgos por la difusión de la droga a la resistencia bacteriana. Se usaron modalidades quimioterapéuticas por que las bacterias de la placa bacteriana estaba volviéndose resistente a la enfermedad periodontal.

Necesitábamos conocer:

1. Si había un lugar adecuado el r plasmida estuviera entre facultativos y microorganismos anaeróbicos de la flora en cuanto a la placa.
 2. Si, conociendo el R plasmida puede ser transferido por conjugación representará específicamente microorganismos anaeróbicos en la flora de la placa.
 3. Si el R plasmida conjugativo transferido a la placa dental.
 4. Como la terapia antimicrobial de la enfermedad periodontal (específicamente con un amplio espectro) podría afectar en la difusión de la droga en cuanto a la microflora humana, incluyendo los microbios intestinales inhabitables.
- Estudios en el uso de antibióticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal humana

La mejor promesa en el tratamiento de la enfermedad periodontal con los antibióticos viene desde la posibilidad de que ellos podrían improvisar el desarrollo exitoso de el tratamiento y al mismo tiempo simplificar el tratamiento periodontal. Hay varias modalidades, incluyendo cirugía, cuidado intensivo, por que muchas veces estos tratamientos son difíciles de preformar por completo la enfermedad periodontal y además es muy costoso entonces es muy difícil para la mayoría de la población tratarse propiamente.

- Uso de los antibióticos en la enfermedad periodontal adulta

Una consideración en la evaluación de la periodontitis de los pacientes no tratados es ahora relevante. Numerosas escalas de la enfermedad se han hecho siendo estos estudios epidemiológicos relacionando la prevalencia y la incidencia de la enfermedad periodontal demostrando la pérdida incrementada de hueso, con la edad, y demostrando además que ésta rata no es constante para todos los individuos y además que esta enfermedad puede ser cíclica.

Laudal y colaboradores dijeron que la pérdida de los dientes se relaciona directamente con la higiene oral y la formación de cálculos. Estos estudios se han hecho primero por la pérdida de hueso progresivamente con la edad y con más acumulación de placa.

Backer y colaboradores, examinaron 30 pacientes en dos intervalos, los cuales tenían rangos aproximadamente de 1 año y medio

y 5 años con intervalos de 3 y 7 años. La terapia periodontal no fué hecha a los examinados. Y la ausencia de este tratamiento fué por que uno de los pacientes era completamente edentulo y los otros pacientes demostraron radiográficamente pérdida de hueso alveolar progresivamente. La pérdida primeramente era horizontal sin embargo los reexaminados tenían defectos verticales y pérdida de hueso en las furcaciones dentales.

Los clínicos dicen que la enfermedad periodontal es progresiva y si el lado derecho no tratado da resultados detectables como deterioración de el estatus periodontal sobre períodos de 1 o más años clínicamente, siendo así necesario la terapia periodontal.

Microbiología Clínica

En los estudios histológicos de los efectos de la tetraciclina en la enfermedad periodontal humana descrita por Listgarten y colaboradores. Ellos trataron 12 adultos con periodontitis por 25 semanas. La mitad de los estudiados recibieron tetraciclina durante dos semanas y después recibieron a las 7ma. y 8va. semana mientras que los otros pacientes no recibieron nada.

Todos los investigadores fueron contabilizados de modo epidemiológico lo mismo que sus dientes en una sola arcada y cada uno de estos pacientes fueron instruídos sobre el cuidado y la higiene oral qué deberían tener. En el sitio de control, no mostraron cambios que fueran notables, clínicamente, microbiológicos o his

tológicos en las observaciones en aquellos pacientes que no recibieron tetraciclina. Los sitios que han sido designados para estudiarlos en una tabla, mostraron improvisaciones marcadas clínicamente, con un índice de placa dental bajo y lo mismo gingival. La flora microbial en esta zona mostraron una proporción incrementada en su población, de células coccas, y decrecimientos de RODS móviles y espiroquetas. Los pacientes que se trataban con tetraciclina en el lado que no se estaba estudiando o en algunos casos no se examinaba mostró improvisaciones clínicas y parámetros microbiológicos a la octava semana pero a la 25va. semana, la composición microbiológica y las características de los tejidos cambiaron. En estos pacientes tratados con tetraciclina, también tuvo cambios clínicos y microbiológicos como el lado supuestamente no examinado, al igual que de sus tejidos, pero eran pacientes que no habían recibido tetraciclina en todos los intervalos. Sin embargo, en presencia del antibiótico, hubo una gran tendencia a bajar los niveles de RODS móviles y de las espiroquetas.

La administración tiene un efecto menor adicional, en los parámetros estudiados. Puesto que hubo una gran ganancia en el saneamiento de los sitios estudiados y tratados. Haciendo que hubiera más unión en los tejidos, pero esto solo se causó después de una terapia de 6 meses, entonces la ganancia fué muy pequeña.

Los efectos microbiológicos y clínicos a los 6 meses de tratamiento, se les adjunta también la terapia sistémica, haciéndose esta durante las dos primeras semanas de el estudio. La flora subgingival se sembró, al igual que hubo monitoreo con un microscopio con con

traste. Los parámetros clínicos medidos incluyen:

- El cuello gingival proveyendo niveles considerados de flujo gingival y también índice de placa.
 - Radiografías de hueso midiéndolo y usándolo como estandarización de Rayos-X.
 - 8 bolsas periodontales de 6 pacientes fueron examinadas, extensamente para los parámetros. Mostraron inicialmente pérdida de hueso vertical y horizontal en un 25 a 75%.
 - Se examinó en el pretratamiento con un microscopio de contraste el comprometimiento con células o microorganismos móviles y no móviles. Las células más numerosas fueron las espiroquetas y los RODS móviles. Los estudios demostraron por medio de las cepas de los microorganismos que estos son, organismos gramnegativos y anaeróbicos comprometiendo un 45% de los ejemplos de el pretratamiento.
 - Después del tratamiento hubo un decrecimiento dramático en el número de organismos que estaban recubriendo subgingivalmente. Al igual en la producción de espiroquetas.
- Las reducciones persisten hasta los 6 meses, al mismo tiempo el número total de organismos y espiroquetas que han alcanzado solamente la mitad de los niveles.
- A la segunda, a la cuarta semana, después de la terapia se

notó una reducción marcada en el porcentaje de organismos anaeróbios, gramnegativos y de organismos específicos llamados especies bacteroides. Hubo un incremento notable en organismos de formas cocales y en organismos tales como las *ACTINOMICOSIS VISCOSUS* en las dos primeras semanas después de la terapia, pero entre la semana cuarta y la octava el % de estos organismos, retornaron a niveles muy bajos.

Todos estos cambios ocurridos en los mismos pacientes, a quienes se les administró TETRACICLINA y en que los pacientes se les administró placebo también.

También se presentó dos pacientes con episodios refracteros, o sea que no respondieron al tratamiento por no tener cambios ni clínicos, ni microbiológicos, a los cuales se les administró tetraciclina sistémica por dos semanas y ahí se presentaron cambios dramáticos tanto clínicos como microbiológicos.

Un paciente presentó radiográficamente regeneración de hueso, que esto no era así con todos los pacientes. Pero no es claro este concepto ni esta observación, por que ellos piensan que pudo haber sido esta regeneración antes de la toma de el antibiótico, pero nadie sabe, pues a este paciente no se le controló primeramente con radiografías continuas para saber a ciencia cierta si este proceso ya había empezado o fué inducido por la administración de la droga.

Este caso marcó varias diferencias:

1. Hubo marcadas diferencias en los primeros 6 meses en las medidas de los parámetros clínicos y microbiológicos en los pacientes que no han sido tratados con tetraciclinas .
 2. Cambios comparables fueron observados en pacientes tratados con tetraciclina.
 3. Pacientes que sufrían de REFRACCION quienes no responden a la terapia con tetraciclina pudiendo ser un beneficio a la reducción de la inflamación y conversión de la flora subgingival.
- Tratamiento con periodontitis adulta: en períodos de 2-4 años

Pacientes tratados con tetraciclina donde se les administró HIDROCLORHIDRO DE TETRACICLINA, 1 gra/día en cuatro dosis diarias por las dos primeras semanas, entonces son 500 mg/ra/día divididas entre dos dosis por los próximos 6 meses. Luego en intervalos de 8, 11, 14 meses se les administró 1 gra. de tetraciclina dividido en 4 dosis/día en dos semanas. Los pacientes en el grupo control, recibió placebo lactosa en el mismo tiempo y dosis. Todos estaban instruídos de su higiene y estaban sujetos a una escala regular y a una planeación dental durante la fase prequirúrgica, la cual se extendió por 15 meses. Durante el período de los 15-18 meses se le hizo cirugía periodontal preformando y seleccionando defectos infraóseos. Esto fué estudiado por Levine y colaboradores.

3.2 TETRACICLINA ADMINISTRADA ORALMENTE ENCONTRADO DENTRO DEL SURCO GINGIVAL ALREDEDOR DE LOS DIENTES NATURALES Y ALREDEDOR DEL PILAR PROTRUIDO DE UN IMPLANTE SUBPERIÓSTICO EN HUMANOS

El uso de implantes metálicos como una parte integral de el tratamiento prostodóntico es visto con escepticismo por muchos prostodoncistas. Mucho del escepticismo es basado en reportes de resultados a largo tiempo que en vez de ser muy buenos resultaron ser muy pobres. Este resultado inicial, pobre por cierto, estimó en parte, una apreciación incompleta de algunos de los factores críticos, complicados acerca de la ejecución de un buen resultado del implante; en los últimos años el uso de diferentes materiales de implante y el aumento sobre la apreciación de los efectos del hueso y de los tejidos de soporte, son factores primordiales para el diseño del implante, con resultados substanciales, dando un buen descubrimiento en las nuevas técnicas de implantes. El uso de estas técnicas han resultado exitosas, aumentan la vida de ese implante en boca.

De la técnica del implante corriente en uso, una de las más productivas es el que desarrollaron el Dr. Gershkoff y Goldberg. Este implante es construido con VITALLIUM de tipo subperióstico debiéndole mucho a éste la estabilidad como factor de adapte perfecto, con considerable precisión en el hueso en el cual reposa, o, descansa.

Esta localización subperióstica, cerca al adapte del hueso, minimiza la tendencia de que el implante se vuelva móvil. Excepto por

el pilar protruido, el cual es cubierto enteramente por mucosa oral. Sin embargo la utilización de ésta técnica tiene aún en primer lugar pero con un cierto de riesgo de fracaso porcentualmente.

Una de las más comunes causas de fracaso en un implante, es, el desgarramiento de los tejidos que están cubriendo la estructura de metal y ésta área de tejido es la más vulnerable de desgarrarse alrededor del pilar protruido. Sin embargo, acerca de la encía cervical alrededor del pilar, es poco conocida, por lo tanto el propósito de éste estudio fué examinar algunas de estas actividades fundamentales de ésta parte cervical y para compararlo con la encía cervical de la dentición natural.

Resumen

Brill y Krasser fijaron su atención al factor del fluído, que podría ser colectado de la encía gingival y que este fluído era diferente al de la saliva. Ellos encontraron por ejemplo que después de la administración de FLUORESCEIN podría estar detectándose en la encía gingival sana clínicamente de los perros.

Brill y Bjorn después estaban en capacidad para demostrar la presencia de este medicamento en la encía clínicamente en humanos seguidas por una ingestión oral. Estos resultados indicaron el paso de diferentes materiales dentro de la encía gingival.

Bader y Goldhaber estaban también en capacidad de demostrar la presencia de tetraciclina en la encía de los perros seguidas por in-

yecciones intravenosas. Ellos luego no encontraron tetraciclina o en la saliva o en ninguna de las superficies de la mucosa membranosa.

Por lo tanto algunos de los componentes del fluido crevicular han sido identificados por un mecanismo exacto comprometido en la formación de este fluido los cuales aún no se conocen completamente.

La información disponible concerniente del pilar crevicular se hace en estudios histológicos. Estos estudios indican que anatómicamente hay una fuerza similar entre la encía cervical de el implante con el del diente natural. Los reportes y estudios hechos a animales por intermedio de una autopsia han revelado que el cuerpo del implante está rodeado por una cápsula fibrosa de tejido conectivo. En el área del pilar protruido hay aparición normal de células epiteliales cerca a la aproximación del metal, pareciéndose mucho a lo que se encontró en el área del diente natural.

El presente estudio estaba sugerido por el trabajo de Brill y Bjorn y por el de Bader y Goldhaber. Específicamente nosotros determinamos la administración de antibióticos principalmente la TETRACICLINA la cual podría aparecer en el fluido gingival alrededor de los dientes naturales y alrededor de el pilar del implante.

Métodos y Materiales

Este estudio consistió en dos partes:

Parte I: Diseñada para determinar si la administración de la tetraciclina oralmente pasa a dentro de la encía cervical humana sana.

Parte II: Fué la investigación de la entrada de tetraciclina a la encía cervical alrededor del pilar del implante.

PARTE I:

Dos experimentos se hicieron con tejidos de encía sanos clínicamente donde se utilizaron 250 mg de tetraciclina oral (ACTINOMYCIN). El otro recibió 500 mg. de la misma droga. Con filtros de papel cortados en tiras (Whatman No. 3-1 por 30 mm. con topes) depositándolos en el surco gingival para recolectar el fluído antes del secado previo. Los ejemplos fueron colectados a intervalos de medias horas. Las tiras fueron depositadas en el sitio específico por 3 minutos. Las especímenes fueron también recolectadas desde las superficies de el tejido gingival y desde los ductos o conductos salivarios abiertos. Después de la recolección de los ejemplos, las tiras fueron secadas y examinadas bajo luz ultravioleta para detectar la presencia de tetraciclina fluorescida.

PARTE II:

Seis pacientes con implantes subperiósticos en el sitio de selección. Hubo 4 casos con dientes completos en la mandíbula y dos unilaterales implantes mandibulares. Se hicieron historias médicas y odontológicas con un completo examen oral clínico. Se cuidaron los tejidos, la condición y el tipo presentes en las áreas

del pilar del implante. A todos los pacientes que estaban en el estudio se les dieron cápsulas de 250 mg. de tetraciclina e instrucciones para tomar cada 2 y 1/2 horas después del reporte para presentarse a la próxima visita. Cada paciente fué instruído para tomar las cápsulas de tetraciclina 1 hora antes y dos horas después de comer y también olvidar tomar algún elemento que contenga alto contenido de calcio tal como medicamentos antiácidos o productos lácteos. A la siguiente visita los ejemplos fueron colectados de la misma manera como se describió previamente. Los ejemplos fueron tomados desde el cuello cervical del implante y donde los dientes naturales estaban presentes, al igual que ejemplos fueron tomados de el mismo, del cuello cervical de los dientes naturales. Fué también posible recolectar de alrededor de el diente o alrededor de todos los dientes en los cuales presentan restauraciones de coronas completas que estaban permanentemente cementadas. Ejemplos tomados también de los conductos de las glándulas salivales mayores y menores de los labios.

Las tiras de papel que son filtros, usando iluminación ultravioleta, supliendo a la lámpara de pared, con una película de alto espectro y velocidad de ECTACHROME ASA160, el cual se usó como filtros de vidrios ópticos con un tiempo de exposición de 7 minutos.

Resultados

1. La demostración de el material, fluorescente, en el surco gingival después de la administración con TETRACICLINA, en el humano.

Después de la toma oral de TETRACICLINA, fué posible de -
mostrar, la presencia de material fluorescente en el surco de
todos los dientes investigados. La cantidad de material fluo-
rescente, aparece alcanzando un máximo de 2 horas y media, des-
pués de la administración de la droga. No fué posible distinguir
algún gran efecto en la intensidad de la fluorescencia entre los
250 mg. a los 500 mg. de dosis. El tiempo no permitió demos-
trar la presencia de la fluorescencia en la saliva o en las super-
ficies de la encía.

2. La demostración de la fluorescencia en la hendidura gin- gival alrededor del pilar del implante protruido

En todos los casos examinados, la fluorescencia podría ser de-
mostrada en la hendidura gingival del pilar del implante protruí-
do. La cantidad de fluorescencia en las tiras nos dice la cantidad
de inflamación que hay en un tejido crevicular y con el tipo de te-
jido en el área crevicular (mucosa alveolar o encía adherida).

Cuando el tejido crevicular estaba inflamado y el tejido del cual
se iba a utilizar para el pilar del implante, donde estaba la muco-
sa alveolar. De otra manera cuando la corona estaba clínicamen-
te sana de inflamación y el área crevicular consistía en encía ad-
herida firme y con menos fluído crevicular.

Presentación del Caso

CASO 1

Paciente de 41 años blanca; sexo: femenino; buen estado de salud.

Completamente edentula. Se le colocó un implante mandibular total, con seis meses de estudio antes de colocarlo. El tejido gingival en el área del pilar del implante estaba ahora inflamado y este consistía en la mucosa alveolar herida. Cuando se probó el tejido, se encontró que era fácilmente reparable, alrededor del pilar y éste sangraba rápidamente al ser tocado. La apariencia de las tiras que se retiraron de la hendidura hecha por el pilar y vistas bajo el microscopio con luz ultravioleta son demostradas (grupos byc) por ejemplo, las tiras del grupo A, fueron recolectadas de secreciones de las glándulas mucosas del labio inferior. Algunas de las tiras sacadas de la hendidura (grupos b y c) son mostradas en áreas oscuras con luz ultravioleta. Estas áreas son bien secadas, con aire comprimido, del sangrado que se produjo, que ocurrió a raíz de la inserción de las tiras dentro de la hendidura.

CASO 2

Paciente de 76 años; blanca; sexo femenino, buen estado de salud. Completamente edentula. Se le hizo un implante mandibular total y se le puso hace 6 años. Clínicamente, el tejido gingival, del área del pilar protruido, estando inflamado siendo esta inflamación de la mucosa alveolar.

CASO 3

Estas pacientes de 64 años, las cuales fueron, mujeres, blancas, completamente edéntulas. Ellas tuvieron un implante completo en la mandíbula, años antes a la examinación. Clínicamente los teji-

dos aparecieron inflamados y el área crevicular estaba com - puesta por mucosa alveolar. El tejido fué fácilmente retraído alrededor del pilar y el sangrado abundante en la manipulación.

CASO 4

Pacientes de 55 años, mujeres blancas con buena salud. Ellas tenían una historia de tuberculosis tratada y estaban tomando estrógenos y vitamina B12. Totalmente desdentadas y con un implante mandibular, 13 años de la examinación.

Clínicamente los tejidos eran normales. Estos no tenían inflama- ción en las áreas cervicales de los pilares protruidos. Pero la mayor parte, el tipo de tejido formado en el área cervical, fué encía adherida. Pruebas en el cuello de estos casos revelaron un sellamiento gingival, sin preparación previa fuera de la evi- dencia de el sangrado.

CASO 5

Pacientes de 49 años, mujer, blanca, con buena salud presentando un implante mandibular unilateral que fué colocado 6 meses antes del examen para seguir como pilar distal sobre el lado de- recho de la plantilla fija de toda la mandíbula. La permanencia natural de los dientes ha sido preparada para las coberturas to- tal de las restauraciones y cuando los ejemplos creviculares fue- ron recogidos de el rededor de estos dientes, las coronas tempo- rales fueron colocadas.

La apariencia del tejido alrededor del pilar del implante fué excelente, estos no tenían signo de inflamación en el área del pilar aunque alguna evidencia de inflamación leve en la encía cervical de los dientes naturales. Probando alrededor del cuello del pilar del diente, reveló no ser discernible el fondo del surco y el sangrado no podía ser sacado. En el cuello de los dientes naturales la prueba indicativa de fondo del surco es de 1 a 2 mm.

CASO 6

Fué realizado con pacientes de 38 años, mujeres blancas con buena salud. Con un implante unilateral izquierdo en la mandíbula, habían sido colocadas un año antes a estos exámenes. Estos sirvieron como pilar distal de un puente fijo utilizando las cúspides de el primer premolar como pilar anterior.

Los puentes fijos fueron presentados en los otros tres cuadrantes posteriores. Los dientes anteriores no fueron involucrados en la restauración. Los tejidos gingivales, alrededor del pilar implantado y alrededor de los dientes naturales, apareciendo normales. Hubo algunos signos de inflamación en las áreas de los dientes con coronas. El pilar implantado, fué cercado en la mayor parte por ajuste gingival.

DISCUSION

La habilidad de adaptar y contornear el epitelio oral, ha sido sugerido por varios autores implantólogos. Nosotros hemos mostra

do microscópicamente que una unión epitelial ocurre sobre una corona acrílica por lo tanto ocurrirá sobre un implante acrílico con diferentes tipos de raíz por supuesto en acrílico. Zande ha demostrado, que el mismo tipo de unión se hace con acetato celulosa insertado dentro del surco gingival entre el epitelio y la raíz.

Si este tipo de unión puede ser demostrado alrededor con estos materiales extraños, entonces esto es concebible de tal manera que un tipo similar de unión puede estar alrededor del pilar protruido de una dentadura implantada.

Los resultados presentes indican claramente que la administración oral de tetraciclina puede ser detectada alrededor del cuello gingival del diente natural, donde los tejidos gingivales son relativamente libres de inflamación. El propósito de ayudar al fluído crevicular, nos indica resultados en dosis de 250 mg. de tetraciclina los cuales son suficientes para el mejoramiento de un paciente.

Los resultados de la segunda parte de este estudio indican que la tetraciclina también aparece en el fluído obteniendo del cuello la forma alrededor del implante. Esto es difícil, por que hacer una comparación del fluído que flota alrededor del implante y alrededor del cuello del diente natural. Nuestros resultados, sin embargo sugieren que la producción del fluído en el implante es similar. Los resultados desde esta parte de la investigación sugieren que la cantidad del fluído que esta pasando dentro del surco

del cuello del implante está relacionado con la cantidad de inflamación presente en la parte cervical. Esta sugerencia es apoyada por el trabajo de Brill, quien alrededor de la inflamación de los tejidos gingivales de animales experimentales resultaron aumentando la flotación del fluido crevicular. También Loe y Holm-Pederso han demostrado que la colección del fluido crevicular desde la salud gingival del cuello, siendo dificultosa pero este fluido coleccionado desde la inflamación gingival. Orban y Estallar fueron incapaces de demostrar una relación cuantitativa entre la entre la cantidad de fluido que flota crevicularmente y la condición inflamatoria de los tejidos indicando la cantidad de inflamación presente en los tejidos gingivales.

Esto ha sido demostrado en este estudio de tal manera que el fluido cervical flota aumentado donde el área crevicular consistía en mucosa alveolar y el mismo fluido apareció en una disminución en las áreas en las cuales consistía en la encía adherida. Este efecto sobre el fluido fué probablemente relativa para establecer la unión epitelial con el pilar posterior. La encía firme o adherida produjo una estabilidad en el área crevicular la cual fué probablemente más resistente en la impactación del diente. Resultando un nivel bajo de inflamación en los tejidos cervicales.

3.3 EL EFECTO DEL METRONIDAZOL COMO TERAPIAS EN ENFERMEDADES PERIODONTALES EN HUMANOS

Las lesiones avanzadas de enfermedad periodontal, están, asociadas con una microflora subgingival, predominada por gramnegati-

vos anaeróbios bastoncillos, espiroquetas y otros anaeróbios móviles. Esto ha sugerido que en los tratamientos de control de enfermedad periodontal, la eliminación de patógenos selectivos, por el contrario, puede ser preferido que a la microflora subgingival "inn toto" (Loesche 1976). La eliminación selectiva de patógenos periodontales puede ser acompañada, del uso de componentes antibacterianos, los cuales pueden ser acompañados del uso de componentes antimicrobianos los cuales tienen un espectro limitado de actividad contra las bacterias anaeróbicas. El METRONIDAZOL es un componente antimicrobial el cual es activo contra organismos tales como la VEILLONELLA, BACTEROIDES FUSOBACTERIAS, ESPIROQUETAS, las cuales todas son componentes importantes en la microflora asociada a destrucciones por enfermedad periodontal en humanos. En un estudio por Loesche en 1981 con el metronidazol, el que usó en el tratamiento de cinco pacientes con problema periodontal y se encontró que tiene efectos pronunciados sobre algunos parámetros clínicos tales como:

SANGRADO GINGIVAL, PROVEYENDO GRAN PROFUNDIDAD y diferentes NIVELES DE UNION, siendo características de la enfermedad periodontal. Esa gran profundidad del surco era explorado.

Hallazgos similares han sido reportados por HELJL (1981) de experimentos en perros.

La finalidad de los presentes estudios a las investigaciones hechas, fué el estudio del mayor tiempo de efecto de la administración sis-

témica de METRONIDAZOL, solo ó en combinación con escalas subgingivales con parámetros de la enfermedad periodontal en humanos.

- Materiales y Métodos

Sesenta pacientes participaron en la prueba, ellos fueron seleccionados para el estudio, para estudiar la enfermedad avanzada periodontal. O sea que ha afectado más de cuatro partes del diente contralaterales, con enfermedad en la cual la profundidad del surco puede ser de 6 mm. y donde el 50% de la altura del hueso alveolar se ha perdido.

En un recuento bibliográfico se asesoraron:

1. HIGIENE ORAL:

INDICE DE PLACA (SILNESS Y LOe 1964)

2. CONDICIONES GINGIVALES:

INDICE GINGIVAL (LOe y SILNESS 1963)

3. SONDEAJE DEL SURCO:

NIVEL DE UNION DEL MARGEN GINGIVAL en M.M.

La composición de la microflora subgingival fué determinada por análisis histométricos bajo un microscópio de campo. (Listgarten

y Hellden 1978).

El número de células inflamatorias infiltradas fué determinada por los mismos análisis histiométricos de biopsias gingivales. El número de la infiltración fué seguido, usando un método seguido por Taggeet en 1975.

Estos pacientes fueron distribuídos al azar, dentro de dos grupos de tratamiento. Estos fueron el TEST Y EL GRUPO CONTROL.

Los pacientes del grupo examinado o del TEST recibieron:

- 200 mg de METRONIDAZOL, cuatro veces al día por tres períodos, cada uno de dos semanas, en intervalos de ocho semanas. Los pacientes del grupo control, no recibieron antibiótico como tratamiento.

Todos los pacientes recibieron, diariamente, instrucciones de higiene oral y prácticas en el uso del hilo dental para limpiar cada diente.

Ellos recibieron también, una serie de escalas, con dos cuadrantes explicando la dentición y su erupción de cada una de las arcadas dentarias.

Aproximadamente se les pedía que fueran a control cada cuatro citas, siendo como un programa durante dos semanas donde se re-

quería que la propia encía se debridara. Cada una de estas visitas se le precedía a hacerle un índice de placa o de higiene oral para saber como se estaba progresando el tratamiento y si el paciente necesitaba que le enseñaran otra técnica de limpieza oral y que le conviniera más. Las reexaminaciones fueron hechas a la segunda, décima, veinteava, treintava, y a la cincuentava semana después de la examinación de las biopsias para saber como estaban respondiendo las células. Ahora a los pacientes también se les revisó cada dos, veinte y cincuentava semana después de la iniciación de la terapia.

- Resultados

PARAMETROS CLINICOS:

En todos los pacientes que cada uno se controlaba su propia placa, resultaron con magníficos resultados en sus condiciones de higiene oral. Entonces, la reexaminación de varios casos no presentaba placa en sus diferentes superficies de los dientes, mientras que las superficies que recibían placa presentaba un resultado final de dos o tres donde cada uno de ellos no tenían placa o era muy poca.

No hubo una diferencia entre el TEST y el grupo control, mirando sin embargo la frecuencia de la distribución de varios índices de placa como resultados finales.

CONDICIONES GINGIVALES:

El mejoramiento de la higiene oral y el meticuloso debridamiento

gingival resultaron en ambos grupos de pacientes, con una marcada mejoría de las condiciones gingivales. Entonces la reexaminación se hizo después de la 10, 20, 30 y 50ava, semana revelando las escalas por cuadrantes, proveyendo el no sangrado gingival. También, las condiciones gingivales, de los sitios que no se examinaron para llevarlos a una escala fueron mejoradas. Este mejoramiento fué sinembargo, menos llamativo, que en los sitios que se llevaron a una clasificación y la apariencia de los sitios que no se llevaron a escalas de el grupo control.

Entonces, mientras cuatro de los reexaminados después de dos semanas de intervalo, estaban ya sanos, pues no se podían clasificar en el índice de enfermedad gingival, siendo estos del grupo examinado dejando un índice de dos o tres sanos entre todo el grupo; entre el 15 al 20% de los examinados del grupo control en el cuadrante no clasificado presentaba sangrado.

SONDAJE DEL SURCO:

Después de la iniciación del tratamiento el porcentaje del sondeaje de la profundidad del surco era mayor o igual a seis mm., gradualmente decreciendo y eventualmente apareciendo como cero en la escala de los sitios examinados del grupo control y del examinado. Los cambios no fueron observados tal como se esperaba en los sitios no clasificados del grupo control y del examinado. Los cambios no fueron observados tal como se esperaba en los sitios no clasificados del grupo control. Una reducción marcada del sondeaje fue, sin embargo, también notado en los sitios no clasificados en el grupo investigado. Entonces la examinación en la cincuenta

tava semana nos dá como resultado el 25% de los sitios gingivales examinados en este grupo, siendo su sondeaje de 4 mm. mientras que bolsas iguales que 6 o mayor de 6 mm. podrían ser vistas.

- Los cambios en los niveles de unión de la encía adherida

El daño de la unión, clínicamente se notó, durante la cincuentava semana en los sitios clasificados, entre 1.6 y 1.8 mm. En los sitios no clasificados del grupo control los niveles de unión no se disminuyeron después del tratamiento, mientras que los sitios no clasificados en los pacientes tratados con metronidazol tuvieron un pequeño cambio de poca significancia clínica que era de 0.8 mm.

PARAMETROS MICROBIOLOGICOS

LAS CELULAS COCIDES, en los sitios clasificados de los grupos examinados y de los grupos control, aumentaron marcadamente en porcentaje, desde un daño alrededor del 30%, en comparación con la línea base de 70 a 80%, siguiendo las pruebas del tratamiento. En los sitios no clasificados del grupo control no ocurrió ninguna alteración significativa. En cambio en pacientes que recibieron terapia con metronidazol, también en sitios no clasificados mostraron una marcada elevación en el número de células cocoides.

ESPIROQUETAS

En las escalas subgingivales y en las medidas de control de placa

iniciales, el porcentaje de espiroquetas en ambos grupos de pacientes fué marcadamente reducido, y es realmente reducido a través de las cincuenta semana de observación. En los sitios no clasificados del grupo control el porcentaje de espiroquetas no cambió.

La terapia con metronidazol no tuvo resultados concomitantes de aumento ni sustanciales reducciones en el número de espiroquetas.

PARAMETROS HISTOLOGICOS

En todos los cuatro grupos de la prueba, el tamaño de la infiltración leucocitaria en las biopsias gingivales decrecieron entre la línea base de la examinación y la reexaminación, en los sitios clasificados, sólo se observaron diminutas infiltraciones en la segunda, vigésima y cincuenta seman, mientras que en los sitios no clasificados del grupo control presentaban una densa infiltración que se mantenía en la porción apical de los tejidos gingivales a lo largo de la cincuentava semana. En los sitios no clasificados de los pacientes tratados con metronidazol, después de la vigésima y cincuenta semana se encontraron células inflamatorias infiltradas las cuales podrían estar identificadas solamente en una zona angosta del epitelio de unión.

CONCLUSION:

El resultado de esta prueba, la cual incluyó asesoramientos clínicos, microbiológicos e histológicos con parámetros claramente su

geridos para atacar directamente los microbios con una terapia antimicrobial para que pueda alterar el potencial patogénico de la planta subgingival. Más tarde los estudios a largo término, era necesario disociar la enfermedad si se continuaba la terapia con metronidazol que podría reestablecer el estado patológico microbial induciendo la enfermedad periodontal progresiva.

3.4 LA PRUEBA DE EL PASO DE RACYCLINA INTRAVENOSA ADMINISTRADA EN EL SURCO GINGIVAL DE DIFERENTES PERROS

En 1958, Brill y Krasse demostraron que el sodio fluorescente, después de la inyección intravenosa dentro del torrente circulatorio de los perros, pasaba a través de los espacios de los tejidos y emergieron dentro de la cavidad oral. Esto también fué demostrado en humanos después de la administración oral de este medicamento. En vista de esta propiedad fluorescente de las familias de las tetraciclinas, como una buena importancia en la aplicación clínica y similar de los antibióticos y similar al peso molecular de los fluorescentes (350-100), series de experimentos usando perros fueron ideados, para determinar si la tetraciclina podría ser detectada en el surco de alguna manera como ser un producto fluorescente.

- Materiales y Métodos

Perras mestizas de aproximadamente un año de edad, pesando 10 kilogramos y exhibiendo clínicamente un mínimo de inflamación gingival, fueron seleccionadas. La anestesia general, fué obteni-

da con PENTOBARBITAL SODICO, intravenoso. Siguiendo el método de Brill et. al, pequeñas (1 x 4 mm.), tiras de WHAT-MAN No. 1, filtros de papel, que fueron preparados finalmente con cintas. Las cintas finales, retenidas previamente dentro y aislado del surco gingival. Luego la inyección intravenosa de tetraciclina, Hc1, dentro de la vena cefálica de las patas delanteras de los animales, las tiras fueron recogidas a intervalos de 10 seg. Las tiras recolectadas fueron expuestas a la iluminación de un OSRAM H B O 200 con una bombilla a vapor de mercurio, con muy apropiada filtración, para producir luz ultravioleta de 300 a 500 unidades amstrong.

- Resultados

A. Demostraciones de fluorescencia en surco, siguiendo la administración intravenosa de varias concentraciones

La fluorescencia fué hallada en aproximadamente el 80% del surco con dosis terapéuticas, de tetraciclina administrada.

Para animales de esta talla con una dosis de 10 mg/kg.

El antibiótico puede ser detectado en las tiras 30 segundos después de la administración de dosis de 20 mg/Kg y aún más altas. La dosis mínima detectable por este sistema, fue de 6.5 mg/Kg y fué demostrable en el fluido del surco en 2 1/2 a 10 minutos. De 5 a 6 mg/Kg algunas tiras no mostraban fluorescencia en su totalidad, aún después de 12 horas después de la inyección. Como la dosis administrada fué incrementada, el tiempo para la aparición disminuyó hasta el mínimo de 30 segundos fue alcanzado.

Estos experimentos demostraron que la relación en las tiras de dosis tiempo y sugirieron que el factor concentración es de alguna importancia en el sistema. En otras palabras una cantidad suficiente de tetraciclina, se debe acumular en el fluido, después esto es demostrable. A menores dosis, más tiempo aparentemente es requerido para alcanzar su punto.

B. Fluorescencia "in vivo" de tetraciclina administrada intravenosamente

Una modificación de la técnica de las tiras, fue usado en la demostración de fluorescencia de el exudado "in vivo", como se difunde en el papel filtro. La iluminación ultravioleta directa de los tejidos orales, durante y subsecuentemente a la administración de la tetraciclina en este experimento reveló la aparición gradual de fluorescencia dentro de la encía adherida, la cual se difunde de aquí, a la mucosa alveolar y al margen gingival, moviéndose en ambas direcciones simultáneamente (Fig.5). Excepto en el área del surco gingival el cual fue bañado con fluido crevicular, la tetraciclina no estaba presente en la superficie de la mucosa.

Esto fue evidenciado por fracaso de áreas pigmentadas a la fluorescencia. En adición, el material no fluorescente puede ser obtenido por frotación de la superficie de la mucosa. Secciones congeladas de encía y tejido conectivo subepitelial de soporte, cortadas a 4 μ y observando microscópicamente bajo iluminación de luz ultravioleta, mostraron la fluorescencia difusa, a través del espécimen entero.

C. Tentativas para demostrar la excreción salivar de tetraciclina

Los intentos fueron hechos para demostrar la presencia de tetraciclina en la saliva, por colocación de tiras de papel filtro sobre los conductos de la parótida y en el piso de boca. Sin tiempo, siguiendo la administración de tetraciclina, podría ser demostrada ninguna fluorescencia salivar. Ninguna fluorescencia sacada del piso de boca puede ser mostrada del derivado de la concentración de contaminación del surco gingival. Este fracaso por demostrar la fluorescencia salivar, sostuvo la verdad a través de entera cantidad de dosis probadas por períodos arriba de 24 horas.

D. Intentos de fluorescencia en dosis de tetraciclina con tiras de papel

En orden aproximado la cantidad de tetraciclina absorbida en el surco, difieren de las concentraciones salinas que fueron preparadas. Sorprendentemente las tiras profundizadas dentro de estas soluciones no fluorescieron bajo iluminación ultravioleta. Subsecuentemente fue encontrado que solamente en suero ó soluciones de fracción de albúmina, la tetraciclina podría mostrar fluorescencia. Por lo tanto la sensibilidad del sistema de ensayo fue determinado por soluciones iguales de tetraciclina en suero y comparando su intensidad de fluorescencia con las de las tiras de prueba removidas de animales. Concentraciones menores que 1 mg/ml. mostraron no ser detectadas. Este sistema indica

que las tiras removidas del surco gingival contenían concentraciones cercanas a 5 mg/ml. siguiendo dosis de 10-20 mg/Kg.

DISCUSION

Aunque los antibióticos son excretados en la saliva, la concentración es más baja que en los niveles de suero, y la rata de excreción es generalmente más rápida, dependiendo del antibiótico usado. Kraus en 1951 y Bender en 1953, observaron unos niveles salivares pico promedio de 0,45 y 0,116 mg/ml, siguiendo la administración oral e intravenosa respectivamente. Esto podría hacer notar que estas concentraciones fueron detectadas en toda la saliva, una luz del presente reporte, y pueden haber sido contaminadas con antibiótico derivado del surco gingival. Esto puede ser significativo en los ensayos de saliva obtenidos por cateterización de los conductos de la parótida y la submaxilar, dando simplemente, concentraciones detectables. Asumiendo que una baja concentración del antibiótico estuvo presente en la saliva de nuestros perros, nosotros podemos suponer que el fracaso para detectar esta presencia en las tiras filtro, fué debido a que cada una de las concentraciones de tetraciclina fueron bajas a la sensibilidad del sistema, amortiguando la fluorescencia de alguna manera, ó de ausencia de ciertos factores necesarios para la fluorescencia.

El fenómeno de la fluorescencia la tetraciclina, bajo iluminación ultravioleta es una función de la habilidad de la molécula antibiótica para formar enlaces con ciertos cationes bivalentes, y la aparición en suero por ser transportado en la fracción de albúmi-

na. Esto puede hacer notar que la tetraciclina en soluciones acuosas no fluorescieran sin la adición de cationes adecuados, tal como el Ca^{++} . Ejemplos de saliva humana mezclada, a los cuales fueron agregados altas concentraciones de tetraciclina, no fluorescieron hasta que el Ca^{++} fue adicionado a la solución.

Las tiras de papel filtro empapadas en tetraciclina, conteniendo saliva, no fluorescieron hasta la zambullida en solución de Ca^{++} . Las tiras de nuevo colocadas en el conducto de la parótida de los perros inyectados con tetraciclina y tratados con una solución de Ca^{++} , falló aún a la fluorescencia, sugiriendo que una muy pequeña, si en ninguno, de los antibióticos fué presentado.

En vista de los hallazgos de Kraus y Bender, del seguimiento de las dosis terapéuticas, la excreción salivar de tetraciclina es baja, y demostrando nuestros resultados, las concentraciones significantes de tetraciclina en el fluído del surco gingival, parece que la mayor vía de entrada en la cavidad oral de tetraciclina administrada sistémicamente, está en el surco gingival.

Estos hallazgos pueden explicar, los conflictos de datos encontrados en la literatura, concerniente a la concentración de varios antibióticos excretados en la saliva y enfatiza la necesidad de consideración, de la presencia de factores contaminantes en toda la saliva, la cual tiene ganado el acceso a la cavidad oral por la vía del surco gingival.

SUMARIO

El Hc1 de tetraciclina, administrado intravenosamente en perros fué mostrando que rápidamente emerge en el fluído gingival del surco, por la absorción de las tiras de papel filtro y en la iluminación con luz ultravioleta. La sensibilidad de este método fué determinada para estar cerca de 1 gm/ml. e indicó que las tiras removidas de la encía contenían concentraciones cercanas a 5 gm/ml. siguiendo dosis de 10-20 mg/kg. de tetraciclina.

El fracaso para detectar la fluorescencia a la tetraciclina en la saliva, sugiere que el surco gingival es una mejor vía de entrada en la cavidad oral de los antibióticos como la tetraciclina.

3.5 EFECTOS SOBRE LA EXCRECION DE LOS ANTIBIOTICOS EN SALIVA HUMANA.

I. PENICILINA II. ESTREPTOMICINA

El propósito de este estudio fué el de medir y comparar las concentraciones de los antibióticos en sangre, suero y en la saliva después de su administración parenteral. La parte uno es la investigación de las penicilinas y estreptomocinas encontradas en la sangre, suero y saliva a varios intervalos después de una sola dosis de una inyección parenteral de ambos antibióticos. Esta investigación fué tomada por que los niveles de antibióticos en saliva pueden ser significantes en la prevención de bacterias después de una exodoncia dental.

Los estudios previos sobre la administración profiláctica de anti-

bióticos para el propósito de prevención bacteremias tiene énfasis en los niveles óptimos de suero y de sangre. Ninguna consideración adecuada ha sido dada para las concentraciones de antibióticos en la saliva. Los resultados han sido principalmente evaluativo al natural.

Herrel enunció, adecuadas dosis de la penicilina, y como se encontraba en saliva humana después de la administración sistémica no dando comparaciones cuantitativas ni en saliva, ni en sangre, ni en suero. La penicilina es excretada en la saliva solamente si las dosis son realmente altamente grandes (500000 unidades en 24 horas). Y se encuentra solamente en el estado inicial, puesto que la penicilinasas de la boca formada destruye rápidamente el antibiótico.

También se ha demostrado la excreción de estreptomycinina por la saliva.

Esto mostró que las bacterias, particularmente el grupo de los estreptococos VIRIDIAMS, el cual tiene recubrimiento de los efectos tóxicos de la penicilina, son extremadamente y extraordinariamente susceptibles a la acción de los mecanismos de defensa del cuerpo. Esto mostró la significancia de una concentración subletal de las concentraciones de la penicilina.

PROCEDIMIENTOS

Administración de Antibióticos

Los pacientes fueron seleccionados, entre quienes no habían teni-

do una terapia con antibióticos por lo menos 10 días antes del inicio de el tratamiento. Una dosis particular, que consistía en una mixtura de 1 gm. de Dihidrostreptomina y 40000 U. de penicilina, (100000 penicilina sódica cristalina y 300000 de penicilina procaínica) fué administrada intravenosamente a cada paciente.

Para el propósito de chequear, a unos pocos pacientes, la fueron dados, 400000 U. de penicilina, fuera de la estreptomina. Un tercer grupo de sujetos fueron escogidos de personal de laboratorio, no recibieron terapia con antibióticos y fueron usados como grupo control.

RECOLECCION Y TRATAMIENTO PRELIMINAR DE LAS MUESTRAS

Las muestras de sangre, suero y saliva, aproximadamente se recolectaron 5 ml. de cada uno, fueron tomados a 0.5, 1, 2, 4, 6, y 8 horas después de la administración de los antibióticos.

SANGRE: La sangre coagulada fué centrifugada a 1500 revoluciones por minuto durante 10 minutos.

SUERO: Fué separado de la sangre al ser centrifugada aquella, y fué guardada en los compartimentos de congelación de un refrigerador, para llevar el seguimiento diario.

SALIVA: Fueron recolectados en frascos, la salivación fué primero inducida en los pacientes, para esto se necesitó que cada

uno tuviera media parte de una lámina de parafina mordida, las muestras entonces de saliva fueron inmediatamente congeladas por inmersión de los frascos en una mixtura de Dióxido de carbón sólido y 95% de alcohol etílico. Estas fueron almacenadas a menos 15 grados centígrados, hasta la examinación del día. Después fueron descongeladas a temperatura ambiente y fueron centrifugadas a 1500 rpm durante 15 min. y el líquido flotante fué usado para la prueba.

ENSAYOS DE ANTIBIOTICOS EN SUERO Y SALIVA

Los especímenes de sangre, suero y saliva fueron probados turbidimétricamente, por un método basado en la técnica de Osgood y Graham, modificada por Whitlock, Hunt y Tashaman.

En éste método un organismo sensitivo al antibiótico, es cultivado en un tubo de control, y también en un tubo conteniendo antibiótico. Osgood, pudo demostrar, que la concentración del antibiótico es proporcional, al valor de la diferencia de Turbidiccción en el tubo de control y la turbidiccción en el tubo conteniendo el antibiótico. Cantidades definidas de antibiótico son adicionadas a la salinidad antibiótica y son probadas de acuerdo a estos principios; los datos que se obtienen son usados para construir curvas estandares. Turbidimétricamente, los datos obtenidos del examen de cultivos de los flúidos del cuerpo son evaluados por comparación por las curvas estandares.

Modificación del método

Los métodos y materiales necesitados para calcular los resultados, fueron algunos como los descritos por los investigadores antes mencionados, excepto por una diferencia en las concentraciones de estreptomomicina, y penicilina en la saliva y en las pruebas de salinidad fisiológica, usadas para determinar las curvas estandar. (Tabla 1).

Con los antibióticos administrados simultáneamente, fué necesario para el estudio un método para probar un antibiótico en presencia del otro.

PRUEBA DE LA ESTREPTOMICINA EN LA PRESENCIA DE PENICILINA

Los organismos sensitivos a la estreptomomicina usados, fueron formas OREGON J de estafilococos aureos. Tipo de cultivo americano No.0801. La penicilina fué adicionada (antes licuada, que la prueba de inactividad solo presente con penicilina.

PRUEBA DE LA PENICILINA EN LA PRESENCIA DE LA ESTREPTOMICINA

Los organismos sensitivos a la penicilina fueron usados con FDA formas 209 de estafilococos aureos, estos organismos han sido aniquilados muy poco pero si han cogido una gran resistencia a 100 mg. por ml. de estreptomomicina por transferencias múltiples de cantidades aumentadas de la misma estreptomomicina.

Algunos pases de saliva o algunos frotis de saliva sobre el desarrollo de la prueba en el organismo dieron efectos no específicos inhibitorios.

La discrepancia sin embargo es negligente desde la diferencia de 5 unidades, equivalente a la concentración de 0.006 unidades por mililitro de estreptomina. (Actualmente el valor máximo de estreptomina pudo haber sido de 0.63 mg. por mililitro, pero el antibiótico no se diluyó al 1:2 con penicilinas).

RESULTADOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION

SANGRE EN SUERO: Una hora después de la administración de la mixtura de penicilina - estreptomina, el número de unidades de penicilina por mililitro en sangre fué:

El valor obtenido por 34 pacientes adultos fué: 2.84

El valor más alto fué: 4.20

El valor más bajo fue: 0.40

El nivel pico en la primera hora de el experimento fué sostenido durante dos horas.

Al final de la cuarta hora estaba cercano al 60%.

Una media hora después de la administración de la mixtura penicilina estreptomina, nos da así:

La penicilina no pudo ser detectada en la mayoría de los pacientes aunque pocas concentraciones, de 0.0125 a 0.025 unidades/ml. fueron observadas.

Al final de la primera hora, sin embargo, la concentración de penicilina en U/ml en la saliva fué así:

Puntaje de 31 pacientes, 0.029;

El valor más alto alcanzado fué 0.062

El valor más bajo fué de 0.0125

Los niveles pico fueron alcanzados en la primera hora; después se observó un considerable descenso.

Las cantidades detectables de penicilina son presentadas al final de la 6ta. y 8va. hora.

La rata de destrucción de penicilina, depende de la concentración, va de mayor a menor concentración. En la concentración pico de 0.062 U/ml, del 50 al 55% de la penicilina es destruída hacia el final de la segunda hora. Sin embargo, la rata de destrucción no es más rápida en saliva que en el agua.

Esto sugiere, que la penicilina no es afectada por los organismos que producen penicilinasas, sino por la acción de otra enzima.

Una hora después de la administración de penicilina sin estreptomycinina en un menor grupo de pacientes, la concentración de penicilina en la saliva estuvo cerca de la misma como en el grupo que recibieron la mixtura de penicilina-estreptomycinina.

RESULTADOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE ESTREPTOMICINA

Sangre-Suero: una hora después de la administración, la estrept-

tomicina por mililitro de sangre y suero era así:

Valor de 34 pacientes: 19.3

El más alto 32.0

El más bajo 4.0

Los niveles fueron sostenidos por dos horas. Al final de la cuarta hora estos descendieron en un 50%.

Al final de la 8va. hora 4 microgramos por mililitro aún se encontraban presentes (Tablas 4 y 5).

Saliva:

Las concentraciones de estreptomocina de saliva fué mayor al final de la mitad de la cuarta hora.

3.6 UNA EVALUACION EN LA TOMA DE MINOCICLINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL

El propósito de este estudio, estuvo determinada por el paso y la concentración de minociclina en el fluido de la encía cervical (GCF), y la relación entre esta concentración en saliva GCF, salud y cambios periodontales. Por encima de un período de 8 días, 10 adultos con enfermedad periodontal, recibieron oralmente 200 mg. por día de minociclina y otros 110 recibieron 150 mg. por día. Los parámetros evaluados incluyen el DMF (índice gingival, índice de placa, fondo del surco, evaluación del tejido blando). SMA-12 CBC, tiempo de PROTROMBINA y concentraciones de minocin en suero, saliva y GCF. El valor de el DMF, fondo del surco, SMA- 12, CBC, y el tiempo de protrombina, estuvieron determi-

nados de 1 a 8 días. Todos los otros parámetros, fueron evaluados en 1, 2, 3, 5 y 8 días. Los resultados de este estudio, presentaron, demostrando que la administración de minociclina resultó sin cambios significantes en la química de la sangre. El contenido de la sangre y en el tiempo de protrombina fué efectivo contra microorganismos orales, como presentación para la reducción en el valor de la placa, produciendo un mejoramiento en la salud gingival, estando presente en el suero en niveles efectivos terapéuticamente. Cuando se da 200 mg. o 150 mg. por día y entrando esta concentración en el fluido de la encía cervical en los 5 períodos o niveles en que se puede encontrar el suero.

El HC1 de minociclina, es una tetraciclina semisintética la cual fué introducida por primera vez en 1967. Esta es efectiva, contra un amplio espectro de antibióticos, afectados por la mayor parte de tetraciclinas, pero es más efectiva contra estafilococos, los cuales resisten a otras tetraciclinas. La minociclina HC1, tiene una vida media larga en el suero y una baja rata de excreción urinaria que muchas de las otras tetraciclinas.

Esto permite el uso de dosis más pequeñas con menor frecuencia.

También es la más soluble en lípidos, que las otras tetraciclinas comerciales evaluadas y por lo tanto pueden difundirse dentro de más cuerpos que las otra tetraciclinas.

Dos estudios han mostrado cualitativamente, que las tetraciclinas pasan dentro del fluido crevicular gingival (GCF). Uno de los estudios cuantificó las concentraciones de tetraciclina en GCF y el

otro la cuantificó en saliva y en lágrimas. Este estudio más tarde mostró que la minociclina es encontrada en altas concentraciones, en saliva y lágrimas, más que otras tetraciclinas comunmente usadas.

De tres estudios recientes dos han sugerido que las tetraciclinas pueden tener efectos benéficos en el tratamiento de enfermedad periodontal. El disernimiento de los estudios no mostraron diferencias histológicas o microbiológicas cuando la tabla de escala solo fué comparada con la raíz.

Una revisión en cuanto a las tetraciclinas fué hecho y publicada en 1976, en la cual hay consideraciones relativas por su valor en la odontología.

Designación del Estudio y Métodos

El objetivo de este estudio, fué determinar el paso dentro de el organismo y la correcta concentración que es dada a los pacientes de Minociclina en GCF al mismo tiempo, la relación entre ésta concentración en saliva, suero y los cambios en la salud periodontal.

Veinte adultos, masculinos y femeninos entre las edades de 22 y 55 años estuvieron en el estudio, teniendo además gingivitis y/o periodontitis.

Las siguientes razones fueron dadas para excluír de este estudio a ciertos pacientes:

- Alergia a la tetraciclina
- Profilaxis dental un mes antes de la iniciación del estudio.
- Uso de antibióticos tres meses antes de la iniciación del estudio.
- Desórdenes del tracto urinario.
- Enfermedades sistémicas o desórdenes sistémicos.
- Uso de otros medicamentos durante el estudio o una semana antes de la iniciación del estudio.
- Puentes removibles puestos como pilares los cuales tienen que ser evaluados.
- Pacientes que están tomando suplementos nutricionales o dietas especiales.
- Pacientes con GUNA.

Los parámetros de medidas fueron:

1. INDICE DMF
2. INDICE GINGIVAL (G1, Loe)
3. INDICE DE PLACA (Pi Loe solamente visual)
4. Bolsas periodontales o la profundidad del surco medidas de estandarización, con pruebas periodontales de william y fox.
5. El fluido gingival crevicular o del cuello cervical se mide en volumen en cuanto al antibiótico que está ahí, y la concentración de el antibiótico sobre los dientes con depresión crevicular gingival de más de 4 mm. Al menos 4 ejemplos

en cada paciente fueron estudiados y evaluados. Se distribuyeron en las cuatro arcadas de la cavidad oral.

6. Niveles en suero sanguíneo de la minociclina.
7. Evaluación de los tejidos blandos orales.
8. Tiempos de protrombina y SMA-12, y CBC.

Los niveles de minociclina en suero, saliva, y en el fluído gingival cervical después fueron modificados por el método de Bennett J. y colaboradores. Una gota de nutriente cada 20 horas - aniquila las cepas de los bacilos aereus (ATCC 11778), siendo evidentemente eventualmente difundido sobre la superficie del recipiente de AGAR-SANGRE. Después de 16 horas de incubación a 30 grados, la mitad de el crecimiento en el recipiente fué transferido a 100 mililitros de fosfato triptoso mezclándolo muy bien. La densidad óptica de la suspensión fué ajustada a 0.300 a 500 mu en el espectrofotometro del Dr. Colman Jr. El agar nutriente (1.5%) fué preparado en autoclave y temperado a 46 grados centígrados, en un baño de agua y entonces le inocularon 1.2 ml. de suspensión (preparada anteriormente) a el organismo por 250 ml. El plato fué bien completado, con una solución estandar de monociclina, entonces la curva de referencia estandar fué obtenida entre el rango de 0.125 mg/ml. a mg/ml. Los ejemplos fueron completados con suero y saliva y el contenido de el antibiótico puede ser la correcta medida.

Las tiras de papel, contenidas en el fluído gingival crevicular fueron cortadas dentro de tres piezas estando en su sitio del agar sangre. Todos los ejemplos fueron evaluados en diferentes tér-

minos y en diferentes parámetros para poder entrar en este examen.

Con excepción de el marcador DMF, SMA-12, CBC y el tiempo de protrombina y la profundidad crevicular: con todos estos parámetros se evaluaron los pacientes al 1o., 2o., 3o., 5o., y al 8o., día y luego se evaluaba cada 8 días.

Durante los 8 días del estudio los ejemplos del grupo 1 recibieron 100 mg. de minociclina en la mañana y en la noche. De nuevo los 10 ejemplos recibieron 50 mg. en la mañana y 100 mg. en la noche este era el grupo dos. Después los investigadores les dijeron a los pacientes que se tomaron la dosis 1 hora antes de la cita.

9 de los ejemplos de el grupo 1 de este estudio y del grupo 2 estuvieron tomando la droga perfectamente. Solo un paciente fué desertor por su muerte.

Los ejemplos de CGF y suero fueron obtenidos de cada sujeto acorde al significado planeado.

DIA 1

- a. Tomando el medicamento 1 hora después.
- b. Tomando el medicamento tres horas después.
- c. Tomando el medicamento siete horas después.

DIA 2

Igual como el primer día.

DIA 3, 5 y 8

Se toma como en a, c, y d.

Para la determinación del estudio, se miden todos los parámetros. No fué planeado para higiene oral baja, fué equivalente este estudio a pacientes con una mejor higiene oral.

Completamente todos los sujetos fueron indemnizados por sus servicios. Cada paciente recibió una explicación por escrito y oralmente. Este estudio se revisó por un comité revisor, sobre investigaciones humanas y fué aprobado antes de su iniciación.

- Resultados

A pesar de los cambios ocurridos en varios estudios de sangre de algunos pacientes produciendo diferentes cosas como que estos cambios no quedarán dentro de los rangos de normalidad. Desde la dieta de estos sujetos, no se monitorearon estos exámenes. La contribución de cambios en la química de la sangre por no comer diferentes alimentos nos fué determinados.

Los tiempos de protrombina en ambos grupos, no mostraron cambios significantes, a través del estudio.

Los resultados del análisis de la minociclina en suero, saliva y fluido gingival crevicular son mostrados en las tablas 4 y 5. En estas tablas se puede observar que la concentración de minociclina, está lejos o por debajo de las concentraciones en suero y en comparación también con la concentración GCF está por encima que en el suero.

También los niveles de antibiótico en suero y GCF alcanzaron concentraciones bacteriostáticas sobre el día 1 y quedaron bacteriostáticos a través del estudio.

El índice gingival fué evaluado sobre una base diaria.

El índice de la placa fué evaluado sobre unas bases diarias. Hay una marcada reducción en sus valores.

La profundidad del surco, se mantuvo desde el principio hasta el final del estudio.

A pesar que el grupo 1 y el grupo 2 recibieron diferentes dosis de minociclina, las diferencias de todos los índices, entre los grupos no fueron estadísticamente significativos, con excepción de los valores de la profundidad del surco. Todos los datos fueron estudiados estadísticamente, por un test de significancia.

Cuatro pacientes en el grupo 1, reportaron vértigo, al tercer día de la toma de el medicamento. A pesar del vértigo persistente, hasta el cese de la medicamentación, no ha afectado a los pacientes en sus habilidades ambulatorias. Tales hallazgos no se re-

portaron en el grupo 2.

Los resultados en cuanto a las mediciones de el volumen GCF, mostraron que la disminución del GCF después de la terapia con HCl minociclina en el 70% de los sujetos. Desde la medición del volumen del GCF nos dá un reflejo de una inflamación subclínica, estos encontraron soporte en otros índices.

- Discusión

La concentración de minociclina contenida en el suero presentándose en el rango bacteriostático (Ceeca 1 g/ml., en ambos grupos 1 y dos, aunque el grupo dos recibió 50 mg. menos por día, por lo tanto una dosis de 250 mg. por día, podría ser adecuada para el futuro uso en pacientes tratados odontológicamente. La concentración de minociclina en saliva fué aproximadamente de 6% en las concentraciones en suero, en contraste a la observación de que la concentración de el GCF fué aproximadamente de 500% en este suero. Esta concentración puede estar o ser debida a la absorción de la placa o a la estructura dental, siendo esto subsecuente a la liberación dentro del GCF, por un mecanismo de concentración en el tejido gingival o por una combinación de estos factores.

Después fueron necesitados otros estudios para clarificar los biomecanismos involucrados.

Las concentraciones de la HCL minociclina, en GCF reportadas en este estudio, son marcadamente más altas, que las concentra-

ciones previamente reportadas de HCL tetraciclina en GCF, este hallazgo está de acuerdo con el factor que la minociclina HCL tiene, en el suero, saliva y lágrimas que la tetraciclina. Desde que el GCF está en contacto íntimo con la flora subgingival y supra gingival, sugiere que la minociclina HCL puede ser más efectiva clínicamente que la tetraciclina HCL.

Con excepción de los valores en el fondo del surco, pues todos los parámetros para evaluar la salud gingival (valor del índice gingival, volumen del GCF e índice de placa) demostraron una marcada mejoría. Aunque este, tenía corto tiempo para actuar en cuanto al minocín en salud gingival, se ha sugerido por los datos una terapia periodontal para estos pacientes. La reducción significativamente estadística, en el fondo del surco observados en el grupo 1 pero no en el grupo 2 pudo ser realmente el factor para que el valor del GL en el grupo 1 fuera inicialmente alto que en el grupo 2 (1.88 vs. 1.76). Sin embargo, estas diferencias están en los valores del GL, tampoco habían diferencias estadísticamente significantes. En el grupo 1 la encía estuvo más inflamada que en el grupo 2. Entonces se puede decir que para reducir la inflamación se darán dosis adecuadas de antibióticos.

También es posible que las altas dosis de el grupo 1, puede haber sido responsable para que hubiera diferencia en cuanto a los efectos. Sin embargo, la probabilidad de la baja en los parámetros de salud periodontal disminuyeron simultáneamente en ambos grupos.

El vértigo fué reportado, en cuatro pacientes en el grupo 1, pero no en el grupo 2, pero esto sin embargo no fué bastante severo para afectar sus actividades ambulatorias, desapareciendo los efectos adversos por la dosis del medicamento, si era baja por supuesto. Estos efectos adversos, aparecieron al ser relacionadas por los pacientes, en el grupo receptor de altas dosis de minociclina HCL. Otros efectos adversos no fueron reportados u observados.

Los efectos reportados fueron el vértigo y un poco de fotofobia (relativamente) dados por la minociclina y estos eran reconsiderados en cuanto a los efectos con la tetraciclina. Las tetraciclinas previamente han sido revisadas en el Journal, para observar sus efectos colaterales.

Desde entonces las tetraciclinas, pueden alterar la absorción de la vitamina K, del tracto gastrointestinal, dentro de la circulación sanguínea, para la formación de protrombina pudiendo afectar a los pacientes que recibirían este medicamento. Sin embargo, la minociclina no produce cambios en el tiempo de protrombina en cualquiera de los grupos que soporten esta posibilidad. Como sea los problemas sanguíneos podrían no anticipársele a los pacientes recibiendo este antibiótico.

Aunque se presentaron algunos cambios en la química y en la histopatología de la sangre, estos cambios permanecieron dentro del rango normal.

Los cambios observados, también estuvieron dentro del rango -

normal de cada sexo. La química de la sangre es más afectada por la dieta. Desde que la dieta no fué controlada en este estudio, la dirección de los cambios vistos pueden haber sido relacionados principalmente a factores dietéticos. Pero se halló que pese a la dieta, el cuerpo fué capaz de mantener los cambios ocurridos dentro del rango de los valores normales.

- Conclusiones

Los resultados de este estudio muestran que la minociclina es:

1. Efectiva contra microorganismos orales.
2. Está presente en el suero con niveles terapéuticamente efectivos, dada en dosis altas como de 200 a 150 mg. por día.
3. Se concentra en el fluído crevicular gingival más alto que en el suero.
4. Produce una mejoría en la salud gingival.

Uso de la Minociclina

Ciancio y colaboradores, recientemente han demostrado que las concentraciones de minociclina en el fluído gingival han dado grandes resultados en la reducción de la placa subgingival y al mismo tiempo en la reducción de la inflamación gingival en períodos de 8 días. Esta droga puede ser paralela con la tetraciclina desde que esta pueda administrarse en bajas dosis, sin embargo, estudios más recientes de los efectos de la minociclina según los ni-

veles dados, nos cicatriza o sana el hueso pero esto necesita que el acceso de la droga sea total para que se potencialice el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Uso del Metronidazol

Loesche y colaboradores administraron metronidazol (KLAGYL) a 5 pacientes con periodontitis severa por una semana con o sin una escala estadística. Ellos encontraron improvisaciones clínicas importantes y marcadas durante el período de observación que fué de 9 meses, con disminución de la profundidad de las bolsas periodontales e incrementos en los niveles de la unión de la misma encía. Este mismo grupo, también reportó una marcada reducción en cuanto a los organismos BACTEROIDES GINGIVALIS, los cuales comprenden del 40% de la flora cultivable y las otras son espiroquetas las cuales comprenden el 30% de la contabilización en el microscópio en estos pacientes antes del tratamiento con metronidazol.

En los pacientes tratados, los bacteroides gingivalis estaban ausentes o en poca proporción tal como en un 5% de la flora cultivable y las espiroquetas fueron eliminadas por completo. El Metronidazol es muy buen medicamento en la enfermedad periodontal. Este ha sido usado clínicamente en el tratamiento de la TRICOMOMIASIS y experimentalmente en las infecciones anaeróbicas del hombre mostrando gran actividad, lo mismo en la terapia periodontal.

El uso de la Espiramicin

Reportes hechos por Harvey crearon considerable interés en el uso de espiramicin para el tratamiento de la enfermedad periodontal. Rozani y colaboradores, midieron los experimentos de el espiramicin en voluntarios con preexistencia de los bacteroides gingivalis. Estos en los experimentos tomaron 50 mg. de espiramicin por 5 días y el grupo control tomaron placebo para establecer la diferencia.

La reducción de la placa fué vista en pocas semanas en el grupo experimental, viéndose también un decrecimiento en el No. de estreptococos mutans y streptococos sanguis dentro de la placa. Pero no se notó una influencia en organismos grannegativos. Los efectos de la droga, en cuanto a los parámetros clínicos no fueron evaluados. En otros estudios con esta misma droga por Mills y colaboradores nos demostraron:

- Se comparó con el placebo dándoles esto a pacientes con enfermedad periodontal con pacientes que tomaron espiramicin por 5 días durante 4 semanas clínicas, en donde se hizo una buena higiene oral. La profundidad del surco gingival y el volumen del fluído crevicular decrecio en el grupo que tomó la espiramicin, así tuviera un poco de placa periodontal. El autor, también reportó, un estudio de similar diseño donde la espiramicina fué benéfica en la inflamación gingival específicamente en los casos más avanzados de la enfermedad. Solamente aminoró los efectos en tratamientos de las gingivitis, sin embargo, a las enfermedades periodontales avanzadas no son muy buenas.

La espiramicina reduce la profundidad del surco gingival y en futuros estudios la espiramicina puede ser importante según las dosis tomadas de ésta droga.

Tratamiento en la enfermedad periodontal juvenil

Loesche y colaboradores encontraron que tratamiento tópico por 5 días en los dientes y en la encía con Kanamicina institucionalizada en sujetos retardados mentalmente, reduciendo la placa y comparándola con el placebo en el tratamiento del grupo control. Ellos encontraron también que esos 5 días de tratamiento tópico en el mismo grupo de pacientes reducían la masa de la placa comparada con el placebo.

3.7 CONCLUSION

La enfermedad periodontal es una infección bacteriana crónica, la cual puede terminar con la pérdida completa de las piezas dentarias en individuos de edad avanzada y en diversos grados de morbilidad dentaria en grupos de todas edades. (Carlos 1974).

La terapia periodontal ha sido orientada hacia la eliminación mecánica de la placa desde las superficies dentogingivales, con el objeto de obtener un bajo nivel de bacterias en contacto ya sea con la encía o con la superficie dentaria. Esta terapia antimicrobiana, que es válida en forma conceptual y exitosa sólo cuando se practica rigurosamente. La atención odontológica es económicamente imposible de afrontar por la totalidad de los miembros de la población. Por otra parte, requeriría un grado de mo-

tivación difícil de obtener en la mayoría de los pacientes.

Si la profesión odontológica hace suya la responsabilidad de conservar las piezas dentarias de los pacientes, deberá intentar nuevos mecanismos terapéuticos. En medicina, la quimioterapia ha producido grandes satisfacciones en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Existe considerable información sobre las características generales en estas drogas y su toxicología efectiva. Estos conocimientos están siendo considerados en periodontología con el objeto de agregar una nueva posibilidad de tratamiento a la enfermedad periodontal como una enfermedad bacteriana infecciosa única.

La acción química contra la formación y retención de la placa puede realizarse de varias formas.

La formación de la placa bacteriana en humano puede ser prevenida mediante varios antibióticos; sin embargo, los efectos de sensibilidad y el establecimiento de cadenas bacterianas resistentes como también el cambio desfavorable en la flora del tracto digestivo, representan serias objeciones al uso de antibióticos en forma rutinaria. Estos problemas obligaron a la profesión odontológica a orientar sus esfuerzos hacia compuestos químicos que han sido testificados tópicamente en la cavidad oral tanto en humanos como en animales y por su capacidad de inhibir la cantidad o cualidad de depósitos microbianos, cálculos o inflamación periodontal.

Si bien la higiene meticulosa de las superficies dentarias ha demostrado tener la habilidad de inhibir tanto la gingivitis como las caries (Loe y cols. 1965, Von der Fehr y cols. 1970) también se ha demostrado que la mantención de un elevado nivel de higiene oral con estos medios, es difícil. Consecuentemente es importante la necesidad de desarrollar métodos químicos para sustituir o complementar los procedimientos mecánicos de higiene oral.

Debido a la rápida reproducción de los microorganismos en la cavidad oral (Stralfors 1962) el agente químico utilizado debe proveer un efecto bacteriostático por un tiempo prolongado con el objeto de inhibir la formación de la placa dental. Para esto el agente debe tener la habilidad de reaccionar reversiblemente con las superficies orales y productos bacterianos. Mediante la liberación gradual de la sustancia desde estas superficies orales a las cuales se ha fijado electroestáticamente, habrá una concentración suficiente en la saliva para ejercer una acción bacteriostática eficaz y mantenida por varias horas.

IV - ANTI-INFLAMATORIOS

4.1 INTRODUCCION

Llamamos medicamentos anti-inflamatorios o antiflogísticos a los que administrados por vía general: inhiben, o detienen, o aceleran la resolución, del proceso inflamatorio o en una o en todas sus partes.

Para facilitar su descripción pueden clasificarse en tres grandes grupos:

1. Los corticoesteroides, que comprenden las hormonas de la corteza adrenal. En este grupo puede incluirse adeno-corticotrofina de la hipófisis (ACTH) cuya acción es estimular la secreción de corticoides.
2. Los que no son esteroides, ni enzimas, incluyen sustancias ampliamente usadas como antitermoanalgésicos y otros de reciente aparición.
3. Las enzimas de origen animal, vegetal o bacteriano.

4.1.1 Corticosteroides Anti-Inflamatorios

- INTRODUCCION

a. Farmacología adrenal

Las suprarrenales están formadas por dos estructuras, la médula y la corteza, que por su origen, morfología y funciones se consideran glándulas endocrinas diferentes. La médula segrega adrenalina y noradrenalina y su importancia ya ha sido destacada en el capítulo de farmacología del sistema nervioso autónomo. La corteza segrega hormonas que son denominadas genéricamente corticoides o adrenocorticoides. También por tratarse de sustancias de naturaleza esteroidea a veces se las llama corticoesteroides o adrenocorticoesteroides, con lo que resulta que esos cuatro nombres son sinónimos y pueden usarse indistintamente.

Estas hormonas se caracterizan por poseer diversas acciones metabólicas que conviene agrupar en dos tipos: a) sobre el metabolismo mineral, provocando esencialmente la retención de sodio y por consiguiente de cloro y agua y la eliminación de potasio, b) sobre el metabolismo de los glúcidos, proteínas y lípidos.

Todos los corticoesteroides naturales tienen ambas acciones. A aquellos cuya acción predominante es la primera se los llama mineralocorticoides; en cambio, cuando ocurre a la inversa se los denomina glucocorticoides. También existen corticoides con acción androgénica que para nuestro caso carecen de importancia.

Cuando los glucocorticoides se administran en cantidades mayores que las que generalmente segrega la glándula, aparece una nueva e importante acción, la anti-inflamatoria. Esta acción fue

demostrada en forma dramática en 1949 en la Clínica Mayo - donde los pacientes afectados de artritis reumatoidea que recibían cortisona, parecieron tocados por una mano milagrosa que los hiciera levantar y moverse.

El interés médico de estas hormonas reside, en los trastornos derivados de su exceso (síndrome de Cushing) o falta (enfermedad de Addison) y en su acción anti-inflamatoria y son usadas ya sea para sustituir las hormonas que faltan, o en dosis adecuadas como anti-flogísticos. En odontología es esta última acción la única de real interés, ya que puede resultar de mucha utilidad en el tratamiento de algunas afecciones bucales.

b. Mecanismos de secreción y papel fisiológico

La secreción de los glucocorticoides depende de la hormona hipofisaria adrenocorticotrofina, (ACTH). Esta es estimulada por el factor de liberación de ACTH del hipotálamo que llega a la hipófisis por el sistema porta hipotálamo-hipofisario. El hipotálamo a su vez es regulado por distintas influencias que le llegan por vía humoral y nerviosa. La más importante de ellas es la presencia en la sangre de los productos de las tres etapas, es decir, factor liberador de ACTH, ACTH y corticoesteroides, que ejercen una acción inhibitoria en el hipotálamo. De esta manera se producen circuitos de retroalimentación negativa que sirven para estabilizar determinados niveles sanguíneos de adrenocorticoesteroides. Pero existen otras influencias de importancia. Estas pueden actuar en forma constante y normal o en estados de

emergencia del organismo. En el primer caso ocasionan una variación cíclica diaria (ritmo circadiano) con una concentración máxima a las 6 de la mañana y mínima a medianoche. En el segundo forman parte de la reacción de alarma del síndrome general de adaptación descrito por Selye ante situaciones de exigencia al organismo o stress, ya sea físico o psíquico. El sentido de esta acción de estímulo de secreción de glucocorticoides se hace claro si se recuerda que éstos juegan un papel importante en el aumento de resistencia al frío, la hipoxia, el ayuno, las toxinas, los traumatismos, etc.

La ACTH no sólo estimula la secreción de glucocorticoides sino que además contribuye en forma importante al desarrollo y mantenimiento tanto anatómico como funcional de la corteza adrenal. No debemos olvidar, pues, que debido a la acción de retroalimentación de ACTH y por lo tanto la formación de los corticoides naturales de la glándula y que si el tratamiento se prolonga podemos provocar una verdadera atrofia de la corteza adrenal por falta de ACTH.

- ACCIONES Y EFECTOS FARMACOLOGICOS

Tomaremos como prototipo para esta descripción a la hormona glucocorticoidea natural, el cortisol. Esta es segregada por la corteza adrenal en cantidades que alcanzan un término medio de 20 mg. diarios totales, con niveles de alrededor de 16 g/cm^3 de plasma a las 8 de la mañana y de 5 g/cm^3 a medianoche. Para conseguir las acciones anti-inflamatorias es necesaria una

dosis aproximadamente igual a cuatro veces la segregada en el día. Además la actividad anti-inflamatoria parece estar íntimamente ligada a la glucocorticoidea por lo cual dedicaremos especial atención a esos efectos, describiéndolos con algo más de detalles, ya que ellos forjarán las contraindicaciones y peligros de su uso.

- a) Acciones sobre el metabolismo de los glúcidos: Aumenta la formación de glucosa a partir de proteínas (gluconeogénesis) y también la de glucógeno en el hígado (glucogenogénesis). Si el paciente es diabético puede haber disminución del consumo de glucosa y menor sensibilidad a la insulina. En el hombre no llega a producir hiperglucemia y glucosuria, aunque puede a veces disminuir la tolerancia a la glucosa. Como resumen de estas acciones podemos decir que las diabetes humanas preexistentes se agravan.
- b) Acciones sobre el metabolismo de los lípidos: Aumenta la grasa corporal de los depósitos, aunque también está aumentada la lipólisis, con mayor pasaje de ácidos grasos a la sangre y aumento de la lipemia, cetonemia y cetonuria. Cuando la dosis es alta y la acción muy prolongada, estos acúmulos grasos provocan la "espalda de búfalo" y el "vientre en delantal" del síndrome de Cushing.
- c) Acciones sobre el metabolismo de las proteínas: Aumenta la destrucción de proteínas y disminuye su síntesis. Una gran proporción de los aminoácidos así producidos por el

catabolismo proteico son metabolizados a glucosa por el hígado. Esta es la causa principal de la acción gluconeogénica y de la acumulación de glucógeno hepático. Este efecto es escaso o nulo con dosis pequeñas o medianas, en cambio con dosis grandes pueden llevar a la disminución de la condrogénesis y osteogénesis con retraso del crecimiento, disminución de la cicatrización y del crecimiento del pelo con adelgazamiento de la piel y atrofia de las glándulas sebáceas.

- ABSORCION. VIAS DE ADMINISTRACION. DISTRIBUCION Y ELIMINACION

Son compuestos bien absorbidos tanto por vía bucal como parenteral. En el primer caso es conveniente la liposolubilidad, la que queda garantizada por la naturaleza esteroide de los compuestos. Lo mismo sucede para la vía intramuscular o para la subcutánea en suspensiones o también en pellas para implantar. En cambio la vía endovenosa requiere el empleo de ésteres hidrosolubles, como son los acetatos, diacetatos, succinato sódico, acetatos de butilo terciario, acetonida (dioxipropilideno), fosfatos sódico o disódico, etc.

En el plasma, en concentraciones fisiológicas va unida a una globulina específica, la transcortina. A mayores concentraciones puede unirse también a las albúminas, existiendo competencia por los sitios de unión.

Se metabolizan en el hígado solamente los corticoides libres o los

unidos a la fracción albúmina del plasma. Ese es su sitio principal de metabolización donde los corticoides naturales sufren procesos de reducción y oxidación que los inactivan y son parcialmente conjugados con ácido glucorónico y sulfato. Alrededor de un 10 por ciento es convertido a 17 cetoesteroides, los que son conjugados especialmente como sulfato, siendo finalmente eliminados por orina. Los corticoides sintéticos son metabolizados y eliminados en la misma forma, pero las diferencias estructurales pueden modificar la proporción de su unión a proteínas plasmáticas, la velocidad del metabolismo y los productos finales.

La metabolización de todos los corticoides puede ser influida por varias circunstancias. Disminuyen en el stress y el hipotiroidismo y aumentan cuando se administran barbitúricos, antihistamínicos o difenilhidantoína.

Los 17 hidroxisteroides son excretados también en la saliva parotídea. La concentración de corticoesteroides libres en ella es de alrededor de 13 g por ciento, pudiendo alcanzar en los estados de gran stress hasta 20 g por ciento. Su variación no es tan sensible como la urinaria. Dada la facilidad de obtención de la saliva parotídea se ha postulado la determinación en ella de 17 hidroxisteroides como elemento de diagnóstico de los estados de ansiedad frente a situaciones de tensión, como la quirúrgica o la odontológica misma.

- EFECTOS ADVERSOS

Las acciones colaterales de estos medicamentos dependen de la dosis y sobre todo de la duración del tratamiento. Una sola dosis, aún alta, como la que puede usarse en una emergencia para tratar fenómenos anafilácticos, no tiene prácticamente efectos tóxicos. Cuando la administración se prolonga sólo por unos días, siempre que se respeten las contraindicaciones, es poco probable que se produzcan efectos dañinos, excepto cuando las dosis son grandes. En estos tratamientos cortos el peligro consiste en enmascaramiento, propagación y generalización de las infecciones y, naturalmente, en los accidentes que podemos tener si no respetamos las contraindicaciones y la forma correcta de administración.

A medida que el tratamiento se alarga van aumentando las posibilidades de acciones tóxicas. En los tratamientos prolongados podemos encontrar fenómenos de hipercorticismismo (síndrome de Cushing) e insuficiencia suprarrenal posterior al tratamiento.

Pueden inducirse úlceras pépticas, miopatías, psicosis, diabetes, osteoporosis, especialmente en los ancianos, las mujeres postmenopáusicas y los que no desarrollan una adecuada actividad física; en los niños retardo del crecimiento. Los accidentes provienen principalmente de no respetar las contraindicaciones y pueden consistir en complicaciones infecciosas, agravación de diabetes u osteoporosis, perforación de úlceras. Accidentes cardiovasculares en los pacientes cardíacos si se usan corticoides que también tienen acción mineralocorticoidea (principalmente cortisona o hidrocortisona). Además si el tratamiento se interrumpe bruscamente el paciente queda en insuficiencia relativa, en inferiori-

dad de condiciones ante los distintos "alarmógenos" como infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc.

- USOS ODONTOLÓGICOS Y CONTRAINDICACIONES

En odontología el uso de los corticoides se limita a su acción anti-inflamatoria y debido a sus numerosas contraindicaciones y efecto no es nunca curativo sino que disminuye o suprime inespecíficamente los fenómenos de la inflamación, incluyendo a la cicatrización que se halla retardada, sin actuar sobre sus causas.

Su uso por lo tanto debe ser excepcional y siempre breve.

La aplicación indicada es la local pero existen algunos usos odontológicos por vía sistémica. Ambos serán considerados por separado.

a) Administración local. Su eficacia no es tanta como cuando se administra por vía general pero ofrece la ventaja de no tener mayores riesgos.

Están indicados principalmente:

- 1) En inyecciones intra-articulares en la artritis temporomandibular.
- 2) Aplicación tópica sobre la mucosa.

La principal dificultad de la misma consiste en conseguir la concentración adecuada por el tiempo necesario en un medio acuoso y sumamente movable como es el de la mucosa bucal. Esto se logra con vehículos convenientes en forma de coloides, del tipo orabase o de gelatinas. El problema es que no siempre existen preparados disponibles en el comercio. Para obviar este inconveniente, algunos profesionales usan la inyección submucosa en el lugar de la lesión o próximo a ella, de alguna de las muchas preparaciones inyectables obtenibles en plaza.

Se ha utilizado en:

- a) Distintos procesos inflamatorios (gingivitis, estomatitis protésica, etc.). Debe tenerse en cuenta que su acción es sólo paliativa, no actuando sobre las causas de la inflamación. Por lo tanto deberá realizarse conmitantemente el tratamiento etiológico adecuado (eliminación de gérmenes, o tártaro o adaptación de la prótesis) y se tendrá especialmente en cuenta que al suprimirse la inflamación se quitan los síntomas que informan adecuadamente sobre la marcha del proceso, pudiendo éste quedar enmascarado.
- b) En la estomatitis aftosa recurrente sus resultados son positivos, aunque también se han logrado mediante el uso del vehículo únicamente.
- c) En el líquen plano bucal se usa sólo para atenuar los síntomas. Es útil sobre todo cuando existen erosiones o ulceraciones y han fracasado otros tratamientos.

- d) Está contraindicada en las lesiones herpéticas que pueden extenderse y agravarse con esa medicación.
- 3) En el diente. En las pulpitis. En la pulpa dental la presión del exudado inflamatorio puede llevar a necrosis pulpar. Su uso en estos casos ha sido beneficioso aunque subsisten algunas dudas sobre los resultados finales. Uno de los inconvenientes será el retardo en la formación de un puente de dentina secundaria a nivel de la exposición pulpar. Esto puede ser obviado por el uso de hidróxido de calcio, por lo que algunos autores propician el empleo simultáneo de ambos compuestos. Su aplicación puede hacerse directamente sobre la pulpa expuesta o a través de una delgada capa de dentina. En las pulpitis infiltrativas agudas se recomienda la limpieza de la dentina y la aplicación inmediata y por varios días del corticoide. En cambio en las pulpitis abscedosas esto debe realizarse previa apertura de la cámara pulpar. El resultado suele ser positivo en cuanto a la supresión del dolor y la conservación de la vitalidad pulpar, pero se discute si ello es debido o no a la disminución o eliminación de la inflamación. Esta es la razón de la inclusión de antibióticos o antisépticos en las pastas destinadas a poner los corticoides en contaco con la pulpa.
- b) Administración sistémica. Es la que debe usarse con mayor discernimiento de su real necesidad.

Se ha empleado para el tratamiento de afecciones en que se halla involucrada la boca, realizado ya sea por el odontólogo únicamente o en colaboración con el médico.

Sus principales indicaciones son:

- 1) El tratamiento de las manifestaciones orales de algunas dermatosis como el eritema multiforme o el pénfigo, colaborando el odontólogo con el especialista correspondiente.
- 2) El tratamiento de distintos problemas alérgicos provocados por medicamentos u otros compuestos usados en odontología. Los más comunes son anestésicos locales, quimioterápicos, analgésicos, acrílicos, especialmente el monómero, medicación tópica como las que contienen yodo, arsénico, amonio, aceites esenciales, etc., más raramente se han visto reacciones a los metales de las prótesis, a las amalgamas, las gomas de los polvos adhesivos de las dentaduras, etc.

Las manifestaciones pueden ser:

- a) Locales (edemas, estomatitis alérgicas), por contacto directo del alérgeno o como manifestación local de una reacción alérgica general.
- b) Generales (púrpura, edema, urticaria, enfermedad del suero o reacciones anafilácticas agudas). Escapan al tratamiento del odontólogo, salvo el tratamiento de urgencia, aunque hayan sido originados por éste.
- 3) En algunas infecciones agudas con intoxicación como el shock provocado por septicemias a gram negativos.

También se ha utilizado en el tratamiento de estomatitis, celulitis, periocoronaritis, etc. El fundamento de este uso estaría en la acción antiflogística de los corticoides, que de esa manera permitirían un mejor acceso de los quimioterápicos o los focos bacterianos persistentes. Esto no tiene base experimental ni clínica sólida y debe tenerse en cuenta por el contrario el peligro de diseminación y agravación de la infección si no se halla debidamente controlada por una quimioterapia eficaz.

4) Cirugía bucal. Se han usado en el pre y post operatorio para disminuir el edema, dolor y trismus sobre todo - cuando se espera una reacción inflamatoria intensa. Debe considerarse también la advertencia hecha en el párrafo anterior.

5) En los casos de artritis reumatoidea que incluya a la articulación temporomandibular. En este caso el odontólogo interviene colaborando con el médico clínico que estará a cargo del paciente.

Son importantes algunas contraindicaciones. No deben usarse - corticoides en odontología en las virosis, micosis, tuberculosis y en general en las infecciones sin protección ya que todas ellas pueden agravarse por el efecto antiflogístico y la disminución de producción de anticuerpos. En la diabetes, osteoporosis y glomerulonefritis crónicas en descompensación, por sus acciones metabólicas. En las úlceras gastrointestinales, por sus acciones de estimulación de la hipersecreción y la acidez gástrica y disminución de la resistencia de la mucosa.

En las enfermedades cardíacas, edematosas, hipertensivas, por sus efectos sobre el metabolismo mineral. Esta última contraindicación desaparece si se usan los preparados más modernos que carecen de acción mineralocorticoidea.

Debe tenerse en cuenta también que la administración local de preparados muy potentes, puede ocasionar efectos generales por absorción a través de la mucosa o por deglución parcial del compuesto. En esos casos deben respetarse todas las contraindicaciones.

4.1.2 Preparados Disponibles

GRUPO I - Naturales

Flebocortid (N.R.):

Frasco ampolla con:

Hemisuccinato de cortisol: 25, 100 ó 500 mg.

Hidrotisona (N.R.):

Comprimidos con

cortisol: 10 mg.

Hidrotisona pomada dérmica (N.R.): Pomada con acetato de cortisol al 2,5 por ciento o al 1 por ciento.

Hidrotisona antihemorroidal (N.R.):

Pomada (por 100 g) con

acetato de cortisol 1 g

p-aminobenzoato de etilo 1 g
escuroformo 1 g
cloruro de benzalconio 5 mg

GRUPO II - Doble enlace en C-1 C-2

PREDNISONA:

Decortancyl (N.R.):

Comprimidos con
prednisona 5 mg

Deltisona (N.R.):

Comprimidos con:
prednisona 5 mg
Gotas (10 ml) con
prednisona 50 mg (1 gota 0,25 mg)

Meticorten (N.R.):

Comprimidos con
prednisona 5 mg

PREDNISOLONA:

Codelcortone TBA (N.R.):

Frasco ampolla (5 ml) con
suspensión de acetato de butilo terciario de prednisolona
20 mg.

Deltacortril (N.R.):

Comprimidos con
prednisolona 5 mg

Meticortelone (N.R.):

Comprimidos con prednisolona 5 mg

Lentosone (N.R.):

Comprimidos con
prednisolona 6,65 mg ó 7 mg

GRUPO III - Metilo en C-6 ó C-16

METILPREDNISONA:

Deltisona B (N.R.):

Comprimidos con
16 beta metil prednisona: 4, 8 ó 40 mg
Gotas: cada 10 ml 40 mg de metilprednisona

METILPREDNISOLONA:

Depomedrol (N.R.):

Frasco ampolla (de 1 ó 2 ml) con
acetato de metilprednisolona (Medrol) 40 u 80 mg

Medrol-Medules (N.R.):

Cápsulas con
metilprednisolona 4 mg

GRUPO IV_a - FLUOR

FLUPREDNISOLONA:

Vladicort (N.R.):

Comprimidos con
fluprednisolona 1 ó 2 mg



TRIAMCINOLONA:

Fortcinolona (N.R.):

Frasco ampolla (5 ml) con
acetonide de triamcinolona 30 mg

Fortcinolona unguento (N.R.):

Unguento (por 100 cm³):
acetonide de triamcinolona 0,1 g
miristato de isopropilo 10,0 g
2-octil-dodecanol 10,0 g
vaselina líquida 10,0 g
éter poliglicólico de alcoholes grasos 25,0 g
propilenglicol 10,0 g
agua destilada c.s.

DEXAMETASONA:

Calonat (N.R.):

Frasco ampolla con:
fosfato sódico de desametasona 0,008 g
manitol 0.090 g

povidona 0,010 g

"Retard", (frasco ampolla) con:

fosfato sódico de desametasona 0,008 g manitol 0,200 g

Comprimidos con:

dexametasona 0,001 g

gel de hidróxido de aluminio 0,075 g

"Retard" (cápsula) con:

fosfato sódico de dexametasona 0,001 g

Decadron comprimidos y elixir (N.R.):

Comprimidos con

dexametasona 0,5 ó 1,5 mg

Elixir (por 5 ml):

dexametasona 0,5 mg

Decadron inyectable (N.R.):

Frasco ampolla (por ml):

el equivalente de 4 mg de 21-fosfato de dexametasona

Duo decadron (N.R.):

Frasco ampolla (por ml):

dexametasona 10,0 mg (como acetado de dexametasona 0,8 mg y como fosfato de dexametasona 2 mg).

cloruro de sodio 6,7 g

creatinina 5,0 mg

edetato disódico 0,5 mg

carboximetilcelulosa de sodio 5.0 mg

polisorbato 0,75 mg
hidróxido de sodio (para ajustar pH)
preservativo alcohol bencílico 9,0 mg
bisulfato de sodio 1,0 mg

BETAMETASONA:**Betametasona intraarticular (N.R.):**

Ampollas y frasco ampolla (por ml) con:
fosfato disódico de betametasona equivalente a betametasona
alcohol 1 mg betametasona 4 mg
hidroxietilcelulosa 4 mg
alcohol bencílico 100 mg
citrato de sodio 3 mg
edetato de sodio 0,1 mg
metabisulfito de sodio 2 mg
cloruro de sodio 2,1 mg
hidróxido de sodio c.s. para ajustar pH

Celestone (N.R.):

Comprimidos con:

Betametasona 0,5 mg

Jarabe; 5 ml 0

betametasona 0,5 mg

Gotas por ml:

betametasona 0,5 mg

GRUPO IV_b

Synalar (N.R.):

Crema por 100 g:

acetinado de fluocinolona 0,025 g

Solución por 100 ml

acetinado de fluocinolona 0,01 g

propilenglicol c.s.

Synalar Gamma (N.R.):

Crema por 100 g

acetinado de fluocinolona 0,01 g

Ultracur (N.R.):

Crema por 100 g:

capronato de fluocortolona 0,25 g

Ultracur oral (N.R.):

Tabletas con

fluocortolona 5 ó 20 mg.

4.1.3 Anti-Inflamatorios no Esteroides

Son también llamados: ácidos antiflogísticos, analgésicos no narcóticos o medicamentos del tipo de la aspirina. Todos esos nombres indican algunas de sus propiedades básicas y comunes a todo el grupo. Las principales de las cuales son: comportarse co-

mo anti-inflamatorios no específicos; su estructura química es variable, pero todos son ácidos orgánicos débiles y no son de naturaleza esteroidea, ni enzimática, ni proteica; pertenecen todos al grupo de los antitermo-analgésicos no narcóticos, aunque algunos de ese grupo como los derivados de la anilina y la salicilamida tienen poca o ninguna acción anti-inflamatoria y no son usados como tales.

CLASIFICACION

SALICILATOS

SALICILATO DE SODIO

ACIDO ACETIL SALICILICO

DERIVADOS

AMINOPIRINA

DE

DIPIRONA

LA

FENILBUTAZONA

PIRAZOLONA

OXIFENBUTAZONA

INDOLES E

INDOMETACINA

INDAZOLES

BENCIDAMINA

ACIDOS

ACIDO MEFENAMICO

ARIL

ACIDO FLUFENAMICO

ANTRANILICOS

ACIDO NIFLUMICO

ACIDO MECLOFENAMICO

ACIDOS

IBUPROFEN

ARIL

ALCLOFENAC

ALCANOICOS

ACIDOS

FENOTIAZINICOS

ACIDO METIAZINICO

VIAS DE ADMINISTRACION

Todos admiten la vía bucal y que algunos como la aminopirina, la dipirona, ciertos compuestos del acetilsalicílico, la bencidamina pueden administrarse también por la vía parenteral.

EFECTOS ADVERSOS

Todos los anti-inflamatorios no esteroideos, menos la bencidamina son potencialmente ulcerígenos. Además en diverso grado y con dosis altas o prolongadas, según los casos, pueden ser nefrotóxicos. A estos efectos tóxicos comunes se les busca una explicación a través de su acción inhibitoria sobre las prostaglandinas pero las mismas aún no son suficientemente claras.

4.1.4 Anti-Inflamatorios Enzimáticos

Enzimas y acciones enzimáticas

Llamamos catalizadores a las sustancias capaces de acelerar determinadas reacciones químicas sin intervenir en los productos finales de las mismas. Las enzimas son los catalizadores biológicos. Todas son de naturaleza proteica aunque algunas actúan en conjunto con sustancias mucho más simples llamadas coenzimas. Cada enzima está preparada para actuar en un tipo de reacción quími-

ca específica y cada célula posee miles de enzimas distintas fabricadas bajo la información genética del ácido desoxiribonucleico (DNA) transmitida al citoplasma por el ácido ribonucleico (RNA) mensajero. La unión a la molécula sobre la que reacciona o "sustrato" se realiza por grupos reaccionantes y se posibilita por la forma espacial de su molécula. A ello se debe su alta especificidad, una de sus características más notables. Tienen además gran sensibilidad a los cambios de temperatura y de concentración de iones hidrógeno, por lo que siempre se señala la temperatura y el pH óptimos para el desarrollo de su acción.

Nos interesa especialmente una clase de enzimas, las proteolíticas. Como su nombre lo indica, intervienen en las reacciones que producen la degradación, lisis o destrucción de otras proteínas. Estas enzimas se hallan en todas las células vivas, vegetales o animales, intervienen en el ciclo metabólico de las proteínas. Son también segregadas en altas concentraciones en los jugos digestivos de los animales superiores con el propósito de digerir (hacer solubles y difusibles) a las proteínas de los alimentos haciendo posible de esa manera su absorción. Esta degradación es necesaria porque las proteínas tienen un gran peso y tamaño molecular, no pudiendo atravesar las membranas biológicas si no es mediante el fenómeno de pinocitosis.

4.1.5 Quimotripsina

Tanto la tripsina como la quimotripsina son enzimas normalmente segregadas en el jugo pancreático. Son sintetizadas en forma inactiva, como zimógenos, de tal manera que puedan almacenar-

se en la célula secretoria sin peligro de autodigestión. El precursor de la quimotripsina es el quimotripsinógeno. Este es segregado como dos compuestos distintos: el A y el B. El quimotripsinógeno A ha sido el mejor estudiado y su activación produce la alfaquimotripsina que es la generalmente usada. Se conoce su estructura tridimensional y se trata de una proteína de 246 aminoácidos con un peso molecular de 25.000 aproximadamente. Su activación se produce por acción de la tripsina primero y por autocatálisis después y consiste en una hidrólisis parcial que le hace perder varios aminoácidos en forma de péptidos.

Clínicamente se usa la de origen vacuno. La misma ha sido obtenida en forma muy purificada y es fácilmente cristalizable. Se presenta como un polvo blanco o blanco amarillento, inodoro. Tiene un peso molecular de alrededor de 22,000 y es la primera enzima proteolítica de la que se conoció la secuencia completa de aminoácidos y los mecanismos íntimos de acción enzimática a nivel molecular.

La alfaquimotripsina es una endopeptidasa, es decir actúa sobre las uniones peptídicas de las proteínas hidrolisándolas a polipéptidos pequeños y dipéptidos. Lo hace tanto sobre proteínas nativas como sus derivados, proteosas y peptonas; aunque es incapaz de llevar los polipéptidos hasta a monoácidos. Es muy específica ya que sólo es capaz de actuar sobre las uniones peptídicas en que el carboxilo es aportado por un aminoácido con un grupo aromático como la fenilalanina y la tirosina. También actúa hidrolisando los ésteres de estos aminoácidos.

Sus efectos farmacológicos se analizan a continuación:

- 1) Por su acción digestiva sobre gran cantidad de proteínas de origen animal, respetando a las células vivas, se la puede usar localmente para la digestión de tejido necrótico o de secreciones patológicas en heridas, supuraciones, úlceras, fístulas, etc. Sin embargo, para conseguir este efecto, llamado de "debridamiento químico", han sido más usadas otras enzimas como la tripsina, la estreptoquinasa y la estreptodornasa.
- 2) Su capacidad de actuar en forma parecida a la kalikreína hace presuponer que puede activar intermediarios químicos de la inflamación como las kininas y por lo tanto inducir ese fenómeno. Esto ha tenido demostración experimental, ya que la quimotripsina y otras enzimas proteolíticas inyectadas en la pata de la rata ocasionan la clásica respuesta edematosa inflamatoria.
- 3) Su poder para lizar a la fibrina forma el primer sustento para el empleo de la quimotripsina como anti-inflamatorio. Esta hipótesis dice lo siguiente: durante el proceso inflamatorio el organismo trata de aislar al agresor formando una barrera - que aísla el foco disminuyendo su permeabilidad; esa verdadera "pared" está formada principalmente por fibrina que se deposita en los capilares en una forma de gel-sol que los impermeabiliza; las enzimas proteolíticas al lizar la fibrina "rompen esa pared" permitiendo la reabsorción del edema y eventualmente el pa-

so de los antibióticos, acelerando la curación. Como veremos luego esta hipótesis tiene muchos puntos tan discutibles que - prácticamente la invalidan, pero de cualquier manera ha servido para explicar hechos reales experimentales, que no están sujetos a discusión aunque pueda variarse la interpretación de sus mecanismos de acción.

Se ha demostrado que la quimotripsina es capaz de absorberse del tracto gastrointestinal de animales de experimentación y del hombre en forma activa. Para alcanzar niveles sanguíneos semejantes a los conseguidos por vía intramuscular son necesarias dosis muy superiores a las usadas en esta última (por lo menos 10 veces superiores), debiendo protegerse el preparado de la acción del jugo gástrico mediante una cubierta entérica. La administración por vía bucal de 210 mg de quimotripsina con cubierta entérica a pacientes con 12 horas de ayuno provoca un aumento de la actividad de la misma, en el plasma, que alcanza su máximo a las 4 horas y prácticamente vuelve a lo normal a las 6 horas.

La quimotripsina es bien absorbida cuando se administra en solución acuosa por vía intramuscular. Esta vía tiende a dejarse debido a los mayores peligros de sensibilización del paciente, con el consiguiente riesgo de producir accidentes alérgicos agudos durante las administraciones posteriores.

la distribución y eliminación de estos compuestos no es bien conocida pero se supone que siguen la vía de las proteínas plasmáticas.

Efectos adversos

La administración por vía bucal de dosis terapéutica de este compuesto no va acompañada en general de efectos adversos. Se ha señalado un peligro teórico, el de desencadenar problemas hemorrágicos, debidos a su capacidad de lizar a la fibrina. Estos deben tenerse en cuenta, pero en la práctica no han constituido un inconveniente, lo que resulta por otra parte un elemento más de juicio a favor de que su efecto no debe estar ligado a esa acción.

En cambio, existe otra posibilidad más real; la de sensibilizar al paciente a esta proteína heteróloga. De cualquier manera la capacidad antigénica de la quimotripsina no parece ser alta, especialmente cuando se administra por vía bucal. Su administración por vía intramuscular ha provocado accidentes alérgicos graves. Debe tenerse en cuenta que estos aparecerán, luego de una primera administración, si se repite el tratamiento luego de un tiempo o durante la primera si ésta se prolonga lo suficiente.

Además puede provocar inflamación y dolor en el sitio de la inyección y fiebre por una acción pirógena general.

Si se inyecta por vía endovenosa provoca un descenso brusco de la presión arterial, posiblemente por activación de kininas.

Usos odontológicos, contraindicaciones, dosis y formas farmacéuticas

Serán considerados en conjunto con la tripsina.

4.1.6 Tripsina

La tripsina es una enzima natural segregada por el páncreas en forma de un precursor, el tripsinógeno. Este es activado por una enzima segregada en el jugo intestinal: la enteroquinasa; aunque también puede autoactivarse por intermedio de la tripsina ya formada. El mecanismo es semejante al de la conversión del quimotripsinógeno en quimotripsina, es decir por hidrólisis de parte de la cadena peptídica. En este caso se produce el desprendimiento de un hexapéptido que cambia la configuración espacial de la molécula y produce un sitio activo. La tripsina tiene un peso molecular de 24.000 y ha sido purificada y cristalizada, conociéndose la secuencia de aminoácidos que la constituye.

Se obtiene del páncreas vacuno, como la quimotripsina, aunque su pureza no alcanza la de ésta, siendo también menos estable que ella. Se presenta como un polvo blanco o blanco amarillento, inodoro, soluble en agua.

Acciones y efectos farmacológicos

También ha demostrado acción anti-inflamatoria preventiva en la experimentación animal. Sus justificaciones y prevenciones en el

uso clínico son similares a los de la quimotripsina. En su caso deben agregarse, además, algunas objeciones derivadas de su poca estabilidad en el intestino, de su fácil inhibición y de su menor absorción. Todas ellas tienden a afirmar que la acción anti-inflamatoria no estaría ligada necesariamente a la proteolítica. Algunos autores directamente la niegan.

Absorción. Vías de administración. Distribución y eliminación

Su absorción tanto cuando se administra por vía bucal como intramuscular es menor que la de la quimotripsina. Algunos autores han hallado luego de su administración niveles sanguíneos aumentados, pero no estadísticamente diferentes de los controles.

Efectos adversos

Los principales derivan de la posibilidad de ocasionar reacciones alérgicas. En realidad si se consiguieran niveles sanguíneos suficientemente altos de tripsina debería temerse una coagulación intravascular y la consiguiente trombosis, ya que el efecto de agregar esta enzima a la sangre in vitro es acelerar ese proceso por activación de los precursores. Por otra parte dado su poder digestivo sobre la fibrina debería temerse la disolución del coágulo y la producción de hemorragias. Esto no parece sin embargo haberse concretado en el uso clínico de la tripsina.

Cuando se administra por vías endovenosa produce una liberación de histamina, que posiblemente ayudada por otros factores

como la activación de kininas sea responsable de la hipotensión arterial busca que puede observarse.

Usos odontológicos y contraindicaciones

El uso más racional y aceptado de estas enzimas es el de sustitutos en la insuficiencia digestivas pancreáticas y en la extirpación del cristalino en oftalmología. Ninguna de ellas odontológica.

En odontología ha sido usada en forma tópica para eliminar el tejido necrótico, el pus y otras secreciones, en osteitis alveolares postextracción, en las gingivitis en la fase aguda de la enfermedad periodontal, en empiemas o en heridas supuradas. Los resultados no son alentadores y no han podido demostrarse ventajas en su uso cuando se realizan experiencias bien controladas.

Su aplicación odontológica más difundida es sin embargo por vía general como antiinflamatorio o para facilitar el acceso de los antibióticos al foco infeccioso. Como antiinflamatorio debe administrarse antes de la intervención que se supone que dará origen a la inflamación, ya que ésta es la única manera en que ha demostrado ser efectiva. La vía intramuscular parece ser la más eficaz pero se desaconseja y prácticamente ha sido dejada de lado por los peligros de fenómenos alérgicos graves. Generalmente se indica en el preoperatorio, desde un día antes de la intervención, combinada con quimotripsina, prolongando su administración hasta dos o tres días después de la misma. Se la indica especialmente en in-

flamaciones de origen traumático o quirúrgico, no bacterianas, edematosas o con hematomas.

Su indicación para facilitar el acceso de los antibióticos al foco infeccioso no tiene asidero experimental y ni siquiera teórico. Lo único que ha podido demostrarse es una mejor absorción de las tetraciclinas en la rata cuando son administradas por vía bucal junto con estas enzimas.

Están contraindicadas en los pacientes sensibilizados a estas proteíñas. Las inyecciones intramusculares son dolorosas y pueden provocar inflamación local y fiebre. Debe tenerse cuidado en las diatesis hemorrágicas.

Dosis y formas farmacéuticas

Como los preparados de enzimas suelen tener un grado variable de pureza, muchas veces se recurre a la valoración biológica, expresándose el resultado en unidades de actividad. Cuando los compuestos son suficientemente puros pueden expresarse las dosis en miligramos.

Por vía bucal se administra una mezcla de tripsina y quimotripsina. Existe en grageas con capa entérica con 5 mg ó 25 mg de cada una (Duozim, N.R.; Chymoser, N.R.). La dosis usual es de 25 mg de cada una 4 veces por día. La tripsina tiene una actividad de 2.500 unidades por mg y la quimotripsina de 1.000 unidades por mg; con lo que a igualdad de peso, como sucede en los preparados comerciales, existe 2 veces y media más actividad

de tripsina que de quimotripsina.

4.1.7 Estreptoquinasa y Estreptodornasa

Son dos enzimas de origen bacteriano extraídas de cultivos de ciertas cepas de estreptococo hemolítico. Se trata de proteínas de un peso aproximado de 50.000, que aunque poseen distintas acciones suelen usarse juntas.

Acciones y efectos farmacológicos

La estreptoquinasa es una endopeptidasa de acciones generales semejantes al resto del grupo. Su acción consiste en activar a la profibrinolisisina o plasminógeno de los depósitos de fibrina (plasminógeno intrínseco) y en menor medida en la activación de la profibrinolisisina de los líquidos orgánicos (plasminógeno extrínseco). La fibrinolisisina así formada produce la digestión de la fibrina.

La estreptodornasa no es una enzima proteolítica sino una desoxiribonucleasa, actúa sobre el ácido desoxiribonucleico (DNA) o sobre las desoxiribonucleoproteínas, que son proteínas compuestas que tienen al DNA como núcleo protético. En ambos casos produce la despolimerización y consiguiente disminución de la viscosidad. Las desoxiribonucleoproteínas y el DNA provenientes de los leucocitos y células muertas de los tejidos y bacterias forman una parte importante de las colecciones purulentas y exudados patológicos. La estreptodornasa al actuar sobre ellos provoca la disminución de consistencia y liquefacción de esas colecciones.

Estas dos enzimas se han usado en conjunto. Localmente para remover coágulos o exudados fibrinosos o colecciones purulentas ya sea inyectándolo en el interior de las cavidades afectadas (seno maxilar por ejemplo) o aplicándolo en forma tópica. Su efecto se hace notar antes de transcurrida una hora y dura entre 24 y 48 horas, alcanzando su máximo entre las 12 y 24 horas. Administradas en forma sistémica, ya sea por vía intramuscular o bucal, como anti-inflamatorios, con los resultados y limitaciones del resto del grupo. También se ha utilizado por vía endovenosa para la remoción de trombos, especialmente en las flebitis, pero dados su pobres resultados y sus efectos adversos este uso ha sido abandonado.

Efectos adversos

Cuando se administra por vía intramuscular puede provocar inflamación local, dolor y fiebre. Por vía bucal no se presentan en general efectos adversos. Debe precaverse contra la posibilidad de sensibilización alérgica y la de agravar los estados hemorrágicos. Cuando se inyecta localmente en cavidades cerradas puede provocar inflamación.

Usos odontológicos y contraindicaciones

Para producir el "debridamiento químico" es el preparado de elección. Como anti-inflamatorio por vía bucal tiene las indicaciones y contraindicaciones del resto del grupo. Se duda de su efectividad.

Dosis y formas farmacéuticas

Se expende una mezcla de las dos enzimas (Varidasa, N.R.) en comprimidos que contienen 10.000 UI de estreptoquinasa y 2.500 UI de estreptodornasa para la vía bucal y en frascos ampolla de 100.000 UI de estreptoquinasa y 25.000 UI de estreptodornasa para usar localmente.

Para una acción anti-inflamatoria se administra por vía bucal un comprimido cada 6 horas.

Localmente se usa en solución con cloruro de sodio isotónico en concentraciones de 5.000 a 10.000 UI de estreptoquinasa con 1.250 a 2.500 UI de estreptodornasa por ml, ya sea en apósitos, o inyectadas en la cavidad correspondiente. Para un empiema del seno maxilar, por ejemplo, se usarán 2 a 3 ml de esta solución. Una vez disuelto el preparado en el frasco ampolla debe guardarse en la heladera para que conserve su actividad hasta una semana. A la temperatura ambiente se deteriora rápidamente.

4.1.8 Preparados disponibles de enzimas proteolíticas

ORIGEN ANIMAL

Alfaquimiotripsina inyectable (N.R.):

Frasco ampolla con:

Alfaquimiotripsina pura liofilizada 25 U.C.Hb que corresponden a 5 mg.

Alfaquimiotripsina pomada (N.R.):

Pomada con
alfaquimiotripsina 300 U.C.Hb. en un vehículo con
teniendo un vasodilatador capital local.

Duozim (N.R.):

Grageas con:
tripsina 5 mg
quimiotripsina 5 mg (equivalente a 200.000 U prot)

Tripsina Oral I.S.M. (N.R.):

Grageas con:
tripsina 100.000 Unidades BAEE
quimiotripsina 100.000 Unidades ATEE

ORIGEN BACTERIANO

Estreptoquinasa Behring (N.R.):

Frasco ampolla con:
estreptoquinasa 250.000 U. Christensen liofilizadas
L glutamato sódico 15 mg

Frasco ampolla diagnóstico con:
estreptoquinasa 5.000 U. Chr.

Varidasa (N.R.):

Tabletas con:
estreptoquinasa 10.000 unidades
estreptodornasa 2.500 unidades

ORIGEN VEGETAL

Ananase (N.R.):

Grageas con:

concentrado de bromelaina 22,0 mg

fosfato de calcio dibásico: 55,2 mg

polietilenglicol 16,5 mg

almidón 3 mg

talco 5 mg

estearato de magnesio 0,5 mg

goma laca y azúcar c.s.p. 200 mg

Ananase Forte:

Grageas con:

concentrado de bromelaina 44 mg (equivalente a
100.000 unidades Rores)

excp. c.s.p. 415 mg

Tromasin (N.R.):

Tabletas con:

enzimas proteolíticas de la carica papaya 10.000
unidades W.Ch.

4.2 USO DE LOS ANTI-INFLAMATORIOS EN ODONTOLOGIA

Con frecuencia el odontólogo se enfrenta con el problema de las inflamaciones. Indudablemente el primer cuidado será el del tratamiento de las causas, ya sean éstas infecciosas, físicas, me-

cánicas, irritativas, medicamentosas, traumáticas, quirúrgicas, alérgicas, etc. Este incluirá o no medicamentos y otros medios terapéuticos como apertura de abscesos, retoque de prótesis, remoción de tártaro, regularizaciones articulares, extracciones, supresión de sustancias irritantes o alérgicas, etc.

Pero a veces se plantea la posibilidad del tratamiento de las inflamaciones mismas. Cuando éstas evolucionan sin provocar dolor o disfunciones pueden constituir un índice diagnóstico de la marcha del proceso, que servirá de ayuda para orientar la terapéutica. Pero a menudo las molestias ocasionadas ponen en consideración la conveniencia de encarar un tratamiento que las atenúe o las suprima. En determinadas afecciones, como las infecciones, antes de emprender tal intento deberá sopesarse las ventajas del proceso inflamatorio como mecanismo de defensa con las de sus molestias e inconvenientes.

Si se decide tratar de atenuar o suprimir la inflamación, nuevamente tendremos distintos medios terapéuticos para lograrlo. Algunos serán locales, como veremos; otros serán generales o sistémicos, mediante el uso de los medicamentos anti-inflamatorios que han sido considerados en este capítulo. Otra alternativa es combatir solamente el síntoma dolor, para lo cual debemos remitirnos al uso de los analgésicos.

Si la elección cae en los anti-inflamatorios, el problema consistirá en optar por el más conveniente para cada caso.

a) Los anti-inflamatorios que en la práctica resultan más efecu

tivos, en todo tipo de inflamaciones son los corticoesteroides. Estarán indicados cuando se quiera actuar drásticamente. Recetarlos implica también tomar riesgos, tanto por la posibilidad de efectos adversos como por su efectividad para actuar sobre la inflamación.

b) En segundo lugar están los no esteroideos, que agregan la ventaja de ser analgésicos y antipiréticos. Estarán entonces especialmente indicados en las inflamaciones acompañadas de dolor o de fiebre. Ofrecen una amplia gama de medicamentos y pueden elegirse de acuerdo a que quiera actuarse sobre inflamaciones primarias o secundarias y a los efectos adversos de los mismos.

c) Las enzimas proteolíticas se recomiendan en las inflamaciones de origen traumático o quirúrgico, edematosas o con hematomas, especialmente como preventivas, es decir, - cuando pueden comenzar a administrarse antes de que actúe la causa de la inflamación o por lo menos en el mismo momento de su producción.

BIBLIOGRAFIA

FREDERIK H. MEYERS, ERNEST Y AWETE, ALAN GOLDFIEN.
Manual de Farmacología clínica.

SEBASTIAN G. CIANCIO, PRISCILLA C. BOURGAULT. Farmacología clínica para Odontólogos.

LOESCHE, W.J. 1976, Chemotherapy of dental-plaque Infections.
Oral Sciences Riviews.

JOURNAL OF PERIODONTOLOGY, Organo de American Academy of Periodontology.

FERREIRA, S.H; VANE J.R. New aspects of the mode of action of nosteroid Anti-Inflamigtory drugs. Ann. Rev. Pharmacol.

BENDER, I.B. Pressman, R.S., and TASHMAN, S.G. Studies on excretion of Antibiotics In Human Saliva: penicillin and streptomycin. J.A.D.A. 46: 161, 1953.

KRAUS, F.W. Antibiotic levels in human saliva. J.D.R. 30: 195, 1951.

KOHN. K.W. Determination of tetracyclines by Extraction of fluorescent complexes. Analytical: chem. 33: 802, 1962.

BRILL, N, and KRASSE B. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. Acta Odont. Second. 16: 233.1958.

SALKIND, A. OSBRAIN, II, and MANDEL I. Observations on gingival pocket fluid. Y. Am. Soc. Perio. 1: 146, 1963.

T.O 0021 1986
Trabajo de Grado
Ejemplar 1



T0021