



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

PENICILINAS. GENERALIDADES, USOS E INCONVENIENTES

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE CIRUJANO DENTISTA PRESENTA ERICK ALCANTARA BRAHAM

[Handwritten signature]

277466



DIRECTORA DE LA TESINA: C.D. MARIA TERESA ESPINOSA MELENDEZ

Yo Do. Ma. Teresa Espinosa M.

MEXICO, D. F.

ENERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**PENICILINAS. GENERALIDADES, USOS E
INCONVENIENTES**

A Dios

A mis Padres y a mi Abuela Materna

A mis amigos, en especial a la Familia Baranda Alcázar

ÍNDICE

Introducción	5
Generalidades acerca de las penicilinas. Ventajas y desventajas	7
Farmacocinética de las penicilinas	13
Farmacodinamia de las penicilinas	21
Resistencia bacteriana	23
Hipersensibilidad y anafilaxia	31
Conclusiones	41
Referencias Biblioheмерográficas	42
Fuentes de Consulta	43

INTRODUCCIÓN

El uso de los antibióticos es fundamental en la práctica médica y la odontología no es la excepción, considerando que es el Cirujano Dentista quien trabaja en la porción más contaminada del Cuerpo Humano.

Desafortunadamente, entre los médicos son comunes el desconocimiento del buen uso de los antibióticos, la confabulación médico-laboratorio y las modas de prescripción.

En la práctica odontológica, las penicilinas deben ser los medicamentos de primera elección, debido a su capacidad de eliminar a los microorganismos que causan las infecciones más frecuentes en el medio bucal.

Otras razones para elegir desde un principio las Penicilinas son el que la gran mayoría de ellas posee una baja toxicidad hacia el organismo humano y también, que administradas en ciertas combinaciones por vía intramuscular, se obtiene una actividad muy favorable en cuanto al rápido inicio de su acción y su prolongada presencia en la sangre.

Sin embargo, a pesar de ser medicamentos tan benéficos, presentan inconvenientes que deben ser tomados en cuenta para su prescripción en un tratamiento. Los principales entre ellos son la hipersensibilidad hacia las penicilinas y la resistencia que las bacterias presentan con frecuencia, invalidando la terapia medicamentosa.

Los problemas mencionados son de gran importancia, pues el primero involucra posibles reacciones que pueden ser súbitas, e ir desde ligeras molestias hasta la muerte. La resistencia bacteriana involucra la inactivación de un tratamiento, y la posible aparición de superinfecciones.

hasta la muerte. La resistencia bacteriana involucra la inactivación de un tratamiento, y la posible aparición de superinfecciones.

Con este trabajo se intenta profundizar en las características químicas de las penicilinas, la respuesta del organismo ante su uso, su acción sobre los microorganismos y los inconvenientes antes mencionados, buscando con esto ayudar a una prescripción adecuada de las Penicilinas y la prevención de complicaciones.

Agradezco de manera especial a la doctora María Teresa Espinosa Meléndez, quien me tuvo muchas atenciones en la dirección de la presente tesina.

CAPÍTULO 1.

GENERALIDADES ACERCA DE LAS PENICILINAS. SUS VENTAJAS Y SUS DESVENTAJAS

La penicilina es un fármaco que pertenece al grupo de los antibióticos β -lactámicos. Dichos antibióticos, como su nombre lo indica, cuentan con un anillo β -lactámico en su estructura química, y además con un anillo dihidrotiazínico a diferencia de las cefalosporinas que también tienen un anillo beta-lactámico pero además con un anillo tiazolínico en lugar del dihidrotiazínico.²

Cabe aquí mencionar que todos los antibióticos son sustancias que están elaboradas a partir de otro microorganismo (según definición de Walksman y Wooldrof), y que son capaces de inhibir el crecimiento y/o la reproducción de otros microorganismos.

Su origen se remonta a 1928, año en el que Fleming, mientras estudiaba variantes de estafilococos en el laboratorio del St. Mary's Hospital de Londres, observó que un hongo que contaminaba uno de sus cultivos provocaba la lisis de las bacterias a su alrededor. El caldo donde cultivó este hongo resultó marcadamente inhibitorio para muchos microorganismos. Como el hongo pertenecía al género *Penicillium*, Fleming llamó a la sustancia antibacteriana *Penicilina*.

Una década más tarde, la penicilina se desarrolló como agente terapéutico sistémico gracias a las investigaciones de un grupo de científicos de la Universidad de Oxford, encabezados por Florey, Chain y Abraham.

En Mayo de 1940 el material crudo, entonces disponible, produjo muy notables efectos terapéuticos administrado por vía parenteral a ratones con infecciones estreptocócicas producidas experimentalmente. La penicilina en este entonces tenía solo 10% de pureza y se necesitaban casi 100 litros del caldo en el que se había cultivado el hongo para obtener suficiente antibiótico para tratar a un paciente durante 24 horas. Por esto mismo, la penicilina era también recuperada de la orina de los pacientes.³

El 12 de Febrero de 1941 se aplicó con éxito la primera inyección de penicilina a un paciente afecto de grave sepsis estreptocócica.⁶

En 1942 se realizaron ensayos clínicos en la Universidad de Yale, con resultados espectaculares. Al año siguiente, 200 pacientes ya habían sido tratados con la droga. Los resultados fueron tan llamativos que los cirujanos generales del ejército norteamericano autorizaron ensayos del antibiótico en un hospital militar. Poco después la penicilina se adoptó en todos los servicios médicos de las fuerzas armadas de el país.

La posterior implementación del proceso de fermentación profunda para la biosíntesis de la penicilina significó un progreso fundamental en la producción en gran escala del antibiótico. De una producción total de pocos centenares de millones de unidades por mes en los primeros tiempos, la cantidad fabricada subió a más de 200 billones de unidades (un miligramo de penicilina representa 1667 unidades. Esto significa que 200 billones de unidades equivalen a 150 toneladas aproximadamente). en 1950, lo cual contribuyó a abaratar de manera importante la Penicilina.³

Actualmente, las penicilinas, junto con las cefalosporinas forman el grupo más amplio de antibióticos en número y de mayor importancia en el tratamiento de las infecciones.²

Sin embargo, a pesar de ser la penicilina una gran ayuda en la guerra contra las enfermedades bacterianas, presenta también grandes inconvenientes como es la capacidad que tiene de desarrollar hipersensibilidad a su fórmula. Su uso indiscriminado, después de la Segunda Guerra Mundial, hizo surgir una nueva era para la terapia, pero también una nueva causa para la muerte por **anafilaxia**. El primer caso de reacción fatal de anafilaxis por inyección de la penicilina fue reportado en 1949. "El uso tan elevado de dicho fármaco y su presencia en lugares inesperados lo ha constituido el **mayor culpable en la muerte por anafilaxis** en los Estados Unidos, con una mortalidad estimada en 100 a 500 casos por año".¹²

Con el correr de los años, se ha venido descubriendo y sintetizando una gran gama de antibióticos derivados de la penicilina, sustituyendo radicales y elementos en la fórmula original de el antibiótico "primario"². Sin embargo, la presencia de las reacciones de hipersensibilidad a la penicilina sigue existiendo en todos sus derivados.

Otro problema de importancia que atañe a los tratamientos actuales con penicilina, es la capacidad de las bacterias de mutar, haciéndose **resistentes** a dicho fármaco, ya bien en su estructura, o mediante la producción de enzimas que destruyen los componentes químicos fundamentales de las penicilinas.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS PENICILINAS

Como ya se mencionó antes, la estructura básica de las penicilinas consiste en la presencia de un anillo β -lactámico asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo cual da origen al núcleo responsable de su actividad biológica: el **ácido 6-aminopenicilánico**. A este se asocia una **cadena lateral** cuya amplia variedad determina muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las diversas penicilinas².

En las cefalosporinas el anillo β -lactámico se encuentra asociado a otro dihidrotiazidínico de seis componentes, formando así el ácido 7-aminocefalosporánico, el componente biológicamente activo. En cambio, en las penicilinas, son dos las cadenas laterales que se unen a este núcleo fundamental y modifican la actividad antibacteriana o características farmacocinéticas².

GRUPOS

De las varias penicilinas producidas de modo natural, la **bencilpenicilina o penicilina G**, la única que se usa clínicamente. A ella se asociaron el sodio y el potasio, para dar una acción inmediata, y la procaina y la benzatina para prolongar su presencia en el organismo, obteniéndose las respectivas suspensiones **penicilina G sódica y potásica, procaínica y penicilina G benzatínica**, que sólo pueden ser administradas por vía intramuscular².

Las primeras modificaciones de la molécula de penicilina G originaron las **fenoxialquilpenicilinas** como la penicilina V, feneticilina y popicilina, cuya

única diferencia con la penicilina G consiste en que la absorción oral mejora por un aumento de la resistencia a la hidrólisis ácida en el estómago².

La penicilina G y la antes mencionada penicilina V, son de espectros muy similares para los microorganismos aerobios grampositivos, pero la penicilina G es de cinco a diez veces más activa contra los microorganismos gramnegativos, especialmente especies de Neisseria y algunos anaerobios³.

Cuando se introdujo un grupo dimetoxifenil o etoxinaftil surgieron la meticilina y la nafcilina, **penicilinas resistentes** a la inactivación enzimática por las β -lactamasas del *S. aureus*². El mismo objetivo se logró con la incorporación del núcleo isoxazolil, que originó el grupo de las **isoxazolilpenicilinas**: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, metacilina, etc²., todas ellas con analogía farmacológica y estables en medio ácido (por tanto absorbibles adecuadamente por vía oral), y sin embargo no buenos sustitutos de la penicilina G en el tratamiento de las enfermedades que responden a esta última.³

Otros pequeños cambios en el núcleo ocasionan algunas diferencias farmacocinéticas. Por ejemplo, la presencia de un grupo amino en la cadena lateral de la bencilpenicilina es la característica de las **aminopenicilinas**², que poseen un espectro más amplio que el de las otras penicilinas antes mencionadas. Las aminopenicilinas son: Ampicilina, Amoxicilina, Becampicilina, Hetacilina y otras. Es preciso mencionar que la **Ampicilina** es el agente más usado del grupo, y de la cual se abusa con frecuencia.

La ampicilina es estable en medio ácido al igual que la **Amoxicilina** y es bien absorbida después de la administración oral. Una dosis de 0,5 g produce concentraciones plasmáticas máximas aproximadas de 3 μ g/ml a las 2 horas, y

se detecta en el plasma durante 4 horas posteriores a su administración. Si se ingieren alimentos antes de esta, la absorción no se da de manera completa.

La administración de ampicilina en presencia de disfunción renal debe ser modificada en su dosis, pues su permanencia en plasma se llega a prolongar significativamente en estos casos.

A pesar de sus cualidades, todas las aminopenicilinas se destruyen por la acción de la betalactamasa producida por las bacterias en los fenómenos de resistencia.

Mediante adición de diversos radicales a las aminopenicilinas se han obtenido muchos otros compuestos con importantes ventajas farmacocinéticas, como una mejor absorción oral, mayor vida media, etc.

Las modificaciones en la molécula que dieron lugar al grupo de las **carboxipenicilinas**, como la carbenicilina, y de las ureidopenicilinas, como la azlocilina, consiguieron una ampliación aún mayor del espectro, ya que este incluye la actividad sobre *Pseudomona aeruginosa*².

Estas penicilinas no son muy eficaces contra *S.aureus*.³

Naturales (Penicilina G)	Sódica Potásica Procainica Benzatínica	Especies de Estreptococos, de Neisseria, otros anaerobios, espiroquetas,
Fenoxialquílicas (Penicilina V)	Penicilina V	
Isoxazolipenicilinas	Oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina	Estafilococo Aureus
Penicilinas Penicilinasarresistentes	Meticilina, Nafcilina	Estafilococo Aureus
Aminopenicilinas (Penicilinas de amplio espectro)	Ampicilina, Amoxicilina, Becampicitina, Hetacilina.	Haemóphilus Influenzae Proteus mirabilis, E.coli, algunas Neisserias
Carboxipenicilinas	Ticarcilina, Carbenicilina	Pseudomonas. Enterobacter, Proteus

CAPÍTULO II

FARMACOCINÉTICA DE LAS PENICILINAS

ABSORCIÓN

Los β -lactámicos deben administrarse en general por vía parenteral, aunque existen algunos que tienen una absorción aceptable por vía oral. La penicilina G, administrada oralmente, se absorbe únicamente en una tercera parte (en condiciones favorables). Una pequeña parte se absorbe en el estómago.³

El jugo gástrico, de un pH muy bajo, destruye rápidamente el antibiótico. La disminución de la producción de ácido gástrico que trae consigo la edad, así como el desarrollo de aclorhidria en aproximadamente el 35% de las personas mayores de 60 años, explica la mejor absorción de penicilina G del tracto gastrointestinal por parte de dicho grupo. La absorción se produce principalmente en el duodeno, y se da de manera rápida, alcanzando sus concentraciones sanguíneas máximas en un período de 30 a 60 minutos. El valor máximo es aproximadamente de 0.5 unidades por mililitro después de una dosis oral de 400,000 unidades (250 mg) en un adulto. Dos tercios o más de una dosis ingerida no se absorben y pasan al colon, donde son inactivados en gran parte por las bacterias. Solo una pequeña cantidad se excreta por las heces.³

La dosis oral de penicilina G debe ser cuatro o cinco veces mayor que la intramuscular, a fin de obtener concentraciones sanguíneas de orden y duración comparables.

Cuando se prescribe penicilina G por vía oral, hay que asegurarse de que la dosis es adecuada y de que se administra por lo menos media hora

antes de una comida y no menos de 2 ó 3 horas después de la misma. La ingestión de alimentos interfiere en la absorción entérica de la penicilina, quizá por adsorción del antibiótico a las partículas alimenticias. A pesar de la comodidad de la administración oral de la penicilina G, esta vía debe utilizarse únicamente en aquellas infecciones en las cuales, por medio de la experiencia clínica, se ha demostrado su eficacia. La dosis usual de penicilina G sódica y potásica es de 500, 000 unidades 4 veces por día, vía intramuscular.

La penicilina V administrada oralmente, en comparación con la penicilina G es más estable en el medio ácido estomacal y por lo tanto se absorbe mejor del tracto gastrointestinal, y se administra en dosis de 500,000 unidades 4 veces por día, vía bucal.

Después de su ingestión oral, la droga escapa a la destrucción en el jugo gástrico por ser insoluble y estable a un pH bajo. Posteriormente forma solución en el medio más alcalino del duodeno y se absorbe bien, pero incompletamente, en la parte superior del intestino delgado.

La concentración sanguínea máxima que llega a alcanzar un adulto después de ingerir una dosis oral de 500 mg es cercana a 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Y cabe mencionar que con una base de dosis oral equivalente, el compuesto da concentraciones plasmáticas incluso hasta cinco veces mayores que las de penicilina G.³

Hay algunas pruebas de que la droga se absorbe mejor cuando se ingiere después una comida que al hacerlo en ayunas. Una vez absorbida, la penicilina V se distribuye en el organismo y se excreta por el riñón en la misma forma que la penicilina G.³

Se han estudiado diversos medios para prolongar la vida media del antibiótico en el organismo y reducir de esta manera la frecuencia de las inyecciones. El probenecid, una droga que bloquea la secreción tubular renal de penicilina, se usa para este fin.

Más frecuentemente se emplean preparados de acción prolongada de penicilina G, tales como la penicilina G procaínica y la penicilina G benzatínica. Estos agentes liberan la penicilina G lentamente del área inyectada y producen concentraciones relativamente bajas, pero persistentes, del antibiótico en la sangre.³

En la administración parenteral de la penicilina G, se alcanzan concentraciones plasmáticas pico en el curso de 15 a 30 minutos.³

La inyección de 300,000 unidades de penicilina G procaínica produce una concentración plasmática máxima de unas 1,5 unidades / ml en 1 a 3 horas; después de 24 horas la concentración se reduce a 0,2 unidades / ml, y a las 48 horas a 0,05 unidades / ml. Una dosis mayor da valores un poco más elevados que se mantienen hasta 4 ó 5 días.

La penicilina G benzatínica se absorbe muy lentamente de los depósitos intramusculares y produce la mayor duración de antibiótico detectable de todas las penicilinas de acción prolongada disponibles. Por ejemplo, en los adultos una dosis intramuscular de 1, 2 millones de unidades produce una concentración plasmática de 0,15 unidades / ml el primer día después de la inyección, 0,03 unidades / ml el primer día después de la inyección, 0,03 unidades / ml el 14º día y 0,003 unidades /ml el 32º día. La duración promedio de actividad antimicrobiana demostrable para la penicilina G benzatínica en el plasma es de unos 26 días.

La penicilina G procaínica se administra a dosis de 300, 000 unidades dos veces por día, vía intramuscular, y la G benzatínica, al finalizar el tratamiento, una sola dosis a 1, 200, 000 unidades por vía intramuscular.⁶

Existen también combinaciones de penicilina G sódica con penicilina G procaínica, así como de penicilinas sódica, procaínica y benzatínica, con lo cual se complementan las cualidades de las tres. Así se logra un tiempo de latencia muy corto y una duración activa muy amplia.

También se absorbe la penicilina de la pleura, pericardio, peritoneo, cavidades articulares, el espacio subaracnoideo y el tracto respiratorio. Hay quienes afirman que la penicilina nunca se absorbe de la piel intacta, sin embargo, se han reportado reacciones anafilácticas durante algunas pruebas con parches de penicilina G benzatínica **sobre la piel.**^{13, 10} lo cual puede servir de base para pensar en una absorción, aunque mínima, por esta vía.

Como ya se mencionó en el capítulo anterior, la Ampicilina y la Amoxicilina se absorben bien por vía oral, debido a su resistencia al medio ácido.

DISTRIBUCIÓN

La penicilina G tiene amplia distribución en todo el organismo, pero las concentraciones en los diversos líquidos y tejidos difieren ampliamente. Su volumen de distribución aparente es del 50% del agua corporal total. Más del 90% de la penicilina G de la sangre está en el plasma, y menos del 10% en los eritrocitos. Alrededor del 65% está unido reversiblemente a la albúmina del plasma y a otras proteínas plasmáticas. Existen diferencias en dicho porcentaje, lo que repercute en el paso de los fármacos a través de las

membranas celulares y, por tanto, en los procesos de difusión y eliminación. Un bajo grado de unión a proteínas favorece una mejor difusión tisular.

El probenecid, como ya se mencionó antes, disminuye marcadamente la secreción tubular de las penicilinas, pero este no es el único factor responsable de las elevadas concentraciones plasmáticas del antibiótico que siguen a su administración. Además, el probenecid produce una significativa disminución del volumen de distribución de las penicilinas.

En el líquido cefalorraquídeo la penicilina no penetra fácilmente cuando las meninges están en condiciones de salud. Una concentración plasmática menor de 10 unidades por ml no puede establecer niveles terapéuticamente efectivos en él. Si las meninges están agudamente inflamadas, la penicilina penetra más fácilmente en el líquido cefalorraquídeo, y aunque las concentraciones alcanzadas varían y son imprevisibles, suelen oscilar alrededor del 5% del valor plasmático y son a menudo terapéuticamente efectivas.

Todos los β -lactámicos traspasan la barrera placentaria y alcanzan concentraciones aceptables en la circulación fetal. Sin embargo, debido a que son escasamente tóxicos, se consideran de primera elección en las infecciones durante la gestación.²

METABOLISMO Y EXCRECIÓN

En condiciones normales, la penicilina G se elimina rápido del organismo, principalmente por el riñón pero en una pequeña parte por la bilis y otras vías. La rápida excreción renal del antibiótico es la razón para el uso de

medidas para prolongar su permanencia en el organismo, como sales insolubles de acción prolongada de la droga o la administración de probenecid.

Aproximadamente del 60 al 90% de una dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa se elimina por la orina, en gran parte durante la primera hora después de la inyección. El tiempo medio de eliminación es de 30 minutos en promedio en los adultos normales. Aproximadamente un 10% de la droga es eliminado mediante la filtración glomerular y un 90% a través de la secreción tubular. La depuración renal se encuentra en valores cercanos al flujo plasmático total. La capacidad máxima de secreción tubular para la penicilina en el adulto normal es de alrededor de 3 millones de unidades (1,8 g) por hora.

Los valores de filtración son mucho menores en los recién nacidos y lactantes debido al desarrollo incompleto de la función renal; en consecuencia, después de dosis proporcionales a la superficie, la persistencia de la penicilina en la sangre es varias veces más prolongada en los niños prematuros que en los normales y adultos. La vida media del antibiótico en los niños de menos de 1 semana de vida es de 3 horas; a los 14 días, de 1,4 horas. Después de que la función renal está totalmente establecida en los niños pequeños, la velocidad de excreción renal de penicilina G es mayor que en los adultos. Por ejemplo, después de una dosis intramuscular de 300,000 unidades de penicilina G en solución acuosa en un niño de 3 a 4 años, las concentraciones plasmáticas de la droga ya no son detectables a las 2 ó 3 horas. Al aumentar la edad y disminuir proporcionalmente la función excretora tubular renal, la velocidad de eliminación del antibiótico por el riñón es menor. La depuración

plasmática renal de penicilina es mucho menor en presencia de otros ácidos orgánicos secretados por los túbulos renales.

Aproximadamente el 20% de una dosis oral de penicilina G se excreta por la orina, lo que refleja la limitada absorción de la droga en el tracto gastrointestinal. Una vez que la penicilina ha pasado a través de la mucosa digestiva, su destino y excreción son los mismos que para el medicamento inyectado.

La anuria aumenta la vida media de la penicilina G desde un valor normal de media hora hasta 10 horas. Cuando la función renal está deteriorada, del 7 al 10% del antibiótico puede inactivarse por hora en el hígado, y eso evita que se acumule excesivamente en personas anúricas que reciben grandes dosis.³

Los **pacientes con falla renal** que requieren tratamiento vigoroso con penicilina pueden tratarse adecuadamente con **3 millones de unidades de penicilina G acuosa seguidas de inyecciones adicionales de 1,5 millones de unidades cada 8 a 12 horas**. La dosis de la droga debe reajustarse durante el período de recuperación progresiva de la función renal.

Una vez que la penicilina G se ha liberado de sus formas de acción prolongada (penicilina G procainica y penicilina G benzatínica) se excreta por el riñón, pero como la absorción en la sangre desde el sitio de inyección continúa durante mucho tiempo, la excreción del antibiótico activo por la orina se prolonga.

La penicilina G también se llega a encontrar en altas concentraciones en la bilis humana, donde persiste durante más tiempo que en el plasma; la excreción por este medio depende directamente de la función hepática.

También por la leche y la saliva humanas se excreta la penicilina G, aunque esto se da en concentraciones menores a las plasmáticas.

La penicilina no se excreta por el sudor ni por vía lágrimal.

En general los antibióticos β -lactámicos se excretan sin ser metabolizados por vía renal, ya sea por filtración glomerular (en un 10% aproximadamente) o secreción tubular activa (en un 90%). Sin embargo, algunos sufren desacetilación previamente

Para dosificar un antibiótico, hay que tomar en cuenta varios factores farmacológicos, bacteriológicos y fisiológicos, como toxicidad, sitios de acción, vía de excreción, edad, peso, compleción del individuo, hipersensibilidad, etc. Y por supuesto, hay que tomar en cuenta factores relativos al agente causal de la infección, como serían: patogenicidad, resistencias, gravedad y sitio.

REACCIÓNES ADVERSAS

Las reacciones adversas, en orden de importancia serían: La ya mencionada hipersensibilidad, alteraciones gastrointestinales, aumento reversible de las transaminasas, alteraciones hematológicas, hipopotasemia, nefritis intersticial y encefalopatías variadas²

CAPÍTULO III

FARMACODINAMIA DE LAS PENICILINAS.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los antibióticos llevan a cabo su acción bactericida o bacteriostática actuando sobre la pared celular, interfiriendo en las diferentes fases de la síntesis de los componentes fundamentales de la pared bacteriana; sobre la membrana celular, alterando su permeabilidad; y sobre la síntesis de las proteínas bacterianas.

Las penicilinas se cuentan en el primer grupo de los mencionados anteriormente, porque ejercen su acción bactericida alterando la pared celular bacteriana, una estructura exterior a la membrana citoplasmática y que confiere a las células la capacidad de soportar los gradientes de presión entre su interior y el medio externo. Además, la pared bacteriana participa en la morfología y los procesos de división celular bacteriana, así como en los procesos de transporte de sustancias a los que limita por sus características de permeabilidad. También da la capacidad patógena y antigénica de las bacterias, puesto que determinadas endotoxinas están incorporadas a la estructura de la pared.

Todas las penicilinas tienen el mismo mecanismo de acción y actúan únicamente sobre las bacterias que están en crecimiento

La penicilina inhibe la síntesis de la pared mencionada en las bacterias durante su crecimiento, de manera que durante el mismo aparecen defectos en la misma, que hacen que desaparezca la protección de la bacteria. Dado que la presión osmótica en el interior de la célula es enorme, y por culpa de dichos defectos en la pared celular, penetra líquido en el interior, por lo cual su

citoplasma pierde violentamente su nivel de concentración hasta que la célula explota (choque osmótico). Si algunas bacterias encuentran un medio con osmolaridad favorable para su sobrevivencia pueden permanecer ahí tomando una forma esférica. Estas células que persisten, pueden quedar "silenciosas" hasta la suspensión del tratamiento para posteriormente formar de nueva cuenta la pared celular, y provocar una recaída en la infección⁶.

Las bacterias sensibles fijan el antibiótico, cosa que no hacen las células de los mamíferos.⁶

El uso de los antibióticos debe darse, cuando ya se ha hecho lo posible por erradicar otros focos posibles de infección, En el uso odontológico, son indispensables acciones como drenar abscesos, eliminar el material contaminado de conductos radiculares o hacer curetajes periodontales para eliminar las bacterias de la superficie de la raíz y epitelios de bolsas presentes en la enfermedad periodontal, junto con la terapia antimicrobiana, para erradicar la gran mayoría de las infecciones.

CAPÍTULO IV

RESISTENCIA BACTERIANA

Un fenómeno inesperado, y que sin embargo ocurre frecuentemente durante la antibioticoterapia es la resistencia bacteriana. La resistencia es la capacidad que llegan a presentar las bacterias de sobrevivir ante una determinada antibioticoterapia. Este fenómeno se da por mutación y es un hecho natural que ocurre de manera espontánea en toda colonia bacteriana, independientemente de los fenómenos adaptativos contra un fármaco determinado.⁷

Según la modalidad con que expresan su farmacoresistencia, se pueden subdividir las bacterias en dos tipos fundamentales: Farmacodestructoras y Farmacotolerantes.⁸ Las primeras son las que producen enzimas que inactivan a los antibióticos, y las segundas son las que no sufren daño cuando son expuestas a ellos.

La resistencia enzimática, por ejemplo, la hidrólisis de la unión beta-lactámica por beta-lactamasas, es en la clínica el mecanismo más importante de resistencia bacteriana a los antibióticos, y es ejercido tanto por patógenos grampositivos como negativos y anaerobios. Después de la destrucción irreversible de la unión "amido" dentro del anillo beta-lactámico, las beta lactamasas producen ácidos penicilíco o cefalosporatos, compuestos cuya actividad antibacteriana es pobre o nula. En otros casos, las betalactamasas no hidrolizan al antibiótico, sino que lo inactivan uniéndose a él.¹⁰

La impermeabilidad de la membrana celular, las modificaciones a los sitios de unión del antibiótico, así como la tolerancia bacteriana, pueden todas contribuir a la resistencia no enzimática (intrínseca).

Las resistencias intrínsecas serían la resistencia natural, la resistencia por transformación, la resistencia por selección de los mutantes, la resistencia cruzada y la resistencia múltiple. Estas dependen de determinantes genéticos presentes en las nucleoproteínas cromosómicas y extracromosómicas, que pueden ser transmitidas por medio de los procesos normales de duplicación o transferidas mediante los fenómenos de transducción o de conjugación de célula a célula, aún cuando pertenezcan a especies distintas de bacterias.⁷

Resistencias naturales	De especie De cepa bacteriana
Resistencia por selección de mutantes ("adquirida")	Rápida, de tipo estreptomicínico Lenta, de tipo penicilínico
Resistencia por mutación genética	Transformación Conjugación Transducción

Los mecanismos fundamentales por los cuales un germen puede manifestar una resistencia natural o "adquirida" ante un medicamento son

- a. La inactivación extracelular.
- b. La inactivación intracelular.
- c. La escasa penetración intracelular.
- d. La falta de estructuras biológicas receptoras.

Las células bacterianas que presentan este tipo de resistencia natural o adquirida pueden crecer aún en presencia de altas concentraciones de un determinado quimioterápico.

Un ejemplo típico de inactivación extracelular de un antibiótico son los estafilococos productores de penicilinasas. Su alta frecuencia en los informes

bacteriológicos hospitalarios representa un grave problema terapéutico, ya que hace ineficaces los antibióticos de amplio uso, como la penicilina natural y la ampicilina.

La penicilinasas (una de las β -lactamasas), al hidrolizar el anillo β -lactámico de la penicilina G y de la ampicilina, transforma a estos dos antibióticos en sustancias bacteriológicamente inactivas. La penicilinasas de los estafilococos es la enzima más conocida y más activa en su tipo, aunque se han identificado otras β -lactamasas producidas por otras especies como coli, proteus, klebsiella, etc.⁷.

La producción de penicilinasas por parte de una bacteria es un fenómeno característico de inducción enzimática: cuando cepas de estafilococos, genéticamente predispuestos, entran en contacto con la penicilina aumentan la producción de la enzima inactivadora. El gen que rige la producción de penicilinasas ha sido localizado en los plásmidos; estos pueden ser transmitidos a otras cepas primariamente penicilinosensibles y hacerlas, por tanto penicilinoresistentes.

FARMACORESISTENCIA "ADQUIRIDA"

El término farmacoresistencia "adquirida" está mal empleado, no porque este fenómeno no es una adaptación del microorganismo a la acción del antibacteriano.⁷

El fenómeno de la farmacoresistencia adquirida representa una amenaza siempre posible durante un tratamiento antibiótico, independientemente del tipo de fármaco empleado.⁷

El conocimiento de que la farmacoresistencia es una característica transmisible a los descendientes, observado solamente en algunos microorganismos de una colonia bacteriana, y presente incluso en poblaciones de bacterias no tratadas previamente con antibióticos, lleva a concluir que la misma no es un fenómeno de adaptación, sino de mutación genética.⁷

La aparición de una fármacoresistencia a un determinado antibiótico, y el fracaso terapéutico que consigue, es solo la manifestación de la selección de mutantes resistentes operada por el agente antibacteriano.

Los **estreptococos y estafilococos** que, después de ser desprovistos de su pared bacteriana, **sobreviven gracias a la presencia de un medio osmolarmente propicio, se hacen "no susceptibles a la penicilina"**, pero no se pueden llamar resistentes, porque **sus descendientes** que adquieren la pared celular **son sensibles** a dicho fármaco⁸.

La velocidad de aparición de una farmacoresistencia por mutación puede variar considerablemente; puede ser **rápida**, en la **primera generación**, tipificándose entonces la resistencia como **estreptomycinica**; o **lenta**, en la **segunda o tercera generaciones**, tomando entonces el nombre de **penicilínica**.

FARMACORRESISTENCIA CRUZADA

La resistencia cruzada, es un aspecto de la resistencia por mutación. Una infección bacteriana resistente a un tratamiento quimioterápico puede mostrarse insensible al tratamiento siguiente con un fármaco químicamente similar al primero, dotados ambos del mismo mecanismo de acción.⁷

TRANSFORMACIÓN

Entre las células bacterianas, aún entre las que son filogenéticamente diferentes, se da **recambio de material genético**, mediante los fenómenos de **transformación, conjugación y transducción**.

La **transformación** explica el cambio de formas bacterianas sin cápsula, no virulentas, en formas capsuladas virulentas; característica que es transmisible a los descendientes.⁸ Esta característica se da por la **transferencia** de célula a célula de los **genes** que regulan la resistencia a los fármacos

CONJUGACIÓN

En 1945 Lederberg describió en las bacterias un mecanismo de **transmisión de material genético dependiente del contacto de dos células**. Este proceso, en el cual una célula actúa como donador y la otra como receptor del material genético, recibió el nombre de transferencia "sexual" o por conjugación.

Para que tenga lugar la conjugación es necesario que una de las dos células posea el llamado factor de fertilidad o episoma F.

Las células carentes de este episoma se denominan F⁻, las que lo poseen se llaman F⁺. Este factor de fertilidad está constituido por material genético separado del cromosoma bacteriano, capaz de multiplicarse independientemente por sí.

El factor F confiere a la célula la capacidad de formar una especial estructura anatómica llamada "pilus", una especie de puente citoplásmico que

permite la unión con otra célula y por consiguiente la transferencia a esta del material genético.

Después de la separación, una célula receptora forma células hijas con caracteres del donador. El proceso de la conjugación tiene importancia clínica, ya que durante el acoplamiento se puede transferir parte del cromosoma bacteriano y con eso los genes de una farmacorresistencia (cromosómica) o bien episomas citoplásmicos especiales llamados R, portadores de los genes de la resistencia múltiple (resistencia extracromosómica).

En el análisis químico se encuentra que los factores R están constituidos por una nucleoproteína circular (DNA) semejante a la del cromosoma bacteriano, ya que como éste último y como los factores F puede autoduplicarse.

Según un modelo actual, el factor R estaría constituido por los genes de la resistencia ante la mayoría de los antibióticos, alineados con el factor para la transferencia (FTR); este complejo nucleoprotéico constituye así una entidad genética bien diferenciada, de la localización citoplasmática.

La célula bacteriana que posee el episoma R puede transferirlo a otra célula carente de él (célula sensible) y conferir a esta última la farmacorresistencia múltiple, así como la capacidad para, a su vez, transferirla a otra célula.

Hoy se reconoce que la mayor amenaza al tratamiento de las enfermedades producidas por bacilos gramnegativos es la difusión de la farmacorresistencia por conjugación celular en bacterias gramnegativas, tanto en animales como en el hombre.

La expansión epidémica de las bacterias resistentes se realiza sobre todo por la constante presión selectiva de los antibióticos, y la prudencia en la selección y empleo de los antibióticos podría reducir esta misma.

TRANSDUCCIÓN

La transferencia de resistencia a los antibióticos de una bacteria a otra, además de por conjugación, puede ocurrir por otro mecanismo llamado de "transducción".

El proceso mencionado consiste en una **transmisión genética** de un germen a otro mediante algunos virus particulares: los **bacteriófagos**. Estos pueden infectar determinadas células bacterianas en forma análoga a lo que sucede con los virus que infectan las células de los animales superiores. Todo fago es marcadamente específico para determinadas células huéspedes.

Como ocurre con todos los virus, tampoco el fago posee un aparato metabólico que le permita asegurar su multiplicación, razón por la cual debe utilizar el equipo enzimático de la célula huésped.

Cuando un fago encuentra una bacteria se fija a ella con su extremidad caudal e inyecta en su interior el material genético propio. La célula infectada inicia en este momento la producción de ADN fágico y la reconstrucción de nuevos fagos completos, que terminan por destruir a la misma célula bacteriana.

Hay algunos fagos, sin embargo, que **no llegan a destruir la célula**, sino que permanecen en el huésped, integrándose con el genoma bacteriano. Estos fagos reciben el nombre de "moderados" y los huéspedes el de "lisógenos".

El DNA viral integrado al cromosoma bacteriano pierde temporalmente la capacidad de duplicarse. En estas condiciones, el DNA fágico se llama "profago".

La integración del profago al genoma bacteriano puede explicarse como un cruzamiento recíproco entre el DNA del virus con el bacteriano.

Sin embargo, el profago puede pasar de improviso a la forma vegetativa y, por lo tanto, reproducirse en forma similar al fago virulento.

Los nuevos fagos pueden contener fragmentos del material genético bacteriano, bien cromosómico o extracromosómico (plásmidos), y así transportar pasivamente algunas características hereditarias de una bacteria a otra. En esta forma es posible incluso la transmisión de un germen a otro de los genes de la resistencia a uno o más antibióticos.

Los plásmidos, como los factores F y R, son elementos extracromosómicos con capacidad de autoduplicarse en relación al ciclo reproductivo de la célula.

La resistencia a antibióticos transmitida mediante transducción es especialmente frecuente en los estafilococos. En realidad, estos son a menudo portadores de plásmidos depositarios de los genes que rigen la producción de penicilinas, la enzima que confiere la resistencia no solo a la penicilina G, sino también a la ampicilina. Por otra parte, también existen plásmidos portadores de determinantes genéticos de la resistencia contra la tetraciclina y la eritromicina en los estafilococos.

CAPÍTULO V

HIPERSENSIBILIDAD Y ANAFILAXIA

GENERALIDADES

Las reacciones alérgicas fatales, han sido conocidas desde hace por lo menos 4500 años¹², pero solamente hasta el siglo pasado se entendieron algunos aspectos relevantes de su patobiología.

En 1902 Portier y Richet reportaron una reacción sistémica fatal después de una segunda inyección de una proteína extraña previamente tolerada¹². A esta reacción se le denominó anafilaxia para distinguirla de la profilaxia creada por la inyección de materia biológica. Se comprobó que dicha anafilaxia requería un período de latencia para la sensibilización y una reexposición al material que había provocado dicha sensibilización. Este agente, que podía ser cualquier proteína o hapteno, no necesitaba acumularse para causar una reacción.¹²

Se ha demostrado que en pacientes hipersensibles a una sustancia, existen otras alergias⁵. Por esto, el conocer antecedentes de cualquier alergia antes de prescribir o aplicar un fármaco, es de vital importancia.

La introducción constante de nuevos fármacos sigue creando nuevos agentes capaces de inducir anafilaxia, sin embargo los agentes existentes desde hace 4000 años, como el veneno de abeja son aún problemas de importancia, puesto que dicha sustancia aún causa hasta 40 muertes por año.

La incidencia de alergia a la penicilina oscila entre el 0.7% y el 105 de los pacientes a los que se administra. Un 0.04% de ellos desarrolla anafilaxia,

con una tasa de mortalidad del 0.0015%, lo cual supone entre 100 y 500 muertes al año.¹¹

Para la exposición al antígeno, son determinantes factores como edad, raza, sexo, ocupación, lugar de vida y condiciones geográficas, y estación del año¹².

En cuanto a la preferencia por sexo, algunos estudios arrojan datos que confirman la predominancia de las reacciones alérgicas a la penicilina en mujeres.¹³

PATOGENIA

La hipersensibilidad relacionada con el **uso de fármacos** es la clasificada como **tipo I o anafilaxia**, y los fármacos más **frecuentemente** implicados en el desarrollo de dicha hipersensibilidad son las **penicilinas** sintéticas y semisintéticas, de igual manera que las cefalosporinas.

Aunque existen reacciones de hipersensibilidad hacia otros antimicrobianos y antibióticos, no han sido bien definidas y **toda vía de administración** puede estar implicada en la presencia de dichas reacciones. La vía tópica es probablemente la que más sensibilizaciones produce, y la vía oral, la menos implicada¹¹.

También cabe remarcar que los anestésicos locales, relajantes musculares, hormonas sintéticas, sustancias de relleno o suturas, así como otros agentes usados en procedimientos quirúrgicos pueden causar reacciones mediadas por **Inmunoglobulina E (IgE)**.

Otras proteínas extrañas, tales como antisuero de caballo, enzimas bacterianas y vegetales, preparaciones hormonales y varios fluidos animales

o humanos también han demostrado ser posibles agentes desencadenantes de reacciones de tipo anafiláctico. Incluso algunos alimentos de ingesta cotidiana, tales como mariscos, nueces, leche y sus derivados, huevo, legumbres, chocolate. Las frutas, granos, carnes y semillas, pueden causar también anafilaxia mediada por IgE en individuos sensibilizados.¹²

La susceptibilidad a reacciones tipo I localizadas parece estar bajo **control genético** y se usa el término "**atopia**" para la predisposición familiar a esas reacciones localizadas. **Suele haber antecedentes familiares similares** en el paciente que padece alergia nasobronquial; sin embargo, no están claros el número de genes comprendidos ni el modo de herencia.⁹

Actualmente se reconoce que muchas reacciones tipo I tienen dos fases bien definidas⁹: la reacción inicial, caracterizada por vasodilatación, escape vascular, y espasmo de músculo liso, que generalmente se hace evidente en cinco a 30 minutos después de la exposición a un alérgeno y tiende a ceder en 60 minutos.

En muchas personas, se establece una segunda reacción, de fase tardía, en dos a ocho horas después, sin una exposición adicional al antígeno, y que dura varios días. Esta reacción de fase tardía se caracteriza por una infiltración más intensa de los tejidos, con eosinófilos, neutrófilos, basófilos y monocitos, así como destrucción tisular en la forma de daño a las células epiteliales de la mucosa.

Se puede hablar de que esta reacción se da de manera explosiva, después de la combinación de un antígeno con anticuerpo previamente unido a la superficie de las células cebadas o mastocitos, y los basófilos.

Los mastocitos son células derivadas de la médula ósea ampliamente distribuidos en los tejidos; se encuentran sobre todo cerca de los vasos sanguíneos y los nervios y en sitios subepiteliales. El citoplasma de los mastocitos contiene gránulos ligados a la membrana que poseen diversos mediadores biológicamente activos.

La secuencia básica de fenómenos en la patogenia de esta forma de hipersensibilidad empieza con la exposición inicial a sustancias alergénicas. Dichas sustancias estimulan la producción de IgE por las células B, proceso que requiere la ayuda de células T auxiliares y está bajo la influencia reguladora de las células T supresoras. La IgE es altamente citofílica para las células cebadas y los basófilos, los cuales poseen receptores de alta afinidad para la porción Fc (Fracción Constante) de la IgE. Una vez que la IgE se une a la superficie de las células cebadas, el individuo está preparado para desarrollar hipersensibilidad tipo I. Cuando se expone nuevamente a la misma sustancia alergénica, se origina su fijación a las IgE unidas a células, lo que inicia una serie de reacciones que liberan diversos mediadores potentes de los que depende el cuadro clínico de la hipersensibilidad mencionada. La liberación del mediador requiere que las moléculas adyacentes de IgE sobre la superficie de las células cebadas y basófilos estén entrecruzadas mediante unión a un antígeno multivalente. El entrecruzamiento de IgE unida a células induce una señal de membrana, que inicia dos procesos paralelos e independientes; uno conduce a degranulación de células cebadas con descarga de mediadores preformados o primarios; y el otro comprende una nueva síntesis y liberación de mediadores secundarios como metabolitos del ácido araquidónico⁹.

Las reacciones alérgicas a la penicilina pueden ocurrir sin una terapia sensibilizante previa. Esto se debe al hecho de que la penicilina es un contaminante natural del medio ambiente. De este modo la penicilina puede encontrarse en variados alimentos¹¹

MEDIADORES PRIMARIOS

Los gránulos de los mastocitos contienen mediadores primarios que son de dos tipos; uno que comprende a los que son liberados rápidamente y actúan en forma temprana en el transcurso de una reacción de hipersensibilidad, y otro que abarca a los que forman la matriz del gránulo y son liberados lentamente.

La histamina es el mediador más importante en la primera categoría. Se conoce que causa aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, broncoespasmo y aumento de la secreción de moco. Otros mediadores rápidamente liberados incluyen factores que son quimiotácticos para los neutrófilos y los eosinófilos. Con frecuencia la acumulación de eosinófilos es prominente en estas reacciones alérgicas. Los mediadores que forman la matriz del gránulo incluyen la heparina, las proteasas neutras y el factor inflamatorio de la anafilaxia.

MEDIADORES SECUNDARIOS

En los mediadores secundarios encontramos dos clases de compuestos: Los mediadores lipídicos y las citocinas. Los primeros se generan por reacciones secuenciales de las membranas de células cebadas, que activan la fosfolipasa A₂, una enzima que actúa sobre los fosfolípidos de

membrana para producir ácido araquidónico. Este es el compuesto original del cual se derivan los leucotrienos y las prostaglandinas, mediadores químicos de la inflamación.

Los leucotrienos son en extremo importantes en la patogenia de la hipersensibilidad tipo I. Los leucotrienos C₄ y D₄ son los agentes vasoactivos y espasmógenos más potentes que se conocen. Aumentan la permeabilidad vascular y causan contracción del músculo liso bronquial, de manera aún más efectiva que la histamina. El leucotrieno B₄ es altamente quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y monocitos.

La prostaglandina D₂ es el mediador más abundante derivado por vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos; causa broncoespasmo intenso y aumento en la secreción de moco.

El factor activador de plaquetas es otro mediador secundario que origina agregación plaquetaria y liberación de histamina y broncoespasmo. Si bien su producción también se inicia por la activación de la fosfolipasa A₂, no es un producto del metabolismo del ácido araquidónico.

Las citocinas, producidas por los mastocitos, pueden contribuir a la acumulación de células inflamatorias que ocurre en la fase tardía.⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El establecimiento, manifestaciones y curso de las reacciones varían en cada individuo. La reacción tipo I puede presentarse como trastorno sistémico o como reacción local; a menudo, esto se determina por la vía de exposición al antígeno. La aplicación local puede resultar en prurito nasal, ocular y palatal, estornudos, diaforesis, desorientación e incontinencia fecal y urinaria, y por lo

general, este tipo de reacciones aparece en un lugar cuando este es el sitio de exposición al antígeno. Las formas frecuentes de alergias cutáneas y alimentarias, fiebre del heno, y ciertos tipos de asma son ejemplos de reacciones anafilácticas localizadas. Quizá se deba a una síntesis de IgE en el tejido linfoide regional y una fijación local a las células cebadas.

La administración sistémica (parenteral) de antígenos proteínicos y fármacos provoca anafilaxia sistémica, en la cual, la piel, el tracto digestivo, las vías aéreas, y el sistema cardiovascular pueden resultar afectados, ya sea individualmente o en combinación. Los dos últimos son de gran importancia. En varias reacciones anafilácticas fatales, 70% resultaron en muerte por complicaciones respiratorias y el 24% por daño cardiovascular. ¹

Una vez que el individuo está preparado, la dosis provocadora de antígeno puede ser en extremo pequeña. Minutos después de la exposición aparecen prurito, urticaria y eritema cutáneo, principalmente en manos, pies y escroto. Después se presenta dolor en el abdomen, y sensación de desmayo.

Los síntomas cutáneos pueden evolucionar al angioedema, generalmente transitorios, durando menos de 24 horas. La dificultad respiratoria se da por la presencia de edema laríngeo, cuyos síntomas tempranos pueden ser disfonía, "ronquera", o un "nudo" en la garganta. Esta dificultad puede evolucionar incluso hasta la oclusión total de las vías aéreas altas y resultar en muerte por asfixia.

Se da la obstrucción de vías aereas bajas por constricción de los bronquiolos respiratorios, manifestándose notoriamente en la sensación de opresión en el pecho y sibilancias . Los pulmones son los órganos más afectados, específicamente el músculo liso de los vasos sanguíneos

pulmonares y las vías respiratorias, lo cual se ve acentuado por la hipersecreción de moco que acompaña generalmente al padecimiento.

Los síntomas cardiovasculares, que incluyen hipotensión y colapso de los vasos sanguíneos, pueden llevar incluso al infarto de miocardio, en caso de no resolverse la condición.

La musculatura del tubo digestivo puede resultar severamente afectada, provocando vómitos, cólicos y diarrea, pudiendo ser esta última sanguinolenta.

El individuo que cae en choque puede morir en el transcurso de la hora siguiente. Los datos obtenidos en la necropsia llegan a ser muy escasos, y consisten en edema y hemorragias pulmonares, en ocasiones con hiperdistensión de los pulmones y dilatación del hemicardio derecho⁹.

Aunque la muerte puede sobrevenir en minutos, puede darse incluso días después de la reacción anafiláctica, generalmente por complicaciones secundarias a dicha reacción.²

En general se puede afirmar que entre más tardío se da el establecimiento de los signos y síntomas anafilácticos, menor la severidad de la reacción.

TRATAMIENTO

Los síntomas de las reacciones leves se pueden tratar con un antihistamínico, incluso oral. Se administra difenhidramina por vía oral a una dosis de 25 a 50 mg 3 a 4 veces al día en adultos. Para niños de más de 40 kg, la dosis es de 25 mg.

En reacciones más generalizadas, se recurrirá a la administración intramuscular o intravenosa de difenhidramina a una dosis de 50 mg para adultos y 25 para niños. El uso de adrenalina inhalada, o el metoprenol

administrado por la misma vía, pueden ser de ayuda para el tratamiento del broncoespasmo.

En reacciones severas se administra adrenalina por vía intramuscular o intravenosa. Esta última debe hacerse de modo muy lento, para evitar una posible complicación del estado del enfermo.

La vía intramuscular resultará lenta en caso de hipotensión, y la administración en el cuerpo de la lengua o en el piso de la boca pueden entonces ser buenas opciones.

La adrenalina suele mejorar significativamente el estado del paciente, aunque se llega a necesitar una segunda dosis de adrenalina a los 5 minutos.

Una vez que se aprecia la mejoría clínica, se administran un antihistamínico y un corticoide, de preferencia intramusculares o intravenosos ambos; esto con el fin de evitar una posible recidiva de las manifestaciones de la reacción.

La ayuda médica especializada es indispensable en esta situación.

DESENSIBILIZACIÓN

Si un paciente es alérgico a un fármaco y no se dispone de un tratamiento alternativo, es necesario administrárselo de tal manera que la hipersensibilidad sea suprimida.

El tratamiento se comienza a dosis extremadamente bajas, y los síntomas alérgicos son tratados conforme van apareciendo.

La vía intravenosa se prefiere para la desensibilización porque mediante ella se puede tener un control preciso de la cantidad y la concentración administradas, aunque en la Universidad de Washington se usa la desensibilización por vía oral con muy buenos resultados.¹²

ESTA TERCERA PARTE DEBE SER LEIDA EN LA BIBLIOTECA

La solución se introduce en la vena, teniendo preparado el equipo de resucitación, oxígeno, epinefrina, etc. Cada dosis se administra lentamente al principio, para después, de manera gradual, ir aumentando la velocidad de aplicación, mientras no aparezcan síntomas.

La desensibilización a la penicilina por este método ha sido llevada a cabo con éxito en la mayoría de los casos.

Otro medio usado en Europa para lograr la desensibilización a la penicilina, es la administración de un hapteno monovalente, la Benzilpeniciloil-N₂-Formilisina, antes y durante el tratamiento con penicilina. El hapteno mencionado ha mostrado neutralizar los anticuerpos y de esta manera prevenir la reacción alérgica.

Este tratamiento frecuentemente resulta exitoso, sin embargo, está diseñado para inhibir únicamente las reacciones a los determinantes mayores, y la anafilaxia relacionada a los determinantes menores, puede aún ocurrir.¹²

CONCLUSIONES

Las penicilinas son antibióticos eficaces para combatir un gran número de infecciones. Por su amplia diversidad de presentaciones y espectros antimicrobianos, pueden ser prescritas de un modo más específico, a cada tipo de infección bacteriana, evitando con esto dañar la flora natural del cuerpo humano, siempre y cuando se seleccionen en forma adecuada y con bases farmacológicas.

El odontólogo debe conocer las características de las penicilinas. De esta manera evitará prescribir por modas o por recomendación de los visitantes de los laboratorios farmacéuticos

Las alergias a las penicilinas son fenómenos a los que se les debe dar importancia. Los pacientes que presentan alergia a una sustancia, pueden llegar a desarrollar otras alergias. El conocer antecedentes de hipersensibilidad es indispensable antes de prescribir o aplicar un fármaco.

Para solucionar una emergencia de tipo anafiláctico, es preciso contar con el equipo necesario, como oxígeno, un dispositivo para venoclisis, corticoides y antihistamínicos. Como estas reacciones se pueden presentar en la administración de cualquier fármaco, es necesario conocer las posibilidades de que se presente una desde el momento de prescribir, y de este modo tomar las precauciones debidas.

Es posible suprimir la hipersensibilidad a la penicilina en un gran número de casos, lo cual se lleva a cabo en los casos en los que no existe la posibilidad de una segunda opción medicamentosa. Esto puede ayudar a ampliar la posibilidad de tratamiento de los pacientes alérgicos, sin que exista el temor de sufrir una reacción

REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS

1. Barnard, J.H. "Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States", J. Allergy Clin. Immunol. 52:259, 1973
2. Flores Jesús y colaboradores. Farmacología Humana. Segunda Edición. 1992. Editorial Masson-Salvat Medicina. Barcelona, España. Páginas 995-1009.
3. Goodman Alfred et col. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. Séptima edición. 1987. Editorial Médica Panamericana. San José, Buenos Aires. Páginas 1065-1085.
4. Goth, A. Farmacología Médica. Tercera Edición. 1966. Editorial Interamericana. México. 536,537.
5. Kelley, William N., y colaboradores. Medicina Interna. 1990. Editorial Panamericana. San José, Buenos Aires.
6. Litter Manuel. Compendio De Farmacología. Editorial El Ateneo. Tercera edición. 1986. Buenos Aires Argentina. Páginas 571-585.
7. Monografía La Resistencia Bacteriana . C.I.B.A.
8. Monografía a cerca del NASYNA (sulbactam/ampicilina). 1989. Pfizer División farmacéutica
9. Robbins, Stanley et col. Patología Humana. Quinta Edición. 1992. Editorial Interamericana-McGraw-Hill. D. F., México. Páginas 125-129.
10. Romano A, et col. "Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes". Allergy 1995 Feb; 50 (2): 113-8.
11. Stanley, F. Urgencias Médicas En La Consulta De Odontología. Cuarta Edición. 1994. Editorial Mosby/Doyma. España. Páginas 370-373.
12. Wasserman, S. Allergy : Principles And Practice. Editorial Mosby 689-696, 775, 776, 1390, 1410-1412.
13. Wen ZM. "Skin testing in patients with high risk of anaphylactic reactions to penicillin". Asian Pac J Allergy Immunol 1993 Jun; 11 (1): 13-8

FUENTES DE CONSULTA

- Barnard, J.H. "Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States", J. Allergy Clin. Immunol. 52:259, 1973
- Bridget Ann et col. "Anaphylaxis in Labor Secondary to Prophylaxis Against Group B Streptococcus. A Case Report". J. Reproductive Medicine. 381.
- Enid A. Neidle. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 1980. Ed. Mosby. St Louis, Missouri. Pag 127.
- Flores Jesús y colaboradores. Farmacología Humana. Segunda Edición. 1992. Editorial Masson-Salvat Medicina. Barcelona, España. Páginas 995-1009.
- Fields CL. "Hypersensitivity Reaction to Azathioprine". South Med J 1998 May; 91 (5): 471-4.
- Ganong, W. Fisiología Médica. 1994. Decimocuarta Edición. Editorial Manual Moderno. México, D. F. Capítulo 38. Páginas 753, 760, 761.
- Goodman Alfred et col. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. Séptima edición. 1987. Editorial Médica Panamericana. San José, Buenos Aires. Páginas 1065-1085.
- Goth, A. Farmacología Médica. Tercera Edición. 1966. Editorial Interamericana. México. 536,537.
- Mascaró, JM. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 1983. Novena Reimpresión de la Undécima Edición. Editorial Salvat Editores. México.
- Kelley, William N., y colaboradores. Medicina Interna. 1990. Editorial Panamericana. San José, Buenos Aires.
- Kimura ,S. "Anti-granulocyte antibody suppression of active and passive anaphylactic shock in WBB6F1-W/Wv mice" (Abstract). Cell Mol Life Sci 1997 Aug; 53 (8): 663-6.
- Litter Manuel. Compendio De Farmacología. Editorial El Ateneo. Tercera edición. 1986. Buenos Aires Argentina. Páginas 571-585.
- Monografía La Resistencia Bacteriana . C.I.B.A.
- Monografía a cerca del NASYNA (sulbactam/ampicilina). 1989. Pfizer División farmacéutica
- Robbins, Stanley et col. Patología Humana. Quinta Edición. 1992. Editorial Interamericana-McGraw-Hill. D. F., México. Páginas 125-129.

Romano A, et col. "Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes". Allergy 1995 Feb; 50 (2): 113-8.

Stanley, F. Urgencias Médicas En La Consulta De Odontología. Cuarta Edición. 1994. Editorial Mosby/Doyma. España. Páginas 370-373.

Tana , G. Simon And Schuster's International Dictionary. 1990. Simon and Schuster. New York.

Torres MJ. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock "(Abstract). Allergy 1999 Sep; 54 (9); 936-43.

Wasserman, S. Allergy : Principles And Practice. Editorial Mosby 689-696, 775, 776, 1390, 1410-1412.

Wen ZM. "Skin testing in patients with high risk of anaphylactic reactions to penicillin". Asian Pac J Allergy Immunol 1993 Jun; 11 (1): 13-8