

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



FARMACOS USADOS EN
ODONTOPEDIATRIA.

T E S I S

Que para obtener el Título de

CIRUJANO DENTISTA

P r e s e n t a

DIANA MENDARTE CAMPOS

México, D. F.

1984



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.

FARMACOS USADOS EN ODONTOPEDIATRIA.

I N D I C E.

Introducción.

I.- ¿ Qué es una droga? y factores importantes en la administración de medicamentos.

II.- Vías de Administración.

III.- Precauciones; Sinergismo, Potenciación y Antagonismo.

IV.- Medicamentos usados en Odontopediatría.

A).- Analgésicos: No narcóticos y Narcóticos.

B).- Anestésicos.

C).- Tranquilizantes o Ataraxicos.

D).- Antimicrobianos.

E).- Anticonvulsiones.

F).- Antihistamínicos.

G).- Estimulantes.

V.- Medicamentos de urgencia en el paro Cardíaco y cuerpos extraños en vías respiratorias.

Conclusiones.

Bibliografía.

INTRODUCCION.

En el presente trabajo se da el concepto de qué es una droga, así como vías de administración, es importante saber cuales son las vías más aceptables para pacientes pediátricos, así como también tener conocimientos de las vías menos usuales pero que también existen como la intramedular, intraarticular etc. y en un momento dado poder hacer uso de ellas, debemos tener en cuenta los factores importantes en la administración de medicamentos relacionados con el individuo, así como con la droga para evitar que al ministrar 2 ó más medicamentos provoquemos reacciones antagonicas o por el contrario un sinergismo o una potenciación.

Es necesario tener conocimiento de los analgésicos para saber cuando es más eficaz dar un antipirético o cuales son los riesgos de ministrar analgésicos narcóticos; es importante saber cuales son los anestésicos con que contamos y saber cuáles son los riesgos al hacer uso de ellos así como cuales son los indicados para pacientes niños, debemos tener sumo cuidado al administrar antimicrobianos por los efectos nocivos que muchos de ellos provocan en la dentición, así como los medicamentos que atraviesan la barrera placentaria provocando problemas teratogénos a nivel de embrión.

De la serie de medicamentos que en este trabajo se describen se da una breve historia, de donde se extraen, clasificación, vías de administración, dosis, presentación, precauciones, nombres comerciales y toxicidad.

Es muy importante estar al día con respecto al parocardíaco, causas, síntomas, indicaciones y contraindicaciones, medicamentos y maniobras habituales de resucitación, para evitar provocar un paro a un paciente que este propenso a ello, o en un caso de urgencia saber como tratar un paro, sin tener que lamentar los resultados, si por distracción del CD o del pacientito se llega a ir un cuerpo extraño a vías respiratorias llamese amalgama, incrustación o un diente extraído, saber cuales son los pasos a seguir para evitar mayores complicaciones.

I. FACTORES IMPORTANTES EN LA ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS.

FACTORES RELACIONADOS CON EL INDIVIDUO.

Factores que modifican los efectos y la dosis de los fármacos. Hay muchos factores que modifican los efectos de los fármacos. Algunos con la aparición de alergia, producen diferencias cualitativas en los efectos de un fármaco e impiden usarlo con seguridad. Otros producen solo variaciones cuantitativas en los efectos corrientes del fármaco, las cuales se contrarrestan ajustando la dosis. Estas variaciones deben tomarse en cuenta antes de prescribir un fármaco, debe considerarse como la dosis para el paciente-medio, de la cual se deduce la dosis de cada enfermo. En muchos fármacos la dosis óptima para cada enfermo se determina solo mediante la fina observación del efecto que en él produce el medicamento. Por esta razón es apropiado afirmar que la dosis de un fármaco es la "suficiente".

FACTORES RELACIONADOS CON LOS ERRORES DE MEDICACION Y CUMPLIMIENTO POR PARTE DEL PACIENTE.

Un paciente a veces recibe el medicamento equivocado en el hospital, o la receta quizá no se escribe o surta de manera exacta. Estos errores de medicación por lo regular dependen de comprobación inadecuada en el sistema de medicación o de comunicación defectuosa entre el médico y la enfermera o el farmacéutico. Sin embargo, por lo regular el paciente es responsable de no recibir los medicamentos según se había planeado.

Muy pocos pacientes ingieren o se aplican los medicamentos exactamente como se había planeado; parte importante no cumplen en absoluto y otros lo hacen en exceso. Un paciente puede acatar las órdenes adecuadamente en una fecha y mal en otra. El cumplimiento por parte de los pacientes es modificado por muchas variables relacionadas con régimen terapéutico, paciente, enfermedad e influencia del facultativo. Sin embargo, directa e indirectamente el factor determinante más importante del cumplimiento por parte del paciente es la calidad de la relación entre el médico y enfermo. La enfermera y el farmacéutico pueden auxiliar para mejorar el cumplimiento del paciente -

al ayudarlo a comprender el medicamento y las direcciones terapéuticas. -- sin embargo, la responsabilidad principal de asegurar el cumplimiento por parte del paciente sigue correspondiendo al facultativo. No debe suponerse que un paciente acatará sus indicaciones, debe trabajar activamente para fomentar el cumplimiento por parte de los enfermos.

FACTORES RELACIONADOS CON LOS EFECTOS DE PLACEBO.

El efecto del tratamiento farmacológico es la suma de los efectos farmacológicos del medicamento y de los efectos inespecíficos de placebo concomitantes. Aunque se identifican específicamente con la administración de una sustancia inactiva disfrazada como medicamento. Los efectos de placebo acompañan a la administración de cualquier fármaco, activo o inactivo.

Los efectos de placebo resultan de relación médico paciente, importancia del esfuerzo terapéutico para el enfermo y el "escenario" mental impartido por el medio terapéutico y el facultativo. Varían mucho en distintos individuos y en uno dado en distintas fechas. Los efectos de Placebo suelen manifestarse como cambio del estado de ánimo, otros efectos subjetivos y efectos objetivos que están bajo el control autónomo o voluntario. Puede ser favorable o desfavorable en relación con las finalidades terapéuticas. Si se aprovechan los efectos de placebo pueden suplementar de manera importante los efectos farmacológicos y representar la diferencia entre el éxito y el fracaso del tratamiento.

Un placebo (en este contexto sería mejor llamarlo MEDICAMENTO FALSO) es elemento indispensable del ensayo clínico controlado, el placebo tiene papel limitado en la práctica sistemática de la medicina. Aunque el medicamento inactivo puede ser vehículo eficaz para un efecto de placebo, suele convenir la relación entre médico y paciente. El alivio o la falta de alivio de los síntomas al administrar un placebo no es base fidedigna para precisar si los síntomas tienen origen "psíquico" o "somático".

Son PLACEBOS Puros una cápsula de lactosa, una inyección de solución salina o un medicamento semejante inactivo, en esencia, PLACEBO IMPURO denota una sustancia con propiedades farmacológicas establecidas que se emplean en dosis sub-eficaces o en circunstancias en las cuales cabe esperar que su efecto no contribuye a un resultado terapéutico favorable, en las circunstancias limitadas en las cuales está indicado en placebo en la práctica médica sistemática, el facultativo suele preferir un placebo impuro por que disminuye el peligro de que lo descubra el enfermo. Sin embargo, corre el peligro de engañarse al atribuir equivocadamente el efecto resultante del placebo al efecto farmacológico del medicamento.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PESO CORPORAL Y VOLUMEN DE DISTRIBUCION.

La dosis farmacológica debe ajustarse adecuadamente para sujetos excesivamente magros u obesos y para quienes presentan deshidratación o edema intenso, tomando en cuenta adecuadamente si el fármaco se distribuye en la grasa o si se limita al compartimiento líquido extracelular o la masa corporal magra.

FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD.

Los niños a menudo son más susceptibles que los adultos y la acción de los fármacos en el metabolismo del agua y de los electrolitos o metabolismo ácido-base. Debe tenerse precaución al usar hormonas u otros fármacos que influyen en el crecimiento.

Aunque la dosis para niños mayores puede calcularse como una fracción de la del adulto según el peso o la superficie corporal, la dosis para niños-pequeños, en especial para lactantes, debe conocerse, como tal y no calcularse por fórmula. Por desgracia, se han determinado dosis óptimas infantiles de solo unos cuantos fármacos.

Se necesita ajustar la dosis farmacológica para lactantes de muy corta edad, particularmente prematuros por diferencias en el volumen relativo de los compartimientos líquidos celulares, la disminución de la conjugación de fármacos a proteínas plasmáticas, la inmadurez de la función renal o los mecanismos enzimáticos para inactivación farmacológica o el desarrollo

incompleto de la barrera hematoencefálica. Los efectos de fármacos sobre el cerebro inmaduro también pueden ser poco corrientes. Aunque se necesitan muchos meses para la maduración completa, la función renal aumenta de modo importante en las dos a tres primeras semanas de vida y la función hepática madura con rapidez en los primeros meses de la vida extrauterina.

Los ancianos a veces reaccionan a los fármacos en forma algo anormal, ya por haber disminuido su capacidad para inactivar o excretar los fármacos ya por otras causas patológicas concomitantes.

FACTORES RELACIONADOS CON EL SEXO.

Se cree que las mujeres son más susceptibles a los efectos de algunos fármacos que los hombres, en parte por el menor tamaño. A veces esta diferencia es razón suficiente para disminuir la dosis.

Durante el EMBARAZO hay que tener cuidado al administrar fármacos que pudieran dañar al útero o al feto. La prudencia aconseja evitar en lo posible la administración de medicamentos que no sean esenciales para mantener el embarazo o la salud de la madre.

FACTORES RELACIONADOS CON LA VIA DE ADMINISTRACION.

Como la rapidez y extensión de la absorción difieren según la vía en que se aplique el medicamento, la dosis se ajustará con arreglo a este factor.

FACTORES RELACIONADOS CON EL MOMENTO DE LA ADMINISTRACION.

El momento en que se aplica un fármaco influye a veces en la dosis, sobretudo por la vía bucal sobre todo en las comidas. La absorción es más rápida cuando el estómago y la porción superior del intestino están libres de alimentos; una dosis que es activa antes de las comidas a veces se inactiva si se toma después. Por el contrario, un medicamento que irrita el estómago se tolera mejor si éste contiene alimentos.

La sedación y otros efectos adversos menores de un fármaco que se administra una vez al día pueden ser menos molestos para el paciente si el medicamento se da al acostarse. A la inversa: un fármaco que pudiera dificultar el sueño no debe administrarse a la hora de acostarse.

Las variaciones diurnas y estacionales de los efectos de los fármacos en los animales son bien conocidas y pueden también ser importantes en el hombre.

FACTORES RELACIONADOS CON LA TOLERANCIA.

Puede adquirirse tolerancia a los efectos de muchos fármacos, principalmente los opiáceos, barbitúricos y otros depresores del SNC, los nitritos, las xantinas y algunos estimulantes del SNC. Si ocurre ésto, puede aparecer también tolerancia cruzada a sustancias con propiedades farmacológicas afines, principalmente las que actúan en el mismo sitio receptor. Cuando se produce tolerancia a un medicamento debe recurrirse a aumentar la dosis para mantener el efecto terapéutico. Como la tolerancia no suele ser la misma para todos los efectos terapéuticos de un fármaco, el índice terapéutico a veces disminuye. Sin embargo, también hay ejemplos de la aparición de tolerancia a los efectos indeseables de un fármaco, con incremento resultante en su índice terapéutico.

Después de establecida la tolerancia, puede recuperarse la sensibilidad normal suspendiendo la administración del fármaco. En la mayoría de los fármacos se reduce la tolerancia iniciando el tratamiento con la dosis mínima efectiva y suspendiendo la administración continua del fármaco a intervalos regulares. Por lo contrario la aparición de microorganismos resistentes durante la quimioterapia aumenta cuando se aplica medicación intermitente o solo la dosis mínima efectiva.

FACTORES PATOLOGICOS.

Algunas enfermedades modifican los efectos de ciertos medicamentos. Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o hipertensión intracraneana a menudo son inusitadamente sensibles a la morfina y otros depresores de la-

7

respiración. Por lo contrario, un individuo hipertiroideo tolera mayores dosis de morfina que una persona normal, pero puede reaccionar de manera excesiva a una dosis de adrenalina. Los efectos de los fármacos también dependen de factores nutricionales.

FACTORES GENETICOS.

Los factores genéticos contribuyen a la variabilidad normal de los efectos de un fármaco y causan importantes modificaciones cuantitativas y cualitativas en la actividad farmacológica. La apnea de algunos pacientes después de la administración de dosis usuales de succinilcolina, agente de bloqueo neuromuscular, se debe a influencias genéticas en la concentración de enzimas de biotransformación del fármaco. Otras variaciones en el efecto del medicamento, como la mayor frecuencia de la anemia hemolítica producida por algunas sustancias entre los no caucásicos que entre los caucásicos, tienen relación con los patrones enzimáticos determinados genéticamente que modifican la acción de los fármacos.

Los fines de la farmacogenética son no solo identificar las diferencias en los efectos de los fármacos que tienen una base genética, sino también elaborar métodos sencillos para reconocer individuos susceptibles antes de administrar un fármaco.

FACTORES RELACIONADOS CON LA INTERACCION DE LOS FARMACOS.

Los efectos de un fármaco pueden ser modificados por la administración previa o simultánea de otro fármaco y a veces se mejora el tratamiento haciendo uso prudente de la medicación combinada. Como es frecuente que un enfermo reciba 4 a 5 medicamentos durante su enfermedad, debe también considerarse la combinación no planeada de efectos de los medicamentos. La interacción de los medicamentos puede resultar de alterarse la absorción-distribución, biotransformación o excreción de un fármaco por otro o de la combinación de sus acciones o efectos.

FACTORES RELACIONADOS CON LA TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS.

Ningún fármaco carece de efectos tóxicos. Algunos efectos perjudiciales-- de un fármaco durante el tratamiento a veces son triviales, pero pueden - ser graves, incluso mortales. Los hay que aparecen rápidamente y otros so - lo después de larga administración del fármaco. Hay efectos tóxicos que - ocurren solo en algunos pacientes o solo en combinación con otras sustan-- cias. Algunos efectos tóxicos de los fármacos, como la hemorragia durante un tratamiento con anticoagulante, se producen por exceso del efecto deseado y solo se evitan ajustando adecuadamente la dosis, en otros casos los - efectos deseados y los indeseables de una sustancia pueden ser manifesta-- ciones de la misma acción primaria y son así inseparables. Muchas veces - el efecto de un fármaco que conviene a un paciente es un efecto indeseable para otro cuando el medicamento se emplea con otro fin. La mayor parte - de los efectos tóxicos de los fármacos pueden predecirse y son atribuidos a dosis excesivas de medicamentos de uso corriente. Muchos de los efectos adversos podrían evitarse si los fármacos se usaran con más cuidado y más-prudencia. El médico debe prescindir de un medicamento tóxico si puede - tratar al enfermo con uno menos tóxico de eficacia suficiente. Además, de - be conocer los peligros de los fármacos que usa, debe vigilar adecuadamen- te la aparición de estos efectos indeseables y estar preparados para la - pronta ayuda si el enfermo se intoxica. En especial debe estar en guardia contra lo inesperado.

ALERGIA POR MEDICAMENTOS (Hipersensibilidad).

Aunque la frecuencia de reacciones de (hipersensibilidad) a la mayoría de - los fármacos es baja, la alergia es un problema importante en el uso de - algunos fármacos. Es urgente encontrar métodos seguros y fidedignos para- averiguar si el paciente es susceptible antes de administrar el medicamen- to.

La alergia medicamentosa tiene muchas formas, entre ellas el espectro to-- tal de reacciones alérgicas inmediatas o demoradas producidas por macromo-- léculas extrañas.

Las reacciones cutáneas varían desde una erupción leve hasta la grave dermatitis exfoliativa. Las reacciones vasculares varían desde urticaria aguda y angioedema hasta arteritis intensa con degeneración localizada de la túnica media. La fiebre por medicamentos es un fenómeno de alergia que se asemeja mucho a la enfermedad del suero; se manifiesta por fiebre, leucocitosis, artralgia y reacciones de alergia que pueden ser provocadas por medicamentos.

FACTORES RELACIONADOS CON LAS DISCRASIAS SANGUINEAS.

Las discrasias sanguíneas son complicaciones graves, a veces mortales, de la farmacoterapia. Aparecen como leucopenia, granulocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia y en algunos casos, defectos en los factores de la coagulación. Aunque la alergia a los medicamentos es causa de citopenia, muchas de las discrasias sanguíneas se cree que resulten de la acción tóxica directa de los fármacos en la médula ósea. La base más común de la anemia hemolítica causada por fármacos es la deficiencia hereditaria de deshidrogenasa de glucosa -6- fosfato de los eritrocitos.

FACTORES RELACIONADOS CON LA HEPATOTOXICIDAD Y NEFROTOXICIDAD.

Como los fármacos se concentran en el hígado y el riñón, la lesión de estos órganos es una forma común de toxicidad. La hepatotoxicidad y nefrotoxicidad pueden presentarse como alergia a los medicamentos.

FACTORES RELACIONADOS CON LOS EFECTOS TERATOGENOS.

La tragedia de la talidomida dolorosamente nos enseñó que los fármacos pueden tener influencia adversa en el desarrollo del feto, pero aún es limitada la información clínica fidedigna acerca del posible riesgo teratogénico de la mayor parte de los fármacos. Por esta razón debe evitarse la administración de cualquier medicamento innecesario durante el embarazo. Como la gestación a menudo no se diagnostica en el tiempo de mayor vulnerabilidad del feto, se aconseja no administrar a mujeres en edad proliífica medicamentos cuya seguridad no está comprobada por larga experiencia.

FACTORES RELACIONADOS CON LA TOXICIDAD EN EL COMPORTAMIENTO.

Este fenómeno consiste en supresión de la ansiedad normal, disminución de la motivación, trastorno de la memoria y del aprender, distorsión del juicio, comportamiento sin finalidad e inadecuado y otros efectos adversos en el estado de ánimo, la conducta y el funcionamiento psicológico y psicométrico. La incoordinación motora y el deterioro de la aptitud para manejar maquinaria o un vehículo de motor son también formas de toxicidad en el comportamiento. Esta expresión ha adquirido su más amplio uso en relación con los psicofármacos, pero se aplica también a otros medicamentos.

FACTORES RELACIONADOS CON LA DEPENDENCIA DE LOS FARMACOS Y ADICCION.

Todo fármaco que altera el estado de ánimo o la conducta tiende a provocar el abuso y a producir dependencia cuando se toma repetidamente. Entre las sustancias que comúnmente exponen el abuso están los opiáceos, los barbitúricos, otros estimulantes del SNC; LSD y otros alucinógenos y marihuana. Los caracteres de la dependencia varían según la sustancia, pero un carácter común es la dependencia psíquica, anhelo impulsivo que requiere la administración periódica crónica del fármaco en busca del efecto placentero o de alivio del malestar. Otros rasgos de algunas formas de dependencia es la dependencia física, que se caracteriza por la aparición de síntomas físicos cuando se suspende la administración del fármaco. Estos síntomas se llaman SINDROME DE SUPRESION O DE ABSTINENCIA. La tolerancia es un carácter de solo algunos tipos de dependencia.

La expresión DEPENDENCIA DE LOS FARMACOS se formó específicamente para poder considerar los aspectos médico y farmacológico del ABUSO DE FARMACOS - sin tomar en cuenta las implicaciones socioeconómicas, morales y legales de la adicción de un fármaco. Infortunadamente, ambas se usan. El abuso de los fármacos que influye nocivamente en el estado de ánimo y en la conducta es el problema decreciente importancia médica y social.

ENVENENAMIENTO.

El envenenamiento accidental es un importante problema de salud. En Estados Unidos, ocurren varios miles de muertes por año por envenenamientos y se cree que el número de casos que no llegan a la muerte pasan del millón anual. Más de un cuarto de las muertes aproximadamente la mitad de todos los envenenamientos corresponden a niños menores de cinco años. Lo más trágico es que la mayoría de los casos de envenenamiento podían haberse evitado.

El médico debe asumir una actitud activa en la prevención del envenenamiento, particularmente al fomentar que se tenga más cuidado con los fármacos y los agentes químicos en el hogar. Hay que advertir a los padres incansablemente que no deje medicamentos al alcance de los niños y que enseñen a sus hijos que las medicinas no son caramelos. Todos los fármacos deben guardarse en recipientes "a prueba de niños" los artículos caseros que son venenosos no deben ser accesibles a los niños y los plaguicidas y herbicidas venenosos no deben de colocarse en el hogar. La instrucción contra el envenenamiento accidental debe también de dirigirse a los adultos; estos deben leer y prestar atención a las etiquetas de los envases de las medicinas y se les debe instar a que tiren el sobrante de toda receta que ya no se necesite. El envenenamiento accidental no es raro entre los adultos y suele ser causado por intentos de automedicación o por confundir un fármaco por otro.

II. VIAS DE ADMINISTRACION.

Las vías de administración las dividiremos en locales y generales (sistemática o intraorgánica).

LOCALES.

Vía oral, por las mucosas y por la piel.

GENERAL O INTRAORGANICA.

Subcutánea, intramuscular e intravenosa, intraarterial, medular o linfática, intrarraquídeas, intraplural, intraperitoneal, intraarticular e intratecal.

LOCALES VIA ORAL. Es el método más común para ministrar los medicamentos.

ABSORCION DE LAS DROGAS EN EL APARATO DIGESTIVO.

Hablaremos del mecanismo de absorción de las drogas en el aparato digestivo lo que representa un paso importante en orden a la actividad que van a desarrollar, porque su eficacia depende de la concentración que alcancen en el punto de acción. Naturalmente, para ello tendrán los medicamentos que atravesar diferentes membranas, pero la primera es la barrera epitelial digestiva.

Idealmente para que un fármaco llegue con rapidez al locus de acción previamente experimentar una absorción rápida, pero para que el efecto persista será necesario que permanezca unido a los receptores el tiempo suficiente; a su vez, para que esto ocurra se tienen que conjugar una serie de factores tales como el ritmo de absorción y de eliminación, el grado de depósito en los órganos donde se almacena, las transformaciones que pueda sufrir y su forma de circular en la sangre. En definitiva, la cantidad de droga en el punto de actuación está en equilibrio fisicoquímico con la cantidad de la misma en el plasma, lo que equivale a decir que la concentración plasmática es un buen reflejo del efecto fármaco lógico.

Vemos, que tanto la absorción de las drogas como el transporte por el organismo, su absorción y excreción, son gobernadas por el paso a través de las membranas, y si nos limitamos al problema de la absorción digestiva, éste - podrá realizarse por uno de estos mecanismos:

1. Difusión pasiva a través de la membrana lipóidea.
2. Difusión por los poros.
3. Por intermedio de sistemas especializados de transporte.

1. DIFUSION PASIVA A TRAVES DE LA MEMBRANA LIPOIDEA.

En general el paso de las drogas liposolubles a través de la membrana epitelial digestiva no crea problemas especiales, siempre que sean moléculas - no polares, pero muchas drogas son de naturaleza ácida o alcalina y en tal caso únicamente la forma no ionizable puede atravesar la membrana lipóidea. Por esto necesitamos conocer la proporción de droga ionizada, es decir, la constante de disociación o pK_a , que para los ácidos y las bases y de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselach, de donde deducimos que una droga con un pK_a bajo es un ácido muy fuerte y por tanto muy disociable, y - con un pK_a alto es un ácido débil y por tanto, poco disociable. En el caso de las bases ocurre lo contrario.

Solo en forma neutra o no ionizable es posible la difusión por la membrana; cesa esta difusión cuando se alcanza el equilibrio en ambos lados de la membrana. Esto no significa que el medio intra y extracelular tengan igual - cantidad de sustancia, ya que ésta consiste en la suma de las fracciones - ionizadas y no ionizadas, las cuales pueden ser distintas en caso de existir un pH diferente dentro y fuera de la célula, pues, como hemos visto, so lo se difunde la fracción no ionizada. Por tanto, solo cuando el pH sea el mismo en ambos medios la concentración total será igual.

Se acostumbra decir que el estómago es un lugar donde la absorción no se - realiza bien. Por tal razón se prestó poca atención a esta vía salvo en el caso del alcohol, muy liposoluble. Se ha demostrado convincentemente que -

la mucosa gástrica tiene el carácter de una barrera lipoidea, por la que se puede difundir un número no escaso de drogas en forma no ionizada. El verdadero obstáculo es el pH del estómago, con fuerte carácter ácido que favorece la disociación. Hogben y colaboradores realizaron un estudio detallado en el hombre y llegaron a la conclusión de que el estómago pueden absorberse muchas drogas de carácter ácido, así como bases débiles. El ácido salicílico, 40 minutos después de administrado había sido absorbido en una proporción del 86% por el estómago y en el mismo lapso la absorción por el estómago del secobarbital fue de un 31%. Algo parecido ocurre con las drogas de carácter básico muy débil, como la antipirina, cuya dosis situada en el estómago se absorbe en un 23% en 40 minutos.

La mucosa epitelial del intestino delgado, es órgano de gran importancia para la absorción de las drogas. En realidad, salvo las de naturaleza ácida o básica fuerte, todas las demás son absorbidas con facilidad.

Se ha planteado el problema de por qué sustancias que teóricamente debiera absorberse en más o menos cantidad se aparta mucho de lo predecible. Esto puede atribuirse a que el pH de la luz intestinal y el pH de la pared epitelial pueden ser distintos, cosa factible porque se ha demostrado que la mucosa intestinal puede secretar iones hidrógeno. De este modo cabe explicar que mientras el pH de la luz intestinal es de 6, 5, el de la pared sea de 5, 3. Se comprende así la rápida absorción de ácidos moderadamente fuertes, como el salicílico, aunque tal compuesto está muy ionizado el pH de la luz intestinal.

En definitiva los fármacos serán pobremente absorbidos si reúnen algunas de estas características:

- a.- Estar completamente ionizados en el intestino.
- b.- Si la forma no ionizada es insoluble en los lípidos.
- c.- Si son insolubles al pH intestinal.

2. DIFUSION POR LOS POROS.

Poco es lo que podemos añadir a lo dicho antes sobre el tamaño y características de los poros de la membrana. En general será posible el acceso al interior de la célula por esta vía, siempre que concurren en la sustancia - las propiedades adecuadas para hacerlo y ésto, como ya hemos visto, sólo - pueden lograrlo el agua y otras moléculas o iones de dimensiones suficientemente pequeños.

3. POR INTERMEDIO DE SISTEMAS ESPECIALIZADOS DE TRANSPORTE.

Cada vez se presta más atención a esta forma de absorción, que de ser posible sirva para explicar en lo futuro el mecanismo de absorción de otros medicamentos. Pero debemos concretarnos a lo conocido.

Desde los estudios de Mac Cance y Widdowson (1937) ha preocupado el problema de la absorción del hierro. Fueron los primeros en demostrar que el organismo tiene una capacidad limitada para excretar el hierro y además pusieron de manifiesto que la absorción está regulada por las necesidades.

La regulación de la tasa normal de hierro se efectúa en el aparato digestivo, especialmente en el intestino delgado, que posee a la vez capacidad de absorción y de excreción como comprobaron Crosby en 1963 y Conrad en 1964; la cantidad que se absorbe está en dependencia con las necesidades del organismo: crecimiento, embarazo, eritropoyesis acelerada, etc.

El mecanismo de absorción del hierro parece ser doble. Por una parte hay un transporte activo que entraña la unión a la apoferritina para formar ferritina, de la que se desprende el hierro según las necesidades del organismo y quedando libre la apoferritina a disposición de la Nueva molécula de hierro intestinal. Por otra, existe una difusión pasiva del hierro, quizás envolviendo la fijación del hierro hasta aminoácidos como la glicina o serina.

Otro caso de gran interés es el de la vitamina B que también se absorbe por dos mecanismos diferentes. La vitamina B contenida en los alimentos es liberada de ellos en el estómago e intestino gracias al jugo gástrico y a varias enzimas secretadas en el intestino. La vitamina libre se ataca por el factor intrínseco y el complejo formado por esta unión se adhiere a los receptores del fleo, en presencia de calcio y un pH apropiado de alrededor de 6. Transcurridas varias horas; la vitamina penetra en el interior de la mucosa, y puede hacerlo por pinocitosis. También la vitamina B se absorbe por difusión pasiva, pero esto solo es posible cuando la dosis es grande - y tiene un interés mucho menor, aunque la absorción sea más rápida que por el otro camino.

Hay otros casos en que no está perfectamente aclarada la intervención del mecanismo específico, pero todo hace pensar que existan. Así sucede con el ácido fólico, que se absorbe rápidamente, pero hay controversia en si lo hace por simple difusión, como piensan Turner y colaboradores (1962) y Spencer y colaboradores (1964), así como opinan Burgen y colaboradores (1962) - hay un mecanismo específico. Algo parecido pasa con otras vitaminas hidrosolubles: la tiamina, con una capacidad de absorción intestinal muy limitada, lo que puede indicar un mecanismo especial de absorción los ácidos nicotínico y pantoténico, o hasta inclusive la vitamina C, sobre cuya absorción se ha discutido últimamente, aunque parece que puede explicarse satisfactoriamente por simple difusión.

El aparato digestivo es la vía más antigua de absorción de los medicamentos y reúne las ventajas de su seguridad, comodidad y economía. Pero cuando recurrimos a ella podemos utilizar la vía bucal o la rectal, y en el primer caso el medicamento podrá absorberse en la mucosa bucal, en el estómago o en el intestino, razón suficiente para que nos detengamos en hacer algunas consideraciones sobre las peculiaridades de cada una de estas cavidades con respecto a la absorción.

MUCOSA BUCAL.

Una doble característica la distingue: las venas lingual y maxilar interna, que recogen el material absorbido a este nivel, desembocan en la vena -

yugular, y los medicamentos dados por esta vía escapan a la influencia que puede ejercer el parénquima hepático. La otra razón es que un buen número de productos que se inactivan en el aparato digestivo por las secreciones gástricas e intestinales pueden aprovechar la mucosa bucal para no sufrir estas influencias.

Por lo demás, la absorción, a este nivel no difiere de la que se consigue en otras mucosas digestivas y tratándose de una barrera lipoidea el paso por ella es regulado por los mismos principios.

La absorción a este nivel es rápida. Se suele recurrir a comprimidos de pequeño tamaño o soluciones acuosas o alcohólicas (preferentemente éstas últimas), pero la droga debe permanecer en contacto con la mucosa hasta su total absorción.

Toda la mucosa bucal tiene capacidad para absorber medicamentos pero las zonas más selectivas son la sub-lingual, base de la lengua, y pared interna de las mejillas.

Se emplea esta vía de modo especial cuando queremos soslayar la influencia del hígado y se reserva para casos en que hay que utilizar estrógenos, andrógenos, nitroglicerina, etc.

MUCOSA GÁSTRICA.

Queremos resaltar, sin embargo, la influencia que la secreción gástrica puede ejercer sobre la posterior absorción intestinal de determinados medicamentos. Esto obliga en muchos casos a proteger estas sustancias con productos insolubles en el medio ácido con el fin de lograr una concentración óptima en el intestino y que pueden absorberse adecuadamente. Por esta razón así como la de conseguir una absorción intestinal gradual y prolongada, se han intentado determinadas formas de administración denominadas de acción oral prolongada. Gracias a diversos artificios disponemos hoy de tabletas de desintegración lenta, píldoras; suspensiones en líquidos, sales de disolución lenta, drogas embebidas en materiales inertes, etc., que permiten un

efecto más persistente al determinar una absorción más lenta. Pero en la práctica no se puede predecir con exactitud el ritmo de la liberación intestinal, de la motilidad, del volumen del contenido gastrointestinal o de las secreciones, pueden modificarlo sustancialmente. A pesar de estas limitaciones, significa un intento aprovechable en algunas circunstancias.

MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO.

Por su rica vascularización, por su gran superficie y por el pH que rige en su interior, la mucosa del intestino delgado es la de mayor selectividad para la absorción de drogas y alimentos. Queremos resaltar la influencia que las enzimas intestinales pueden ejercer sobre algunos medicamentos, como los de naturaleza polipeptídica (insulina, vasopresina, hormonas de la hipófisis anterior, etc.) que van a ser hidrolizados por los fermentos pancreáticos y carecen de actividad por esta vía.

Citemos por último otra propiedad común a la mucosa gástrica o intestinal.- Las drogas absorbidas por ella tienen que pasar por el parénquima hepático y en él pueden sufrir modificaciones sustanciales para su posterior acción.

MUCOSA RECTAL.

La vía rectal presenta una doble característica que le da un especial relieve: su limitado poder de absorción y el que las venas hemorroidales inferiores y medias desembocan directamente en la cava, y así buena parte de los medicamentos administrados por esta vía aluden el paso por el hígado.

La primera característica merma mucho su utilidad, ya que el ritmo de absorción será irregular y habrá que añadir que una proporción considerable del medicamento podrá mezclarse con el contenido rectal y no alcanzará la mucosa. La otra cualidad, es decir, no pasar por el hígado, representa teóricamente una gran ventaja pero está limitada por el hecho de que las venas hemorroidales superiores sí que vierten el sistema porta y por tanto, una cantidad no predecible del medicamento puede sufrir la influencia hepática.

Una última propiedad queremos resaltar: los fármacos que ingresan por esta vía no sufren la influencia de los enzimas, como sucede en las porciones más altas, ya que en la región rectal no hay secreción.

Resumiendo: a las ventajas descritas de eludir el parénquima hepático y de no sufrir acción enzimática hay que contraponer la limitada capacidad de absorción de esta mucosa, el papel de retención que pueden ejercer las materias fecales el que los excipientes empleados habitualmente, como por ejemplo la manteca de cacao, frenan la absorción.

No obstante, se recurre a esta vía con gran frecuencia: barbitúricos, bismuto, antipiréticos-analgésicos (como fenacetina o acetanilida), antibióticos (como el cloramfenicol), etc., son administrados muchas veces por vía rectal.

MODIFICACIONES DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL.

Hemos analizado los distintos mecanismos por los que se absorben los fármacos y apuntado el interés que en los últimos años ha despertado el problema y queremos terminar con unas breves consideraciones sobre algunos hechos que pueden modificar el proceso de absorción.

CONDICIONES QUE ALTERAN LA ABSORCIÓN INTESTINAL.

Los factores que regulan la absorción digestiva son de naturaleza físico-química y es preciso que las drogas estén disueltas y en contacto con las membranas. La solubilidad en agua o en las grasas es de la mayor importancia y por ello, se explica perfectamente que el sulfato de bario insoluble, pueda utilizarse sin riesgo como contraste radiográfico mientras que otras sales solubles de bario no sirvan para este fin por el peligro de efectos generales desagradables al ser absorbidas.

Especial relieve tiene el ritmo de evaluación gástrica, ya que es bien conocido que los líquidos y sólidos no atraviesan el estómago con la misma rapidez. Sino que ésta es mayor para los primeros y menor para los segundos, y naturalmente, la absorción intestinal se influencia por ésto. Un buen

ejemplo lo tenemos en el alcohol, que ingerido durante una comida es mejor-tolerado que cuando se toma fuera de ella porque el grado de evacuación gástrica naturalmente es menor al mezclarse con los alimentos sólidos.

Ultimamente se está dando un especial relieve a la influencia de las emociones sobre el ritmo de vaciamiento gástrico. Hay evidencia de que modifican la motilidad gástrica, pero incluso, se ha llegado a matizar mucho más en este terreno y se llega a distinguir entre las emociones de tipo agresivo o depresivo y aceptar que en el primer caso está aumentada y en el segundo-reducida.

También la temperatura puede influir la rapidez de evacuación. Se piensa que las variaciones de la temperatura normal reducen la motilidad gástrica hasta que se alcanza la óptima del medio intragástrico.

Otro problema muy debatido es la influencia del empleo simultáneo de varios medicamentos. No hay que olvidar que no es oportuna la toma de distintos medicamentos a la vez, por que es posible que reaccionen entre ellos para formar ésteres, sales o complejos que alteren el grado predecible de absorción. Este es el ejemplo de las tetraciclinas, que forman complejos con cationes divalentes o trivalentes que dificultan mucho su absorción.

La toma de medicamentos junto o fuera de las comidas plantea también muchas discusiones y es difícil dogmatizar en este terreno. Hay una ventaja indudable al reducir la posible irritabilidad del producto pero no es menos cierto que en ocasiones la asociación de la comida con el fármaco puede permitir la formación de complejos insolubles que no se absorban, aparte claro está, de la modificación del ritmo de evacuación gástrica según se junten con alimentos líquidos o sólidos.

Un buen funcionamiento del aparato biliar es imprescindible para la absorción intestinal de los medicamentos de naturaleza grasa, ya que si no sufren previamente el proceso de dispersión biliar difícilmente pueden absorberse. En las colelitiasis obstructivas se dan hipoavitaminosis K por esta razón.

INHIBICION DE LA ABSORCION INTESTINAL.

Se ha empleado gran cantidad de inhibidores con la pretención de investigar el posible mecanismo de absorción de determinadas sustancias. En general - cabe distinguir, siguiendo a Sanford (1967):

1. Los que ejercen su efecto impidiendo la absorción de alguna sustancia - determinada, lo que entraña un efecto directo sobre sus mecanismos espe- cíficos de transferencia.
2. Los que actúan sobre los procesos metabólicos que proporcionan la ener- gía necesaria para el fenómeno de la absorción. La inhibición puede - ser a distintos niveles y las consecuencias se traducen por la limita- ción en la producción de energía o el desacoplamiento entre energía pro- ducida y utilizada en los procesos metabólicos, con lo que se reducen - determinadas formas de absorción.

Golbing y colaboradores (1965) sugieren que el sistema nervioso vegetativo- debe de tener un papel importante en la absorción intestinal y así describe una absorción proteica difícil después de la vagotomía y Titkova (1965) ob- serva cambios epitelio intestinal denervado.

Hay gran variedad de inhibidores, pero en general podemos resumirlos en: - inhibidores del transporte, como la floricina, que afecta el transporte de - azúcares y aminoácidos; inhibidores de la permeabilidad de la pared celular como el rojo fenol; inhibidores del metabolismo celular por medio de deter- minados compuestos el (yodo acetato y los arceniatos modifican el ritmo - del ciclo de Krebs, etc.

ANORMALIDADES HEREDITARIAS EN LA ABSORCION INTESTINAL.

Ciertamente, las anomalías hereditarias de la absorción intestinal no - son frecuentes; pero esto no les resta interés.

Diversos autores han estudiado y descrito anomalías en la absorción de los hidratos de carbono, aminoácidos y grasas, pero creemos que nos debemos ceñir a los desórdenes genéticos que influyen en la absorción del Ca y P_1 - Fe, Cu y vitamina B.

En el raquitismo familiar resistente a la vitamina D se han demostrado defectos de la absorción del Ca y P similares a los que se observan en el raquitismo por deficiencia, como demostraron Winters y colaboradores en 1958.

Hay casos de hematocromatosis por absorción excesiva de hierro cuya causa se desconoce, pero que es atribuible a un defecto hereditario de naturaleza genética. En estos enfermos, en lugar de un mg/día que se absorbe por lo general, la cantidad es de mucho mayor, unos 3, 5 mg.

En la degeneración hepatocelular también se da una absorción excesiva de cobre, que puede alcanzar almacenamientos 100 veces superiores a los normales, aunque en este caso la excreción urinaria de cobre está aumentada.

Especial importancia tienen las anomalías en la absorción de la vitamina B, que pueden ser atribuidas a una doble razón:

1. La deficiencia congénita del factor intrínseco.
2. El trastorno hereditario en la absorción de la vitamina B en el que no se da anomalía de la producción del factor intrínseco y la mucosa gastrointestinal es en apariencia normal.

PIEL.

Cuando se intenta modificar el efecto de una droga se hace habitualmente para aumentar su eficacia en el tratamiento de una enfermedad. Una de las formas consiste en cambiar la vía de administración más usual y que en la mayoría de pacientes es la más satisfactoria y conveniente, es decir, la oral, que en ocasiones no es posible utilizar por: la gravedad de la enfermedad, que requiere que el tiempo transcurrido entre la administración del-

medicamento y la aparición del efecto terapéutico sea el mínimo; dificultades del paciente en la deglución; la naturaleza de la propia droga, que no puede ser absorbida por la mucosa digestiva o que se distribuye en contacto con los jugos digestivos, etc.

No obstante, en muchas ocasiones, el motivo de utilizar otras vías de administración que no sean la digestiva obedece más bien a un acto de rutina - o a una pretendida comodidad, que a ninguna de estas razones.

En la clasificación de las vías de absorción no digestivas se señalan dos - grandes grupos:

- a) vías en las que no es necesario lesionar la piel y
- b) vías en las que es preciso lesionar la piel.

Es fácil comprender que la absorción cutánea, por las mucosas, etc., quedan englobadas en el primer grupo, mientras que la administración de drogas en el interior de los tejidos o en los propios vasos quedan incluidos en el segundo.

ABSORCION POR LA PIEL.

La absorción de medicamentos por la piel intacta es difícil de conseguir - a pesar de los intentos que se han efectuado a este propósito, ya desde la utilización de la pomada mercurial para tratar a los enfermos sífilíticos. - En efecto, la consideración de la estructura y funciones de la epidermis - nos ayudan a explicar este hecho.

La epidermis es un epitelio pavimentoso estratificado cuya capa más externa de células se cornifica y forma una superficie resistente contra los agentes exteriores. Las células epiteliales de esta capa córnea superficial - se cargan de queratina -escleroproteína rica en grupos disulfuros- poco - atacable por los agentes de hidrólisis como los ácidos y los álcalis --

diluidos, así, por los enzimas. Además se enriquece en lípidos y colesterol, lo que hace de ella una superficie poco humectable, que impide, por una parte que se deshidraten los tejidos subyacentes y por otro, que penetren en el interior agua o soluciones acuosas.

Los pelos, filamentos que se desarrollan en la epidermis con una distribución y características propias y uniformes, desempeñan un papel importante en el proceso de la absorción del medicamento por la piel. En efecto, cada pelo se imagina de una invaginación tubular de la piel, el folículo piloso, cuyas paredes están formadas por epidermis y dermis. Conectada con cada pelo hay una o varias glándulas sebáceas. En la parte más profunda del folículo existe solo la capa de Malpighi, formada de células epiteliales germinales no queratinizadas y protegidas del medio externo únicamente por el producto de secreción de las glándulas sebáceas o sebum, son las que tienen más probabilidades de ser absorbidas por vía percutánea.

Se comprende, que la liposulabilidad de las sustancias es indispensable para la penetración de los medicamentos a través de la piel. Las condiciones de aplicación: masajes o fricciones, maceración de la piel, aumento de la temperatura con aumento de la irrigación, etc. pueden activar la absorción al estirar y comprimir los folículos, favoreciendo la salida del sebum de las glándulas sebáceas.

Las sustancias que pueden absorberse por la piel intacta son las siguientes:

Sustancias liposolubles en solución oleosa; por ejemplo: Vitamina D y hormonas esteroideas.

Gases y cuerpos volátiles; como: salicilato de metilo, líquido volátil soluble en las grasas.

Mercurio mezclado con grasas (pomada mercurial). Friccionando la piel penetra en las glándulas sebáceas en forma de glóbulos. En una segunda fase el metal se solubiliza y se combina con los ácidos grasos de la secreción sebácea, forma que es absorbido.

Sustancias hidrosolubles no volátiles en solución acuosa, siempre que la penetración se efectúe.

Vallete, Cavier y Savel, al estudiar las diferentes sustancias que pueden ser absorbidas por la piel llegan a la conclusión de que entre las sustancias orgánicas los hidrocarburos se absorben mejor que los alcoholes correspondientes y los ésteres etílicos mejor que los acetatos alcohilados.

Es cierto que numerosos productos orgánicos sólidos son absorbibles por la piel, a condición de que el vehículo sea de composición conveniente. Los alcaloides, las hormonas esteroidales y las vitaminas liposolubles constituyen buenos ejemplos. El problema de los vehículos capaces de atravesar la epidermis presenta una importancia práctica por la posibilidad de utilizarlo como excipientes de pomadas. No así cuando se trata de favorecer el paso de sustancias a través de la piel, para obtener consorción a través de la piel. La velocidad de penetración de una sustancia absorbible puede ser notablemente influida por la naturaleza del vehículo y se demuestra que la acción farmacológica puede mejorarse mediante el empleo de un vehículo minuciosamente elegido.

VIDA SUBEPIDERMICA.

Utilizada casi exclusivamente para la aplicación de soluciones de histamina, la vacuna antivariolítica y, en general para las cutirreacciones, ya sean con fines diagnósticos o terapéutico. Consiste en la aplicación del medicamento en la superficie de la epidermis que previamente se ha escarificado con aguja, bisturí etc.

VIA INTRADERMICA.

Que consiste en aplicar la sustancia en la dermis de manera muy superficial por lo que también la consideramos como una variedad de absorción por la vía cutánea.

De lo que acabamos de exponer cabe concluir que la absorción por la piel es pobre e incierta, por lo que hoy está prácticamente abandonada. Sin embargo, es necesario su conocimiento, ya que es capaz de dar origen a fenómenos tóxicos, locales o generales, por la aplicación de medicamentos de forma - continuada o en una gran extensión o por un inesperado aumento de la absorción a este nivel.

MUCOSAS.

ABSORCION DE MEDICAMENTOS POR LAS MUCOSAS.

Por las mucosas se pueden absorber fármacos susceptibles de deparar acciones locales y generales.

SUBLINGUAL.

La absorción por la mucosa bucal es rápida y puede lograrse concentración - más alta del fármaco en la sangre por esta vía que por la absorción en sitio más distal del aparato digestivo. Ello puede depender de que disminuya el metabolismo de los fármacos resultante del paso por el hígado, y de que el fármaco no está sometido a posible destrucción por las secreciones gastrointestinales ni por formación de complejos con alimentos. Sin embargo, - las sustancias de mal sabor o irritantes no deben administrarse por esta - vía. La vía sublingual de administración permite absorción rápida de nitro glicerina y otros fármacos. Es procedimiento adecuado cuando el medicamento es apropiado para administrarlo de esta manera.

Absorción por la mucosa respiratoria. La absorción de sustancias por la mu cosa rinofaríngea, soluciones acuosas de yoduro potásico o salicilato sódico, por ejemplo es tan conocida como poco utilizada. El epitelio cilíndrico estratificado y ciliado tiene propiedades absorbentes perfectamente conocidas por los consumidores habituales de cocaína por aspiraciones por la - mucosa de las fosas nasales; el polvo disuelto en la secreción nasal es rápidamente absorbido. Los aceites balsámicos y antisépticos tienen más inconveniente que ventajas, no ya por la perturbación del funcionalismo del - epitelio ciliado, sino por los accidentes -algunos graves- a que han dado - lugar sobre todo al utilizarse en pediatría. La vía rinofaríngea se emplea

principalmente para provocar acciones locales en la propia mucosa, casi siempre de tipo antiinfeccioso vaso constrictor y antiinflamatorio, en el tratamiento de afecciones localizadas en este territorio. Sin embargo, un ejemplo de la obtención de acciones generales administrando medicamento por esta vía, lo constituye el tratamiento de la diabetes insípida. Sin embargo, la corta duración de los efectos y la inseguridad de los mismos (por alteraciones de la mucosa nasal, etc.) limitan la utilización de esta vía.

Consideración aparte merece la vía pulmonar o mucosa traqueobronquial y el epitelio alveolar ya que constituye una variedad de absorción a través de un endotelio en el que hay que tener en cuenta: Primero, la gran superficie que representan, entre 50 y 80 m² en el hombre adulto y segundo, la gran proximidad entre el endotelio y la sangre capilar y la gran vascularización del territorio. Los intercambios gaseosos entre el aire alveolar y la sangre se realizan a través de una membrana de 4 de espesor. Todo esto determina que la absorción se realice con extraordinaria rapidez como lo demuestra la aparición de los efectos tras la administración de los anestésicos por inhalación.

La absorción por esta vía solo será posible cuando se trate de sustancias en forma de gases, vapores, líquidos o sólidos en aerosol. Experimentalmente se ha podido comprobar que la mucosa traqueal y bronquial absorbían con rapidez las soluciones acuosas de diversas sustancias, sin que posteriormente esto haya tenido aplicación práctica.

La absorción pulmonar se halla condicionada por:

- Concentración de sustancia en el aire inspirado.
- Solubilidad de la sustancia en la sangre;
- Ventilación pulmonar y
- Permeabilidad pulmonar.

La inhalación de suspensiones gaseosas de sólidos (aerosoles) o líquidos (nebulizaciones) ha de ser de partículas entre 0.1 y 1; con ellas se obtienen acciones locales sobre la mucosa o acciones generales. El tamaño de las partículas en el caso de las nebulizaciones puede ser mayor y entonces su acción es de tipo local, ya que quedan depositadas en la mucosa de las

vías respiratorias más altas.

Comprobada la perfecta absorción de las drogas administradas por esta vía - siempre y cuando se mantengan las condiciones antes citadas, se ha intentado aprovechar para la administración de fármacos de la más variada naturaleza. Donde mantiene su mayor vigencia es en la administración de aerosoles - en la terapéutica antiasmática, mediante la inhalación de fármacos B-adrenergéticos o antihistamínicos. También los corticoides, enzimas proteolíticos y antibióticos, solos o asociados, han rendido excelentes resultados administrados por esta vía para el tratamiento de procesos inflamatorios, alérgicos e infecciosos de las vías respiratorias en cualquiera de sus tramos.

La administración de drogas por la mucosa conjuntival constituida por epitelio cilíndrico extractificado, tiene también un interés localizado en los medicamentos que ejerce su acción en el propio aparato ocular con fines diagnósticos o terapéutico. Los colirios de diferentes alcaloides o de drogas de otra naturaleza son ejemplos que ilustran suficientemente a este respecto. La penetración de sustancias y la observación de las acciones generales por las mismas desencadenadas, casi siempre de tipo indeseable, demuestran que la capacidad de absorción a través de esta mucosa es considerable para buen número de las mismas.

LA VAGINA.

Cuya mucosa está constituida por un epitelio cilíndrico estratificado que recubre también el cuello uterino, es capaz de absorber sustancias hidrolípidosolubles, lo que ha dado lugar a intoxicación, por ejemplo, con las irrigaciones con cloruro mercuríco.

LA VEJIGA URINARIA.

Constituida por un epitelio plano estratificada absorbe mal las drogas. Se ha comprobado que la introducción de agua o solución de cloruro sódico después de ligar los uréteres y la uretra no va seguida de la absorción del

líquido y que éste permanece durante horas.

LA MUCOSA URETRAL.

Constituida por un epitelio cilíndrico poliestratificado absorbe fácilmente las drogas hidrosolubles, hecho que debe tenerse en cuenta al practicar la anestesia local en esta región, ya que en un momento determinado puede haber una absorción excesiva de anestésico.

VIAS INTRAORGANICAS.

Son las siguientes: Subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, medular o infática, intrarraquídea, intraplural, intraperitoneal, intraarticular, intratecal.

La absorción de drogas por estas vías presenta una serie de peculiaridades que resumimos en los siguientes puntos:

Evita el paso por el tubo digestivo y por tanto, el contacto de los fármacos con los jugos digestivos.

- Asegura la llegada sin alteración de la droga al lugar donde debe ejercer su acción:
- La velocidad de absorción es más regular:
- El cálculo de la dosis selectiva puede realizarse con mayor precisión.
- Es la única vía practicable en algún tipo de enfermos (comatosos, anestesiados, vómitos persistentes e incoercibles, etc.).
- Exigen una técnica especial de administración, como son la asepsia, conocimientos anatómicos, etc., que hacen que habitualmente el propio enfermo no lo pueda realizar.

- Facilidad de transmisión de hepatitis y

- Es dolorosa.

VIA SUBCUTANEA.

Fue ya utilizada en Inglaterra por Alexander Wood en 1853 y rápidamente abandonada debido a las infecciones que se producían al no estar desarrolladas las técnicas de la antisepsia. En realidad no fue hasta después de los descubrimientos de Pasteur, con la desinfección de la piel y la perfecta esterilización de los instrumentos, jeringas, agujas, etc., que esta vía adquirió carta de naturaleza.

El tejido celular cutáneo es un tejido conjuntivo constituido, como todos ellos, por células, fibras y sustancias fundamentales. Esta última es la que adquiere mayor importancia desde el punto de vista que nos ocupa, ya que uno de los componentes de esta sustancia fundamental le da unas características específicas.

La absorción de sustancias a este nivel se realiza por difusión seguida de una penetración a través del endotelio hacia los vasos sanguíneos y linfáticos.

Esta vía es apta para la administración de sustancias hidrosolubles en forma sólida y en forma oleosa. Las sustancias sólidas pueden administrarse como suspensiones, acuosas o no, y en forma de comprimidos de implantación o pellets.

El proceso de absorción de las suspensiones oleosas es más complejo, ya que al no ser miscibles con la sustancia fundamental se forman unas pequeñas gotas que se reducen a partículas más finas por fagocitosis, siendo la absorción del componente activo independiente de la del vehículo.

El tamaño de las partículas desempeña un papel importante en el proceso de absorción, siendo inversamente proporcionales la absorción y el tamaño de -

las partículas, es decir, microcristales mayores, mayor tiempo de absorción. La implantación de los pellets se efectúa mediante un trocar especial o por incisión en la piel.

VIA INTRAMUSCULAR.

La absorción por esta vía es más rápida que por la subcutánea, debido a la mayor vascularización del tejido muscular. Es también menos dolorosa, ya que el número de fibras sensitivas es menor a este nivel que en el tejido celular subcutáneo. Por esta vía pueden administrarse soluciones acuosas u oleosas o sustancias sólidas en suspensión. Tiene especial importancia la consideración de las propiedades fisicoquímicas del vehículo que debe ser estable, de pH neutro, no irritante, no demasiado viscoso y no antigénico y la técnica de la inyección que debe impedir la entrada del fármaco en el interior de un vaso sanguíneo.

VIA INTRAVENOSA.

La administración de drogas por vía intravenosa permite el acceso directo del medicamento al torrente circulatorio, consiguiendo de esta forma que la absorción sea total.

Se utiliza en aquellos casos en que se requiere una acción muy rápida del medicamento, en tratamientos de urgencias, o cuando se emplea una sustancia de poder irritante tan considerable que limite su administración por otras vías, ya que este inconveniente se salva al introducir directamente el fármaco en el torrente circulatorio disuelto en la sangre.

Es necesario cuidar la isotonia de la solución, sobre todo cuando deben introducirse grandes volúmenes de líquido. De la misma manera, el vehículo ha de ser preferentemente acuoso, si bien puede ser alcohólico diluido, pero no graso: aún cuando las partículas de la emulsión fueran más pequeñas que los hematíes pueden ocasionar embolias.

La velocidad de la inyección representa aquí un papel importante, ya que puede hacer variar la toxicidad de las sustancias. La toxicidad de una droga es mayor cuando se administra por vía intravenosa que cuando se administra por vía intramuscular.

Otras acciones tóxicas no dependientes de la velocidad de inyección con la aparición de reflejos de punto de partida casi siempre endotelial disnea - lipotimia o cefálea que se presentan durante o inmediatamente tras una inyección intravenosa, tienen casi siempre este mismo origen. La administración de la sustancia por vía intravenosa en forma de goteo facilita la dosificación y evita la aparición de estos efectos.

VIA INTRAARTERIAL.

Se utiliza fundamentalmente en dos ocasiones: para la práctica de la transfusión sanguínea en los casos de pérdida de sangre cuantiosa y rápida (Shock traumático con lesiones de grandes vasos, por ejemplo) y en los modernos tratamientos con antimetabolitos de neoplasias localizadas, lo que permite conseguir un tratamiento local de estas neoformaciones. Sobre todo se ha utilizado para el tratamiento de tumores de la cara y cuello. En estas circunstancias es necesario administrar las drogas en la arteria aferente de la región donde el tumor esté localizado, lo que permite que el fármaco llegue a su lugar de acción, a concentraciones muy superiores a las que se podrían administrar por vía general sin que el paciente estuviera expuesto a reacciones tóxicas graves.

VIA INTRAMEDULAR.

En los casos en que se requiera un tratamiento de urgencia y las venas del enfermo no sean aptas, por el motivo que fuere, para la administración de fármacos, puede recurrirse a la administración de los mismos a través de la médula ósea. Constituida por tejidos hematopoyético (reticular) adiposo, con numerosos vasos que forman senos capilares -sinusoides-, ofrece una

amplia superficie absorbente. Las drogas administradas por esta vía se absorben con parecida rapidez que por la vía intravenosa. Se utiliza habitualmente en los grandes quemados, los recién nacidos, en casos de oclusión venosa, etc.

VIA LINFATICA.

Para la administración de drogas es por hoy solo una vía experimental. Las sustancias que se administran por esta vía atraviesan bien las vías linfáticas y los ganglios, y que la acción se manifiesta con una rapidez similar a como lo hacen cuando se administra por vía intravenosa y que la duración del efecto es mayor.

VIA INTRARRAQUIDEA.

La existencia de esta barrera, que actúa como una membrana lípida inerte frente a sustancias extrañas al organismo hizo pensar en su utilización para administrar sustancias que ejercieran su acción sobre el sistema nervioso central. La administración se practica mediante la inyección en los espacios subaracnoideo y subdural, es necesario en estos casos evitar las variaciones bruscas en la presión del líquido cefalorraquídeo. (la descompresión brusca puede ocasionar la compresión del cerebelo sobre los centros bulbares, con la muerte del paciente). Se desprende, por las dificultades que entraña, que no es una vía de utilización habitual, sino más bien extraordinaria, destinada sobre todo para la introducción de sustancias de contraste radiológico, de suero antitetánico o de antibióticos en muy especiales casos de meningitis tuberculosas o supuradas (penicilina, estreptomycin, tetraciclina, etc.).

VIA INTRAPLEURAL.

Esta vía se ha intentado aprovechar en terapéutica para la administración sobre todo de quimioterápicos en el tratamiento de procesos infecciosos pleuropulmonares y se ha comprobado que las modificaciones de las caracte--

rísticas de esta serosa -derrame serofibrinoso, por ejemplo- retardan la absorción de los mismos.

LA VIA INTRAPERITONEAL.

En la actualidad se utiliza por la rapidez con que se absorben las sustancias hidrosolubles que se habían introducido en esta cavidad en el animal de experimentación. A pesar de lo que acabamos de decir, no constituye una vía habitual, sino más bien de excepción, debido a los riesgos que comporta, sobre todo de infección y de aparición de adherencias al cabo ya de pocas inyecciones. La gran superficie que representa y el gran poder de intercambio que tiene esta serosa con la base de una medida terapéutica conocida con el nombre de diálisis intraperitoneal y que tan buenos resultados ha proporcionado en el tratamiento del síndrome urémico, por ejemplo.

LA INTRAARTICULAR.

Se utiliza con bastante frecuencia en el tratamiento de afecciones reumáticas o articulares en general. Sobre todo para la instalación en este lugar de sustancias antiinflamatorias corticoides sobre todo, lo que permite establecer un tratamiento tópico de estas afecciones tan localizadas.

VIA INTRATECAL.

La barrera hematoencefálica y la barrera entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo con frecuencia impiden o lentifican la entrada de fármacos al sistema nervioso central (SNC), Así cuando se desean efectos rápidos locales en las meninges o en el ejecefalorraquídeo, como en la anestesia raquídea o en infecciones del SNC, a veces se inyectan medicamentos en el espacio subaracnoideo.

ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS EN NIÑOS.

Para la administración de los medicamentos deben escribirse unas instrucciones de modo claro y explícito. Se elegirán de modo cuidadoso, según la edad y los síntomas del paciente, la vía de administración y la forma de presentación del medicamento. Este debe poder ser administrado, por su forma de presentación a un lactante o a un niño. La vía que ofrece más garantías para la administración de los medicamentos es la parenteral, pero generalmente no resulta práctica para su uso doméstico.

La vía oral puede utilizarse para muchos medicamentos; si no la hacen imposible la negativa, las náuseas, los vómitos o cualquier otro trastorno gastrointestinal del paciente. La capacidad de los niños para deglutir píldoras y cápsulas es muy variable. Como norma general se prescribirán líquidos cuando se trata de niños menores de 5 años. La administración forzada de comprimidos o de cápsulas a un niño que opone resistencia puede producir una aspiración. Si no se dispone de preparados líquidos con frecuencia es posible triturarlos o vaciarlos y mezclarlos con jarabes, jaleas, compotas, miel u otros vehículos. Los medicamentos de sabor desagradable no deben mezclarse con los manjares que son o deben ser comidos con frecuencia por el niño.

Para establecer las dosificaciones es preferible disponer de cucharas de medidas normalizadas. El volumen de una cucharita de café casera varía de 3.8 a 7.8 cm³. Cabe adquirir cuentagotas calibrados para la medida de las dosis pequeñas. El volumen prescrito suele ser siempre lo suficientemente grande para que pequeños errores en la medida no alteren de un modo significativo la dosis administrada. Cuando el médico tenga que recetar algún medicamento destinado a un lactante o a un niño, deberá tener en cuenta todos los posibles factores que pueden impedir su llegada al sitio deseado en la dosis recomendada.

La vía rectal no puede esperarse que proporcione una absorción digna de confianza. Si se elige esta vía por razones que parecen apropiadas para un

caso particular, debe prepararse el recto mediante limpieza con un enema de solución salina. Se tendrá en cuenta que la administración de múltiples enemas puede originar un trastorno hidroelectrolítico. La medicación debe resolverse o suspenderse en 10 a 30 cm. de agua o inyectarse suavemente mediante un catéter o una pera. A continuación se mantienen unidas las nalgas y se retira el catéter. Algunos medicamentos se administran en forma de supositorio; en los pacientes deshidratados se absorben deficientemente.

La vía parenteral es la que ofrece mayor garantía para la administración de medicamentos. Debe utilizarse el tratamiento parenteral en los casos de enfermedad graves potencialmente grave, o cuando existan vómitos. El índice de absorción varía con la zona de administración (subcutánea, intramuscular o intravenosa), la capacidad de absorción del medicamento o de su vehículo y la suficiencia de la circulación. Entre las objeciones que se oponen a la vía parenteral tenemos el traumatismo de administración, mayor riesgo de sensibilización y las reacciones locales. Especialmente en los lactantes existe el peligro de parálisis del ciático cuando las inyecciones intramusculares se administran en la región glútea.

Los medicamentos necrotizantes o esclerosantes deben ser evitados en lo posible; en caso necesario se administrarán intravenosamente con gran precaución.

Para ciertos medicamentos cabe utilizar las vías sublingual y bucal, pero solo los niños mayores son capaces de cooperar con este tipo de terapéutica.

El tratamiento local es con frecuencia de mucho valor, pero para ser eficaz requiere una cuidadosa dirección y supervisión. Muchos padres y enfermeras encuentran dificultad en instalar medicamentos en los ojos, oídos, nariz y boca de los lactantes y niños pequeños. Generalmente las soluciones son de más fácil manejo que los ungüentos para su aplicación en el ojo y el oído. Se instruirá al ayudante para que apoye en la cabeza la mano que sostiene el cuentagotas, con el fin de moverla al compás de aquélla. La dosis debe ser vertida rápidamente, no a gotas. Los cuentagotas de plástico son preferibles a los de vidrio y a menudo es conveniente que estén calibrados.

Generalmente los unguentos y las cremas son ineficaces cuando se aplican en una superficie rezumante. La medicación tópica si su ingestión o al ser frotada en los ojos resulta tóxica, debe ser protegida. Como norma general, los medicamentos comúnmente usados en un tratamiento general no deben serlo tópicamente, con el fin de disminuir la posibilidad de sensibilización.

La terapéutica por inhalación se emplea para medicamentos en forma de aerosol, solo en los niños mayores que colaboran. Cuando se trata de niños pequeños el aerosol se administrará en una pequeña tienda, por lo que en la mayor parte de los medicamentos es imposible una determinación adecuada de la dosis.

EXCRECION DE FARMACOS.

Los fármacos son eliminados del cuerpo sin modificación o en forma de metabolitos. En términos generales, los compuestos más polares se excretan sin modificación. Sin embargo, los fármacos liposolubles menos polares no se eliminan fácilmente antes que experimenten metabolismos en compuestos más polares y menos liposolubles.

Los riñones son el órgano más importante para eliminar fármacos y sus metabolitos. Las sustancias excretadas por las heces son principalmente fármacos ingeridos no absorbidos o metabolitos excretados por la bilis y que no experimentaron resorción en el aparato intestinal. La excreción de medicamentos por la leche es importante no a causa de la cantidad eliminada, sino porque los fármacos excretados son fuente potencial de efectos farmacológicos inconvenientes en el niño amamantado. La excreción pulmonar es importante principalmente para eliminar gases y vapores anestésicos. De cuando en cuando, se excretan por esta vía pequeñas cantidades de otros fármacos o metabolitos.

EXCRECION RENAL.

La excreción de fármacos y metabolitos por la orina entraña tres fenómenos-

a saber: Filtración glomerular, secreción tubular activa y resorción tubular pasiva.

Cantidad de fármacos que entra a los tubos por filtración depende de la conjugación fraccional a proteínas plasmáticas y de la filtración glomerular. - En el tubo renal proximal. se añaden algunos aniones y cationes orgánicos al filtrado glomerular por secreción tubular activa mediada por portadores - Muchos ácidos orgánicos, de la índole de penicilina y metabolitos, como los glucuronidos, son transportados por el sistema que secreta sustancias naturales como el ácido úrico: muchas bases orgánicas, por ejemplo, el tetraetilamonio, son transportadas por otros sistemas que secreta colina, histamina y otras bases endógenas.

Los dos sistemas portadores son relativamente no selectivos y los iones orgánicos de carga semejante establecen competencia hacia el transporte. Los dos sistemas de transporte pueden ser asimismo, bidireccionales, y por lo menos algunos fármacos se secretan y resorben activamente. Sin embargo, el transporte de la mayor parte de los iones exógenos es principalmente por excreción. El ejemplo más destacado del transporte tubular bidireccional de un ácido orgánico endógeno es el ácido úrico.

En los tubos proximal y distal, las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles experimentan resorción pasiva; la resorción pasiva de estas sustancias depende del pH. Cuando la orina tubular se torna más alcalina, se excretan más rápidamente ácidos débiles, principalmente porque están más ionizados y disminuye la resorción pasiva. En caso de que la orina tubular se torne más ácida, disminuye la excreción de ácidos débiles. La alcalinización o la acidificación de la orina tienen efectos opuestos sobre la excreción de bases débiles. En el envenenamiento, la excreción de algunos fármacos puede apresurarse por la alcalinización o acidificación adecuada de la orina. Que la modificación del pH de la orina produzca cambios importantes en la eliminación de medicamentos depende de la magnitud y persistencia del cambio pH y de la aportación de la resorción pasiva que depende de pH a la eliminación farmacológica total.

EXCRECION BILIAR Y FECAL.

Muchos metabolitos de fármacos que se forman en el hígado se excretan hacia el aparato intestinal por la bilis. Estos metabolitos pueden excretarse por las heces, por lo regular, experimentan resorción hacia la sangre y en última instancia se excretan por la orina los aniones orgánicos, que incluyen glucorónidos y los cationes orgánicos, experimenten transporte activo a la bilis por sistemas de portadores semejantes a los que transportan estas sustancias a través de los tubos renales. Los dos sistemas de transporte son no selectivos y los iones de carga semejante pueden establecer competencia para ser transportados. Los esteroides y sustancias afines son transportados hacia la bilis por un tercer sistema de portadores.

EXCRECION POR OTRAS VIAS.

La excreción de fármacos por el sudor y la saliva carecen de importancia cuantitativa. La excreción por las dos vías depende principalmente de la difusión de forma no ionizada y liposoluble de fármacos a través de las epiteliales de las glándulas y depende del pH. Probablemente también ocurra resorción del fármaco no ionizado a partir de la secreción primaria, en los conductos de las glándulas y quizás haya secreción activa de medicamentos a través de los conductos de la glándula. Los medicamentos excretados en la saliva pasan de la boca al estómago por deglución. Su destino ulterior es el de los fármacos que se administran por vía bucal.

Un curso semejante tiene la excreción de fármacos en la leche como esta es más ácida que el plasma, en ella pueden concentrarse compuestos básicos; lo contrario, la concentración de compuestos ácidos en la leche es menor que en el plasma los electrolitos, como el etanol, la urea y la antipirina pasan fácilmente a la leche y alcanzan la misma concentración que en el plasma, cualquiera que sea el pH de la leche.

III. PRECAUCIONES RELACIONADAS CON LA DROGA.

SINERGISMOS

ANTAGONISMO

POTENCIACION

Un gran interés farmacológico terapéutico posee la influencia que una sustancia activa puede tener sobre la respuesta a otro agente. Esta influencia puede ejercerse en uno u otro sentido y realizarse por procedimientos muy diversos. Consideraremos interacciones farmacológicas las producidas por agentes medicamentosos sobre otros medicamentos, aún cuando la modificación por medios farmacológicos de la respuesta a mediadores o sistemas enzimáticos fisiológicos.

Las interacciones farmacológicas pueden ejercerse, como hemos indicado, en dos sentidos. Cuando el agente A desarrolla su acción en el mismo sentido que el agente B nos encontramos ante un caso de sinergia (esfuerzo común). Cuando el agente A desarrolla su acción en sentido contrario del agente B, nos encontramos ante un caso de antagonismo. Pero el agente A puede ser sinérgico para unas acciones de B y antagonista, de otra, o ser de acuerdo con la concentración, primero sinérgico y luego antagonista, etc. Todo esto hace necesario un estudio crítico de las combinaciones medicamentosas, a fin de evitar las asociaciones absurdas, inútiles o incluso perjudiciales.

SINERGISMO

CONCEPTO Y MECANISMOS.

Sinergia es el aumento de la acción de un medicamento por su asociación con otro. Es decir, que el efecto de A y B juntos es superior a la suma de los efectos individuales de A y de B cuando se administran separadamente. En esto el sentir general coincide con la definición de sinergia de Webster: "Acción conjunta de distintos medicamentos, de tal forma que el efecto total de ellos es mayor que la suma de los efectos tomados independientemente"

Considerando la sinergia desde el punto de vista del terapeuta, suele denominarse aditiva, cuando el efecto de A y B juntos sea igual a la suma de los efectos de A y B administrados separadamente. Este es el caso de la mayoría de combinaciones medicamentosas habituales. Cuando el efecto de A y B juntos sea superior al de A y B por separado, la sinergia se considera de refuerzo o potenciación. Pero incluso en este caso, con un refuerzo evidente de la acción terapéutica, generalmente se trata de simple sinergia aditiva, pues no existe una potenciación en sentido estrictamente farmacológico.

Para calificar una sinergia desde el punto de vista de la farmacología molecular se estudia la interacción de los medicamentos de que la acción del Agente B puede aumentar el efecto máximo conseguible por el agente A aislado, o cambiar la pendiente de la curva dosis-efecto, haciéndola más abrupta, al disminuir la relación entre el estímulo y el efecto conseguido. Nótese bien que se dice "El efecto máximo conseguible" o sea el nivel del efecto, que sin el concurso de B no puede mejorarse, por mucho que fuese aumentar la dosis. Todos los demás tipos de sinergia, en los que el efecto máximo a la pendiente de la curva no pueden aumentarse, son sinergias aditivas, con las que se logra es un efecto determinado, con dosis menores de los agentes sinérgicos.

MECANISMOS DE LA SINERGIA FARMACOLOGICA.

SINERGIA ADITIVA.

Como hemos dicho, esta sinergia se caracteriza por no haber un aumento de la actividad intrínseca de la droga A por el agente B. La forma más sencilla de sinergia aditiva se da cuando ambos agentes compiten por el mismo receptor y su actividad intrínseca es igual. Entonces cualquier cantidad de uno de ellos puede ser sustituido con cantidades equiactivas del otro. La sinergia aditiva se llama fisiológica cuando los agentes A y B actúan sobre dos tipos de receptores, pero que producen la misma acción. Esto permite conseguir el mismo efecto con dosis menores de cada uno. Es un tipo -

de sinergia muy utilizado terapéuticamente.

SINERGIA DE POTENCIACIONES.

Como hemos dicho, la auténtica sinergia de potenciación es rara, pues para que se produzca debe de aumentar la célula efectora. Esta sinergia implica la combinación de los fármacos A y B en receptores distintos, ocurre que la unión droga-receptor de uno de ellos modifica la relación entre la combinación droga receptor del otro y el efecto producido. De hecho hay un aumento de la actividad intrínseca del fármaco potenciado, con lo que resulta claramente aumentado el efecto máximo obtenible por cualquiera de ellos cuando se encuentra en presencia del otro. Un ejemplo de esta sinergia de potenciación, estudiado por nosotros, es el aumento de la respuesta máxima del útero de la rata a la oxitocina en presencia de potenciadores contenidos en el extracto de cáñamo.

La sinergia farmacológica, como vemos, es bastante compleja y muchas veces tiene poco que ver con la sinergia terapéutica, en la que en lugar de hacer intervenir el concepto de acción máxima posible se considera únicamente el efecto medicamentoso actual, obtenido siempre en zonas muy alejadas de los valores de respuestas máximos. Pero el conocimiento de la sinergia farmacológica y de sus bases teóricas es fundamental para el planteo de sinergias terapéuticas y para la interpretación de los fenómenos observados.

IMPORTANCIA PRACTICA DE LA SINERGIA.

En muchos casos la utilización combinada de fármacos no reposa en el deseo de obtener una sinergia real, sino simplemente en el de satisfacer el gusto del médico, o incluso del paciente, por la polifarmacia. Cuando quiera que la auténtica sinergia de potenciación, con aumento de la actividad intrínseca del medicamento, es muy rara, en general los medicamentos de combinación aprovechan en el mejor de los casos, la sinergia aditiva. La principal ventaja de las combinaciones sinérgicas, reside en la posibilidad de que la -

sumación de los efectos terapéuticos permita la utilización de dosis unitarias menores de cada fármaco, con lo cual, sin los efectos tóxicos son de distinta naturaleza, la tolerancia global de la medicación mejora. Pero en la mayoría de combinaciones medicamentosas, no se puede hablar de sinergia en sentido farmacológico, sino de polifarmacia, pues lo que se hace es administrar fármacos independientes entre sí, para tratar procesos interrelacionados o coincidentes a nivel orgánico. Supongamos, por ejemplo, un preparado que contenga un sulfamídico, un antitusígeno, un dilatador bronquial y un expectorante. Ninguno de estos agentes es sinérgico de los demás, pues ni se suma a su acción ni la aumenta. Pero el conjunto proporciona medicación para una serie de manifestaciones, derivadas todas de ellas, en último término, de la infrección bronquial. Tendremos en cambio, sinergia en algunas combinaciones de antibióticos (siempre que lo que produzcan no sea un antagonismo) o en la asociación de antitérmicos o antiinflamatorios.

ANTAGONISMOS

CONCEPTO Y MECANISMOS

Entendemos por antagonismos la disminución del efecto de un fármaco cuando actúa en presencia de otro. En este aspecto, el antagonismo tiene fundamentalmente importancia toxicológica, pero cuando se ejerce no contra un fármaco, sino frente a un mediador, hormona o metabolito orgánico causante de un proceso patológico, adquiere verdadero interés terapéutico. De hecho una parte importante de la terapéutica se basa en el manejo de diversos tipos de antagonismos sobre sistemas enzimáticos, transmisores químicos, etc., que intervienen en la producción de estados morbosos. Tal es el caso de empleo de simpaticolíticos en la hipertensión, de antihistamínicos en la alergia, de antagonistas de la aldosterona, etc. Los tipos de antagonismos son muy diversos, pero a pesar de la complejidad de este fenómeno es posible una clasificación bastante satisfactoria, que estableceremos siguiendo a Ariens y Sminonis.

ANTAGONISMO COMPETITIVO.

El antagonismo competitivo se presenta cuando dos sustancias A y B, tienen afinidad por los mismos receptores, pero una de ellas posee una actividad intrínseca nula. Si B por ejemplo, no ejerce actividad intrínseca, pero tiene afinidad por los mismos receptores que A, el número de receptores ocupados con B se sustraerán a la acción de A, cuyo efecto resultará disminuido. Ejemplos de este antagonismo son el de los antihistamínicos, con la histamina, o de la atropina con la acetilcolina. El antagonismo competitivo es el prototipo del antagonismo ideal, total y reversible, dependiendo el efecto conjunto de las concentraciones respectivas de los competidores.

ANTAGONISMO NO COMPETITIVO.

El antagonismo no competitivo se produce cuando el antagonismo B actúa sobre receptores distintos, pero interdependientes de los receptores del agonista A. La combinación de B con sus receptores modifican el efecto de la combinación de A con los suyos. Por la acción de B, el efecto de A va disminuyendo y termina por ser suprimido totalmente. Ejemplos de este tipo de antagonismos es el de la papaverina con la noradrenalina en los vasos, o como hemos descrito nosotros, el de los estimulantes B-adrenérgicos, con la oxitocina en el útero.

También puede presentarse para una misma sustancia y simultáneamente antagonismo competitivo y no competitivo, así como un fármaco ser antagonista no competitivo de sí mismo.

ANTAGONISMO QUIMICO.

Es un caso especial de antagonismo, basado en una reacción química simple entre sustancias. Se llama también antagonismo por neutralización. Es difícil generalizar sobre este tipo de antagonismo, ya que la reacción química del antagonista con el agonista puede producir sustancias inactivas,

activas y parcialmente activas. Hay numerosos ejemplos de este antagonismo de interés especialmente toxicológico. Entre los casos más típicos citaremos especialmente toxicológico. Entre los casos más típicos citaremos los agentes quelantes que fijan metales tóxicos. el BAL frente al arsénico y mercurio, al hiposulfito frente a los cianuros el sulfato de protamina frente a la heparina y heparinoides, la germanina o el rojo congo con anómicos - cuaternarios (curare), etc.

Cuando el antagonismo químico se produce en una preparación farmacéutica - fuera del organismo se denomina INCOMPATIBILIDAD. Hay que tener en cuenta los posibles antagonismos químicos, tanto en la elaboración de medicamentos (fase industrial) como al combinar fármacos en infusiones gota a gota, mezclas de ampollas inyectables, administración de fármacos con alimentos y bebida, etc.

ANTAGONISMO FISIOLÓGICO.

Es el antagonismo producido por dos sustancias que tienen acciones opuestas por mecanismos diferentes. En realidad se trata de un antagonismo de efectos, con poca relación con los mecanismos de antagonismo farmacológico antes reseñados.

El antagonismo fisiológico es indirecto, porque pone en juego sistemas fisiológicos distintos y parcial, porque no suele afectar más que algunas propiedades del agonista. Es un antagonista independiente y que se produce únicamente en el organismo entero. Ejemplos: El curare puede antagonizar las convulsiones estrínicas, por paralizar la placa motriz, pero no tiene acción alguna sobre la hiperexcitabilidad medular producida por la estricnina. El antagonismo es únicamente de efectos, independiente de la acción específica del agonista y únicamente alguna de sus manifestaciones. La insulina es un antagonista fisiológico de la hiperglucemia adrenalínica, pero no influye sobre las demás acciones de este mediador. En un caso de colapso circulatorio producido por la acción de un hipnótico sobre el centrovasomotor, un vasoconstrictor directo (vasopresina, noradrenalina) resulta-

también un antagonista fisiológico.

IMPORTANCIA PRACTICA DE LOS ANTAGONISMOS.

Cuando se trata de antagonizar los efectos tóxicos de una droga, utilizamos el término antidotismo. La variada patología iatrógena de muchas ocasiones de manejar este tipo de sustancias, así como las intoxicaciones accidentales, industriales, por pesticidas agrícolas, tentativas de suicidio, etc. - Son ejemplos el tratamiento de la intoxicación por organofosforados (insecticidas) con pralidoxima de la hipercurarización con prostigmina, de la intoxicación barbitúrica con estimulantes centrales, etc. El antidotismo se basa unas veces en antagonismo de tipo competitivo, por ejemplo nalorfina - en la intoxicación morfinica; en antagonismos no competitivos, como la pirodoxina en las neuritis por isoniacida, o es de carácter fisiológico o de neutralización química.

En el aspecto terapéutico el campo de los antagonismo es enorme en antagonismos de tipo competitivo se basa en toda la medicación antihipertensible de carácter adrenolítico, la medicación antialérgica por antihistamínicos, la medicación, la medicación antiserotonínica, los anticoagulantes, etc.

AGONISTA.

Cuando una droga posee afinidad para un receptor determinado y a la vez - eficacia o afinidad intrínseca, se trata de un agonista. Cuando existe afinidad, pero no eficacia, hablamos de antagonista.

POTENCIACION.

La situación de la curva de dosis y efecto en el eje de la dosis es una expresión de la potencia del fármaco. En la potencia influye la absorción, - distribución, biotransformación y excreción de un fármaco y está determinada por la capacidad del medicamento para combinarse con sus receptores. La

potencia es un carácter poco importante de un fármaco, ya que poco importa que la dosis de un medicamento sea un miligramo o 100 mg. con tal que se administre en la dosis adecuada. La potencia no siempre guarda relación con cualquier otro carácter del medicamento y no está justificado creer que de dos fármacos, el más potente es clínicamente superior. La baja potencia es una desventaja solo cuando la dosis efectiva es tan grande que hace incómoda la administración. Los fármacos muy potentes, sobre si son volátiles se absorben por la piel, son a veces peligrosos y requieren manejo especial.

IV. FARMACOS.

A) ANALGESICOS NO NARCOTICOS, NARCOTICOS.

ANALGESICOS NO NARCOTICOS.

Métodos y agentes para controlar el dolor y el miedo en los niños pacientes.

Los niños generalmente son muy susceptibles a la instrucción y sugestión de los adultos. A menudo, es posible hacer uso de estas características para ayudar a los niños a controlar sus reacciones al dolor o al miedo en el tratamiento dental. Esto puede hacerse distrayendo su atención o aumentando su nivel de sugestibilidad. Incluso los procedimientos dolorosos pueden llevarse a cabo sin molestias en algunos niños muy sugestionables. A causa de esto, algunos autores según Finn (1961) creen que la sugestión es una fase de la hipnosis. Sin embargo, los niños generalmente no logran estados de trance hipnótico profundos, y se utilizan raramente al tratarlos. Muchas de las frases tranquilizantes que se usa para calmar a los niños durante el tratamiento dental y la idea de substituir términos desagradables por eufemismos agradables tales como decir "modelar" en vez de rebajar o pinchar en vez de doler han sido consecuencia de experiencias hipnóticas.

Debido en parte a su sugestibilidad casi siempre es posible conservar la atención normal del niño, e incluso algo de cooperación. De principios tan escasos, el dentista consciente, que ha dominado su propia ansiedad, podrá obtener mucha cooperación. Pero cuando es imposible lograr aunque sea un poco de atención y un principio de cooperación de un niño normal, el odontólogo no deberá dudar en usar las restricciones físicas apropiadas, lo que puede incluir mantener al niño firmemente en posición inclinada en la silla, mientras pone una mano sobre su boca cuando está llorando, al mismo tiempo que le instruye firmemente.

Haciendo uso de estas técnicas y de otras similares, el dentista puede -- llegar a crear una sensación de comodidad y confianza con el niño, y seguir-- el tratamiento hasta donde sea necesario y aceptable. Si continúa su instrucción, a medida que pasa de una etapa a la siguiente mantendrá al paciente -- compenetrado con él, de manera que podrá reforzar la buena conducta y alentar los sentimientos positivos asociados.

Obviamente, la mayoría de los niños que son sometidos a tratamiento dental lo aceptan con poca o ninguna dificultad, pero existen algunos que requieren ayuda especial. Aprender a identificarlos y aprender a seleccionar los medios eficaces para ayudarlos es de especial importancia para el odontólogo que trata al niño. Durante la primera visita, el odontólogo y el niño pueden evaluarse uno al otro. El dentista puede evaluar la reacción del niño a sus instrucciones y su funcionamiento emocional e intelectual. Estas observaciones directas del niño, y también de la madre, ayudan al odontólogo a decidir cómo debe manejar el comportamiento del paciente durante el examen y las visitas posteriores para tratamientos. Puede decidir en este momento qué métodos de comportamiento y control del dolor.

Algunos dentistas olvidan el valor de esta observación y rutinariamente prescriben premedicación para nuevos pacientes, que deberán tomar antes de llegar al consultorio.

El odontólogo que no usa sistemáticamente la sedación encontrará ocasionalmente que sus pacientes necesitan alguna ayuda más fuerte que psicología-pragmática y anestesia local. Pero se pueden obtener buenos resultados más consistentemente siguiendo guías como estas:

- 1.- Identificar claramente el tratamiento que se va a realizar.
- 2.- Decidir cuánto tiempo se necesitará en circunstancias razonables.
- 3.- Decidir cuánta molestia será causada y que efectos tendrá ésta, probablemente en el paciente.
- 4.- Decidir cuánta conducta trastornadora se puede aceptar sin sacrificar la calidad del tratamiento.
- 5.- Si se prevee que va a ocurrir demasiada conducta trastornadora, o si el procedimiento va a ser demasiado exigente para el paciente, decidir si el dolor o la ansiedad, o ambos, necesitan medidas especiales.
- 6.- Escoger las drogas que proporcionarán el alivio necesario.

7.- Escoger las dosis, vías de administración y horas de administración que probablemente lograrán la modificación deseada de su conducta.

La clasificación de Lampshire (1959) de niños pacientes en la que se les clasifica en cooperativos tensos, claramente aprensivos temerosos e hiperativos es una guía muy valiosa para el grado de trastorno de la conducta que se puede esperar en un niño determinado.

El odontólogo puede establecer los objetivos para el tipo de comportamiento que requiere de sus pacientes, para el tratamiento que debe hacer en un período de tiempo determinado.

La elección de agentes o combinaciones de agentes será determinada después de evaluar la necesidad que tiene el paciente de ayuda especial para elevar el umbral del dolor con analgésicos y anestésicos, y para reducir la ansiedad y el miedo con sedantes y tranquilizantes. Las dosis de analgésicos, sedantes o tranquilizantes que deberán usarse antes y durante el tratamiento dental serán determinadas por las condiciones que rigen su uso eficaz y seguro.

De esta manera, la dosis normal de un barbitúrico para que se duerma un niño que está en la cama, sería demasiado pequeña para dar sedación al mismo niño que, estando sano, llega al consultorio dental para recibir tratamiento.

Puede estar sobreexcitado, en vez de sedado en la silla dental, si le administra una dosis tan pequeña. La estimulación que se proporciona en el tratamiento dental puede vencer a los efectos normales de las dosis acostumbradas de analgésicos, sedantes y tranquilizantes que han sido recetados para la mayor parte de los propósitos no dentales. De manera similar, las dosis de premedicación que han sido usadas anteriormente a la anestesia general no serán eficaces para el paciente que ha de ser tratado cuando está despierto. La determinación de la dosis adecuada empieza con el tratamiento de las propiedades adecuadas y peligrosas que en las drogas disponibles y de su efecto en la fisiología y la conducta.

Las dosis requeridas de los analgésicos, sedantes y tranquilizantes usados comúnmente, son mayores con el aumento del tamaño del cuerpo del niño y

de su edad, su peso su actividad y su vivacidad. Un estómago lleno reduce o retrasa la absorción de medicación administrada bucalmente. Los pacientes que están debilitados necesitan dosis más pequeñas. La tolerancia a la droga puede elevar los requerimientos de dosificación, o puede dar como resultados -- efectos nulos en cualquier dosis. El sinergismo reduce la dosis y puede ser -- considerado como se receta más de una droga, o cuando se receta alguna droga a un paciente que está tomando otra medicación. El cuadro presenta la proporción de dosis y estas han sido determinadas basándose en el área corporal, -- pero relacionada con el peso corporal.

Dosis como proporción de dosis para adulto y en mg. por Kg. para diferentes grupos de edades.

Edad	Peso		(A)	(B)
	lb	Kg.	Dosis como proporción de dosis para adultos.	Dosis en mg. por kg. si la dosis para adulto es 1 mg. por kg..
Adulto	145	66	1	1.0
12 Años	82	37	3/4	1.25
7 Años	51	23	1/2	1.5
3 Años	33	15	1/3	1.5
1 Año	22	10	1/4	1.5
4 meses	14	6.5	1/5	2.0
2 semanas	7	3.2	1/8	2.0

En 1961, en su artículo, Album comprobó 10 reglas para administración de drogas que creemos merecen ser repetidas aquí.

- 1.- Un adulto deberá acompañar al paciente.
- 2.- Deberá hacerse una supervisión estricta en el consultorio.
- 3.- Esperar un tiempo razonable después de la administración.
- 4.- Los padres deben supervisar a sus hijos de cerca después de administrar una droga.

- 5.- Es esencial un medio ambiente tranquilo.
- 6.- Los reflejos vitales no deberán ser abolidos.
- 7.- No usar nunca premedicación durante alguna enfermedad aguda.
- 8.- Habrá de explicarse a los padres las reglas posoperatorias.
- 9.- El dentista debe conocer los efectos de la droga y sus efectos secundarios.
- 10.- Debe de haber disponible medicación y urgencias.
- 11.- Conocer el estado físico del paciente y su reacción a las drogas.

Agentes farmacológicos usados para el control del dolor.

-Analgésicos.- Los agentes para reducir el dolor sin afectar a la conciencia son llamados analgésicos. Actúan elevando el umbral del dolor o modificando la percepción central, la interpretación y reacción o disminuyendo la actividad refleja y reduciendo los aspectos psicogénicos del dolor.

Analgésicos narcóticos.- El único de los muchos alcaloides del opio que se usa en cierta medida en odontología infantil es el fosfato de codeína.

El uso más amplio de los opiáceos sintéticos es la meperidina, que frecuentemente ha sido usada, como premedicación para odontología operatoria, sola y en combinación con prometacina. Al igual que la morfina es un depresor del sistema nervioso y presenta peligro de sobredosis; Estos peligros son: estimulación cerebral, taquicardia, desorientación, espasmo muscular y depresión respiratoria. Es relativamente ineficaz cuando se toma por vía bucal. Se cree que los narcóticos actúan elevando el umbral del dolor por depresión de la corteza cerebral, del hipotálamo y de los centros medulares.

Analgésicos no narcóticos.- La aspirina y la popular combinación de aspirina, fenacetina y cafeína, conocida como APC son muy eficaces para analgesia bucal. Su acción analgésica se debe a un bloqueo periférico. Existe también un efecto central al nivel talámico. El propoxifeno, que está disponi-

ble sólo en dosis de 32 y 55 mg. es algo más eficaz que la aspirina cuando se usa en una combinación de 65 mg. con aspirina, fenacetina y cafeína.

Todas estas drogas son eficaces pre y posoperatoriamente para control del dolor. Se ven potenciadas por sedantes particularmente barbitúricos.

Dosificación básica para adulto de varios analgésicos comunes.

Droga	Vía de administración	Frecuencia diaria.	Dosis para adulto.
Morfina SO ₄	Intramuscular	4-6	10.0 mg.
	bucal	4-6	15.0 mg.
Meperidina	Intramuscular	4-6	50-100 mg.
HCl	bucal	4-6	50-100 mg.
Codeína	bucal	6-8	5-10.0 mg.
PO ₄			
A.P.C	bucal	4-6	1-2 tabletas
Dextropropoxifeno HCl	bucal	4-6	32-65 mg
Aspirina	bucal	6-8	300-600. mg.

La dosificación para niños se calcula por la regla de Augsberger ($0.7 \times$ peso en libras = porcentaje de la dosis para adultos).

Otros analgésicos de interés.- El óxido nitroso y la analgesia relativa de oxígeno gozan actualmente de nueva popularidad. Si se administra concentraciones de entre 40 y 80 por 100, el óxido nitroso proporciona analgesia y euforia. Se cree que producen anestesia general tan sólo en presencia de anoxia y por esta razón no se recomienda su uso. Se han obtenido experiencias muy satisfactorias con analgesia de óxido nitroso para niños pacientes. Pero se necesita entrenamiento especial para aprender el uso adecuado de este procedimiento. Everett y Allen (1971) a informado recientemente que las mezclas de óxido nitroso y oxígeno producen un poco o ningún efecto en la función cardiopulmonar a niveles analgésicos.

Everett y Allen (1970, 1971 b) han obtenido analgesia satisfactoria en --

adultos con combinaciones de pentobarbital, meperidina y escopolamina con anestesia local. No se utilizan mucho la analgesia intravenosa cuando se trata a niños normales.

ANALGESICOS NARCOTICOS.

Los opiáceos y opioides se califican de analgésicos narcóticos y se emplean principalmente para aliviar el dolor, pero su uso entraña el riesgo de crear dependencia física y a veces psíquica. No contamos todavía con agentes eficaces contra el dolor intenso que estén enteramente libres de este riesgo.

El término opioide designa todo fármaco natural o sintético, no procedente del opio, cuya acción farmacológica es similar a la de la morfina.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

La morfina y sus sucedáneos producen sus principales efectos en el sistema nervioso central (SNC) y en el intestino.

En el SNC en el ser humano produce analgesia, somnolencia, cambio del estado de ánimo y obnubilación mental.

Estos efectos ocurren al administrar dosis pequeñas a moderadas de morfina (5 a 10 mg.) a sujetos con dolor, molestias, preocupación, tensión u otras manifestaciones desagradables, quienes sufren dolor informan que ha desaparecido por completo, que es menos intenso o que les molesta en menor medida. La somnolencia es frecuente en voluntarios y en sujetos con dolor clínico. Las extremidades se sienten pesadas y el cuerpo caliente, la cara y especialmente la nariz pueden presentar prurito y la boca se torna seca. Además de alivio de la molestia, algunos pacientes experimentan euforia. Si la situación externa es favorable, puede sobrevenir el sueño.

Cuando se administran las mismas dosis a un individuo supuestamente normal y sin dolor, la experiencia no siempre es agradable; a veces en vez de euforia hay disforia, que consiste en ansiedad o temor leves, a menudo náuseas y a veces vómitos. La morfina también produce obnubilación mental caracterizada por somnolencia e incapacidad de concentración, dificultad en los procesos mentales, apatía, disminución de la actividad física y de la agudeza visual y letar-

go. En voluntarios que habían sido narcómanos, la obnubilación mental es menos destacada que en sujetos normales y la euforia es más intensa.

Conforme aumenta la dosis, los efectos subjetivos se hacen más fuertes, -- aumenta la somnolencia, que se convierte en sueño profundo. En los individuos que experimentan euforia, se acentúa el efecto eufórico; en los pacientes con dolor intenso que no se alivian con las dosis más pequeñas de morfina, -- suelen aliviarse con dosis mayores (15 a 20 Mg.) también aumentan la frecuencia de náuseas y vómitos y se acentúa la depresión respiratoria, que es el -- objeto tóxico principal de la morfina y sus afines; pero aún las grandes dosis no son anticonvulsivas, no entorpecen el habla ni producen incoordinación motora importante.

Analgesia.— El alivio del dolor por la morfina y sus sucedaneos es relativamente selectivo, pues no se embotan otras modalidades sensoriales (tacto, vibración, visión, audición, etc.). En realidad con dosis terapéuticas de morfina el estímulo doloroso mismo puede reconocerse pero quizá no se perciba como doloroso. Así pues, el paciente dice que el dolor aún existe, pero que él se siente mejor y más a gusto.

El dolor sordo continuo cede mejor que el agudo e intermitente, pero con dosis suficiente de morfina es posible aliviar aún el dolor intenso que acompaña al cólico renal o biliar. Si bien hay algunos tipos de dolor que no se alivian convenientemente por dosis tóxicas de morfina, lo más importante es que la mayoría de los tipos de dolor responden más o menos en el mismo grado.

Los analgésicos narcóticos pueden dividirse en 5 categorías:

1.- ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO.

Morfina

Codeína.

2.- DERIVADOS SINTÉTICOS DE LOS OPIACEOS.

Dihidromorfina (dilaudid)

Heroína

Metildihidromorfina (metopon)

Hidrocodona (hycodan)

3.- MEDICAMENTOS SINTETICOS SIMILARES A LOS OPIACEOS.

Fenazocina (prinadol)
 Meperidina (demerol)
 Alfaprodina (nisentil)
 Anileridina (leritine)
 Pininodina (alvodina)
 Difenoxilato (conatropina como Lometil)
 Metadona (dolophine)
 Levorfanol (levo-dromoran)

4.- MEDICAMENTOS SINTETICOS DE TIPO OPIO CON POCA POTENCIA Y POCA TENDENCIA A LA TOXICOMANIA.

Propoxifeno (darvon)
 Etoheptacina (zactane)
 Pentozocina (talwin)

5.- ANTAGONISTAS DE NARCOTICOS.

Nalorgina (nalline)
 Levalorfán (lorfán)
 Clorhidrato de naloxona (narcán)

Propiedades benéficas e indeseables de la Morfina como analgésico.

Propiedades benéficas.	Propiedades indeseables.
Analgésico eficaz Alivia la ansiedad Alivia la Euforia Produce Sedación.	Sedación Euforia Torpor Mental Vértigos Disforia Náuseas y Vómitos Depresión respiratoria Supresión del reflejo de la tos. Dependencia Física Tolerancia Espasmógeno Estreñimiento Poca potencia bucal.

Analgésicos tipo narcótico de uso común por vía bucal para dolor
leve a moderado comparado con la aspirina (650 Mg.)

NOMBRE	DOSIS (Mg.)	MAXIMO (HORAS)	DURACION (HORAS)	COMENTARIOS	PRECAUCIONES.
CODEINA	32-65	1 1/2-2	4-6	Morfina "débil", suele utilizarse combinada con analgésicos no narcóticos.	Deterioro de la ventilación asma -- bronquial, aumento de la presión intracraneal.
OXICODONA	2.5	1	3-4	Disponible sólo en combinación con aspirina.	Igual que la codefna.
MEPERIDINA	50	1-1 1/2	4-5	Se biotransforma en normeperidina, un metabolito tóxico.	La normeperidina se acumula con las dosis repetidas causando excitación del sistema nervioso central no debe administrarse a pacientes con deterioro de la función renal.
PENTAZINA	30	Igual que la Codefna			Puede causar efectos psicotomiméticos y precipitar el síndrome por supresión en narcómanos.
PROPOXIGENO CLORHIDRATO	65-130	Igual que la Codefna		Narcótico "débil", suele utilizarse combinado con analgésicos no narcóticos.	El propoxifeno y su metabolito se acumulan con las dosis, repetidas la sobredosis se complican por convulsiones.
PROPOXIFENO, NAPSILATO.	100-200	Igual que la Codefna.			

NOMBRE	VIA.	DOSIS (Mg)	MAXIMO (HRS)	DURACION (HRS)	COMENTARIOS	PRECAUCIONES.
MORFINA	IM V.O	10 60	1/2-1 1 1/2-2	4-6 4-7	Estandar de comparación para analgésicos tipo narcótico.	Deterioro de la ventilación, asma bronquial, aumento de la presión intracraneal, insuficiencia hepática.
MEPERIDINA	IM V.O	75 300	1/2-1 1-2	4-5 4-6	Acción ligeramente más corta, potencia bucal moderada abajo.	No utilizarse en pacientes con deterioros de la función renal o -- que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa.
METADONA	IM V.O	10 20	= que la morfina IM = que la morfina V.O		Buena potencia bucal, semidesintegración prolongada en plasma.	= que la morfina puede acumularse con las dosis repetidas causando sedación excesiva.
LEVORFANOL	IM V.O	2 4	= que la morfina IM = que la morfina V.O		= que la Metadona	= que la Metadona
OXICODONA	V.O	30	1 1/2-2	4-6	Disponible sólo en combinación con el acetaminofén ó la aspirina, lo que limita el aumento gradual de las dosis.	= que la morfina
HEROINA	IM V.O	5 60	1/2-1 = que la morfina	4-5	Acción ligeramente más corta, se transforma a metabolitos activos.	= que la morfina
HIDROMORFONA	IM V.O	1.5 7.5	= que la heroína IM = que la morfina V.O		= que la heroína = que la morfina	= que la morfina = que la morfina
OXIMORFONA	IM V.O	1 6	= que la morfina IM = que la morfina V.O			

NOMBRE	VIA	DOSIS (Mg.)	MAXIMO (HRS)	DURACION (HRS)	COMENTARIOS	PRECAUCIONES
PENTAZOCINA	IM V.O	60 180	= que la morfina IM = que la morfina V.O		Menos propensión al abuso que la morfina.	No se utiliza en infarto al miocardio.
NALBUFINA	IM	16	= que la morfina IM		= que la pentazocina	La frecuencia de efectos psicoto-miméticos es menor que con la pen-tazocina.
BUTORFANOL	IM	2	= que la morfina IM		= que la nalbufina	= que la pentazocina.
BUPRENORFINA	IM S.L	0.4 0.8	= que la morfina IM 2-3		Menor propensión al abuso que la morfina aún no hay en E.E.U.U.	Puede precipitar el síndrome por-supresión, en narcomanos.

B) ANESTESICOS.

Anestesia: General y Local.

Anestesia General:

En niños con antecedentes de intervenciones quirúrgicas, médicas u odontológicas, que han dejado un mal impacto emocional, en algunos impedidos (paralíticos cerebrales, débiles mentales, etc.) en todos aquellos casos en los que no es posible una comunicación positiva ni el logro de la cooperación necesaria y la intervención odontológica se impone, o cuando por la magnitud del proceso -- infeccioso pensamos que en la anestesia local no dará buen resultado, recurrimos al tratamiento bajo anestesia general.

Este procedimiento tiene un lugar en la odontología pediátrica. No como "fácil" solución de rutina porque el niño presenta alguna actitud negativa o de retraso, sino en casos bien seleccionados.

"Esta es una técnica magnífica si se usa correctamente, en manos adecuadas y en la situación adecuada. Con demasiada frecuencia, el uso indiscriminado de la anestesia general se convierte en una muleta en manos de muchos profesionales quienes fallan en cumplir su obligación en el manejo del paciente utilizando esta técnica cuando no está indicada".

La administración de la anestesia general corresponde al médico especializado y debe realizarse en un ambiente que ofrezca las máximas seguridades. No admitimos la doble función simultánea de anestesista y operador. "El dentista -- que debe actuar únicamente como tal, dejando en manos de un médico legalmente habilitado y moralmente respaldado el manejo con fines anestésicos de poderosos fármacos que alteran profundamente la fisiología humana" 1 2. y no es excusa "el procedimiento breve", la simple extracción". Los riesgos anestésicos son los mismos, al margen del tiempo que dure el procedimiento.

Será bueno que el odontólogo conozca las propiedades fundamentales de los agentes anestésicos en uso (ciclo propano, halothane, etc.), las características de sus acciones, la forma en que se realiza la anestesia, los detalles del pre y posoperatorio, el manejo de las posibles emergencias, para actuar mejor en el equipo profesional y no entorpecer su acción. Este conocimiento -----

----- es fundamental para encarar el problema con el niño y sus padres en la forma más positiva. Existe, sin duda, un "trauma anestésico" que debemos esforzarnos por suprimir o disminuir al máximo. Tanto como pretendemos suprimir el trauma quirúrgico.

Hemos encontrado en nuestra práctica bastante resistencia en los padres a este tipo de tratamiento. "Por lo que dicen", porque sé de un caso... --- "Porque acompañé a mi cuñada... " "Porque me dieron a mí y tengo un mal recuerdo...". En realidad, ocurre que "Cualquier pérdida de conciencia... puede representar una salida de la vida, esto es, la muerte.

Decidida la intervención con anestesia general, explicadas con claridad y seguridad las razones que la justifican (es importante el íntimo sentir - del odontólogo frente al problema y no las racionalizaciones) ponemos en contacto al niño y sus padres con el anestesiólogo. En esa sesión se realizará el examen clínico que permitirá evaluar al niño como riesgo anestésico y -- confirmar si no existen contraindicaciones para la anestesia. Todas las dudas y reservas de los padres, serán aclaradas con esta entrevista con el anestesiólogo y entonces ellos y el niño sabrán que " no se trata de una máquina a cuyas manos se entrega, sino de un cálido ser humano capaz de simpatía".

Se explicará al niño qué es la anestesia general, cómo se hace (el odontólogo ya habrá adelantado para que) poniéndole en contacto activo con el medio y los aparatos (" inflar el globo") reasegurándose que se trata de un dormir transitorio del que despertará con su problema resuelto. " Un niño -- que va a recibir una anestésico y a quien se le dice que se le va a dormirte siempre, lo demuestre o no, que algo terrible le sucederá mientras está dormido". De modo que debe informarse en los términos adecuados qué-- se le va a hacer durante la anestesia. No obstante, hay niños cuyos conflictos son de tal magnitud que no ceden con explicaciones. Esa situación puede ser tan intensa que hasta la anestesia general resulte psicológicamente --- traumática sin una previa psicoterapia breve.

Aceptado el tratamiento, el médico decidirá la premedicación que considere oportuna y dará las indicaciones preoperatorias pertinentes, no omitiendo los consejos sobre la preparación psicológica del niño. " Cuanto mejor la preparación en el hogar menor la incidencia de cambios en la perso-

alidad".

Tal vez la parte más importante de todo el procedimiento sea la inducción. Eckenhoff ha comprobado que " con inducciones insatisfactorias (llanto, forcejeo, vómitos y obstrucción precoz) la probabilidad de un cambio indeseable en la personalidad era mayor en los niños pequeños que si la inducción era suave". Muy importante es investigar sobre los sentimientos del niño y su estado emocional en el periodo que corresponde a la intervención.

Estamos con Menninger en que "por cierto, no hay en la práctica de la medicina nada tan bárbaro y tan cargado de peligro psicológico como la costumbre prevaleciente de llevar a un niño a una extraña habitación blanca, rodearle de extraños vestidos de blanco, exhibiendo raros atavíos y relucientes cuchillos y que en el momento máximo de su consternación presionan sobre su cara una máscara con éter diciéndole que respire profundamente. La ansiedad estimulada por semejantes horrores probablemente nunca se supera en el resto de la vida del niño. También la forma en que el cirujano propone la intervención a los niños y las razones que da para ello revelan con frecuencia sus propios motivos neuróticos.

En nuestra práctica, el niño entra con sus padres al consultorio donde se efectuará la intervención. El anestesiólogo repite la explicación de la sesión anterior, hace participar a los padres en un " ensayo general" y procede luego a la inducción. Cuando el niño comienza a perder conciencia, los padres abandonan el consultorio al que volverán cuando se inicie el despertar para que el niño les encuentre a su lado.

El anestesiólogo controla el posoperatorio inmediato y estará en contacto con el paciente y sus padres durante el día, telefónica o personalmente, lo mismo que el odontólogo. El niño es citado al consultorio dental a los pocos días para iniciar su nuevo contacto con la odontología. Es importante registrar las reacciones del niño en los distintos planos (familiar, escolar de la alimentación lúdico, etc.), durante el día de la intervención y los siguientes para comprobar como ha vivido esa experiencia y la forma en que han reaccionado sus sentimientos.

Dedicaremos algunos comentarios al cloruro de etilo. Frente a los entusiastas odontólogos defensores del cloruro de etilo como anestésico general-

en niños, tenemos a distinguidos anestesiólogos que lo prescriben.

Adriani y Bush, dicen: "Aunque la mayoría de los médicos que dedican la mayor parte de su tiempo a administrar anestésicos ya no usan el cloruro de etilo por inhalación, sorprende notar con cuanta frecuencia es empleado por prácticos que administran sólo ocasionalmente un anestésico. O sea, que los anestesiólogos con un conocimiento profundo de la fisiología circulatoria y respiratoria del anestesiado, de las propiedades de las drogas y sabiendo - como tratar las posibles emergencias, han dejado de usarlo. Muchísimos odontólogos cuyo trabajo específico no es, y por eso sin la capacitación básica adecuada y sin los recursos de seguridad necesarios (en la inmensa mayoría de los consultorios privados y en muchísimos servicios donde se aplica el cloruro de etilo no hay tubos de oxígeno) siguen usándolo... (i Y es --- cuan pocos de quienes usan la droga conocen sus peligros... Los casos fatales, aún después de administraciones breves, no son infrecuentes. Ocurren, - en general en forma abrupta y sin advertencia (i se caracterizan por colapso repentino, desapareciendo la acción cardíaca antes que la respiratoria".

Goodman y Gilman, nos dice las ventajas de su potencia y rapidez de acción son contrabalanceadas por sus desventajas y peligros, dicen: "el cloruro de etilo es un hidrocarburo que contiene halógeno con la potencialidad de dañar el hígado y perturbar el ritmo cardíaco. La inducción y el recobro son tan rápidos que el experto (las bastardillas son nuestras) encuentra a menudo difícil mantener una profundidad pareja de anestesia. La relajación muscular es incompleta en los planos seguros de anestesia y se produce espasmo muscular en caso de anoxia. Aunque es menos tóxico que el cloroformo, puede producirse fibrilación ventricular y paro cardíaco repentino."

Sadove dice: " es extremadamente peligroso desde el punto de vista de la toxicidad cardíaca y debe de usarse sólo cuando de dispone de medios para la respiración artificial y la resucitación adecuada. Este agente es tóxico".

Holland dice: la mayoría de los anestesistas está de acuerdo en que el cloruro de etilo como agente general tiene un margen de seguridad demasiado estrecho y no lo recomiendan para uso en el consultorio. Es un fuerte depresor circulatorio.

Elder y Milani dicen: " con respecto al cloruro de tilo, debemos comentar cómo sorprende ver que hay todavía quienes preconizan su empleo en odontología, y sobre todo en niños, como agente de elección... Su mayor incidencia es la provocación de náuseas y vómitos, así como la mayor frecuencia de espasmos laríngeos.."

Dripps, Ecknhoff y Vandam dicen. "Este potente hidrocarburo halogenado - es considerado por muchos como muy peligroso para usarlo en anestesia por -- inhalación. Puede producirse hipotensión, presumiblemente por depresión miocárdica, con devastadora velocidad; se han encontrado serias arritmias cardiacas."

Archer dice: "La dosis anestésica se aproxima a la dosis tóxica. Debido a lo expresado y al hecho que su acción es tan rápida, resulta difícil, aún para el anestesista expeditado mentener un plano parejo de anestesia con este anestésico."

Monheim Dice. "Deprime el miocardio y disminuye la potencia cardíaca. -- Pueden ocurrir arritmias cardíacas y fibrilación ventricular. La falla circulatoria puede ocurrir antes del cese de la respiración. Puede ocurrir espasmo del buccinador y el masetero.

El arte de la anestesia se olvida por completo con demasiada frecuencia en esta era de producción en masa... Es imperativo que cada paciente sea encarado como un individuo, teniendo siempre en mente que es muy probable que éste sea su único contacto con la anestesia."

Si se considera "anestesia general" aplicar a un niño más o menos resistente, sin examen clínico previo responsable, sin la preparación integral -- ineludible, en ambiente inadecuado, algunas gasas perfumadas tapándole la boca, obstruirle la nariz y enviar un chorro de cloruro de etilo, sin noción -- de dosis alguna; verle en opistótonos, o gritar y patear " dormido", ponerse subcianótico o cianótico y despertar angustiado buscando desesperadamente - aire; si ese cuadro, tan común como el cloruro de etilo (para una "simple extracción" o para abrir una cámara pulpar) se considera anestesia general, -- nos apresuramos a desecharlo terminantemente para nuestros pacientes.

El respeto a la personalidad del niño, la responsabilidad de cada profe-

sional, su filosofía del ejercicio, la valoración de su paciente y la propia valoración decidirán su conducta.

INDICACIONES PARA LA ANESTESIA GENERAL.

La utilización de un anestésico general como auxiliar de una atención --odontológica completa para los siguientes grupos de niños ha sido aconsejada por Wilhelmy y por Album.

1.- Niños con retardo mental al punto de que el odontólogo no puede comunicar la necesidad de atención odontológica.

2.- Niños en quienes no se pueden lograr un control adecuado de la conducta por los procedimientos habituales a tal efecto, complementados con premedicación, anestésicos locales y un grado aceptable de restricción.

3.- Pacientes con alergia conocida a los anestésicos locales.

4.- Pacientes hemofílicos, en quienes el uso de un anestésico puede provocar una hemorragia interna.

5.- Niños con movimientos involuntarios.

6.- Niños con trastornos generales y anomalías congénitas que imponen-- el uso de un anestésico general.

No importa quien sea el anestesiólogo ni el agente anestésico: existe un peligro real. Ningún paciente, niño o adulto, debe ser expuesto a ese riesgo sin causa suficiente. Antes que un paciente sea sometido a un anestésico general, hay que considerar los siguientes cinco puntos señalados por Marcy.

1.- El paciente. ¿ Hay una disminución o un problema psicológico o de --conducta de magnitud tal que impida al niño cooperar en el consultorio dental?.

2.- El procedimiento. ¿ El trabajo por realizar es de magnitud tal para-- que el niño no pueda o no quiera cooperar?.

3.- El lugar. ¿ Si se ha elegido la anestesia general, se cuenta con un equipo satisfactorio?. ¿Existen medicamentos para emergencias, medios de resucitación y comodidades adecuadas para la recuperación postanestésica?.

4.- El personal. ¿ Está el anestesista experimentado en el tratamiento-- de niños y familiarizado con las peculiaridades pediátricas.

5.- La preparación. ¿ Ha sido el niño emocionalmente preparado por los pa dres y por él odontólogo para la anestesia general?. ¿Han sido completadas - una historia, una revisión física y una investigación de laboratorio ade-- cuadas?.

ANESTESIA LOCAL.

Hay acuerdo general en que uno de los aspectos más importantes en la ---- orientación de la conducta del niño es la eliminación del dolor. Si el niño-- siente dolor durante nuestros procedimientos operatorios, su futuro como pa-- ciente dental será dañado. Por lo tanto, es importante en cada visita que el malestar quede reducido al mínimo y evitar toda situación real de dolor.

Como suele haber malestar o dolor asociado al procedimiento, está indica-- do un anestésico local siempre que se realice operatoria dental en dientes-- permanentes y, casi sin excepción, lo mismo es válido para la preparación ca-- vitaria en el diente temporal. La labor odontológica puede llevarse a cabo - más eficazmente si el niño está cómodo y libre de dolor. Aún para el niño pe-- queño tratado en el consultorio dental, normalmente no existen contraindica-- ciones para el uso de un anestésico local.

Los anestésicos tópicos mejorados reducen muchísimo el ligero malestar de la inserción de la aguja antes de la inyección del anestésico local. Algunos anestésicos tópicos presentan desventajas porque tienen un gusto desagrada-- ble para el niño.

El clorhidrato de diclonina al 0,5% ha sido utilizado con éxito como anes-- tésico tópico y antiséptico preinyección para niños. Su gusto es agradable,-- su acción es rápida y no causará irritación ni desprendimiento de los teji-- dos. En los últimos años, en muchos consultorios se ha convertido en rutina-- el empleo de un unguento anestésico. Antes de la aplicación de la mucosa, en

en el lugar donde se pretende insertar la aguja, se seca y con aplicador de algodón se coloca una pequeña cantidad del anestésico tópico. La anestesia tópica se logra en un minuto.

El niño debe siempre estar preparado para la inyección, con una indicación de que el diente va a ser puesto a dormir para que la caries pueda ser quitada sin ninguna molestia para él. El anestésico debe ser calentado antes de inyectarlo, se supone que la solución calentada es más cómoda para el niño existiendo menor traumatismo de los tejidos y menor dolor después de la inyección y que el anestésico parece causar efecto más rápidamente.

Muchos odontólogos recomiendan aspiración previa a la inyección de la solución anestésica aunque la aspiración no siempre es posible, a menos que se emplee una aguja de gran calibre. En general se está de acuerdo en que la aspiración por rutina es conveniente antes de inyectar. Los requisitos principales para la técnica de la anestesia local adecuada incluyen lo siguiente:

- 1.- Una buena historia clínica, para asegurarse de que el niño puede físicamente resistir el procedimiento de la anestesia local.
- 2.- El conocimiento de tipo de anestesia necesario para efectuar la operación específica.
- 3.- El tipo de inyección necesaria para alcanzar el objetivo de la anestesia.
- 4.- Agujas bien afiladas y estériles.
- 5.- Una técnica que disminuya el miedo del niño y lo haga accesible a los tratamientos futuros.

Se elige la anestesia menos tóxica, más profunda y de duración más corta para el tratamiento que se aplicará a cada caso en particular. Si la duración del efecto anestésico es prolongada pueden ocurrir efectos indeseables, tales como morder el labio.

Para la mayoría de las inyecciones en los pacientes niños, se recomiendan agujas cortas y desechables, las ventajas que ofrecen como la infección; su punta de un filo mayor disminuye la sensación desagradable del pinchazo.

NERVIOS Y ARCADAS INERVADAS.

Nervios inferior dentario	Los dientes mandibulares hacia la línea media.- Con frecuencia, el incisivo central y los tejidos blandos de los labios son inervados por fibras del nervio opuesto alveolar inferior.
Nervio lingual	Rodea los tejidos linguales blandos hacia la línea media y los dos tercios anteriores de la lengua.
Nervio largo bucal	La mucosa del carrillo, rodea los tejidos blandos de los dientes posteriores y la porción del lugar labial de los tejidos blandos del canino.
Nervio dentario	Molares temporales y primeros permanentes superiores, rodea también los tejidos blandos.
(Cigomático) posterosuperior Nervio dentario Medio superior	La parte mesiobucal del primer molar permanente molares temporales y premolares rodea los tejidos bucales blandos de esos dientes como las partes labiales que rodean los tejidos blandos de los caninos. Con frecuencia este nervio alveolar postero superior es el que suple estas estructuras.
Anterosuperior nervio dentario Anterior Nervio palatino.	Incisivos y caninos, rodea los tejidos blandos labiales. Rodea los tejidos de los molares temporales, permanentes y premolares y la porción palatina que rodea los tejidos blandos del canino.
Nasopalatino Nervio.	Rodea los tejidos blandos de los incisivos y la porción palatina que rodea los tejidos blandos del canino. Contribuye a la inervación de los incisivos centrales y laterales.

Anestésicos Locales Comunes.

DURACION		
Corta 1/2 1 hora	Primacaína Doucaína	Nesacaína Monocaína
Media 1-2 1/2 horas	Meticaína Unacaína Pontocaína	Primacaína Doucaína Dinacaína
Citanest		
Larga 2 1/2 horas y más	Kincaína Xilocaína	Carbocaína Ravocaína
POTENCIA COMPARADA CON LA XILOCAINA		
Menor	Procaína Monocaína	Oracaína
Igual	Meticaína Kincaína Nesacaína Citanest	Dinacaína Carbocaína Uracaina Primacaína
Mucho mayor	Ravocaína	Pontocaína

COMPLICACIONES DE LA ANESTESIA LOCAL.

Hay que advertir a los padres de los niños que recibieron un anestésico local que el tejido blando de la zona puede carecer de sensaciones por una hora o más. El niño deberá ser observado atentamente para que no se muerda los tejidos inadvertida o intencionalmente. Los niños que fueron anestesiados en su nervio dentario inferior pueden morderse el labio, la lengua o la cara interna de los carrillos. Con no poca frecuencia un padre llamará al odontólogo una hora o dos después de la sesión para decirle que observó una lesión de la mucosa bucal dudar si el accidente no se produjo durante el trabajo. Con toda probabilidad, el niño se mordió la zona y el cuadro resultante a las 24 horas será una zona ulcerada, denominada a menudo "ulcera traumática". Son raras las complicaciones de lesiones producidas así por el mismo paciente. Sin embargo, el niño debe ser -- visto a las 24 horas y se indicarán colutorios con solución fisiológica para -- mantener limpia la zona.

C) TRANQUILIZANTES O ATARAXICOS.

Agentes Farmacológicos que modifican la ansiedad y el miedo.

SEDANTES E HIPNOSIS.- Existen varias drogas que producen efectos sedantes. El término hipnótico se da sólo a drogas sedantes que favorecen el sueño natural. Los barbitúricos, junto con el hidrato de cloral, el paraldehído y drogas relacionadas, así como los derivados de los glutamíridos y otra media docena - de drogas no descritas constituyen la masa de las drogas hipnóticas.

Los barbitúricos y el hidrato de cloral comúnmente se usan para sedación - de niños pacientes dentales. Inducen un sueño tranquilo del cual se despierta-fácilmente a los niños. Algunas veces, se despiertan algo excitados. Según Jones (1969), esta reacción paradójica a los barbitúricos, que es así como se de nomina a esta excitación, ocurren en aproximadamente 3 por 100 de los pacien--tes a quienes se les dió 80 Mg. de secobarbital antes del tratamiento dental.

El fenobarbital (luminal), el amobarbital (Amytal), pentobarbital sódico- (Nembutal sódico) el secobarbital (Seconal) y el tiopental sódico (Pentotal sódico) son los que se usan más comúnmente. Los barbitúricos tienen muchos u--sos y pocos efectos secundarios, que generalmente se producen con altas dosis- (Krantz y Carr, 1969). Comúnmente se usan para preparar niños poco manejables para exámenes de pediatría. Los barbitúricos tienen un amplio margen de seguridad, por lo que son excelentes para sedar a pacientes ambulatorios, puesto que la dosis no hipnótica es de tres a seis veces mayor que la dosis sedante. Generalmente los barbitúricos de acción corta, como secobarbital, pentobarbital- y amobarbital, son los preferidos, aunque también es común el fenobarbital. Es tas drogas tienen la ventaja adicional de ser muy baratas. Son moderadamente--adictivas.

El hidrato de cloral, al igual que los barbitúricos es una droga que tiene amplio margen de seguridad . Se usa más a menudo en dosis hipnótica de menos- de 1.0 g. para niños de edad preescolar. Produce menos efecto en dosis seguras para niños mayores que necesitan sedación para tratamiento dental. Tiene sabor desagradable. No está indicada para los pacientes que sufren del corazón.

Drogas tranquilizantes.- Como existe algo de discusión sobre la terminolo- gía de las palabras "tranquilizante" y "psicoléptico, aquí las usamos en el --

mismo sentido. Refiriéndonos a drogas que producen un efecto especial antipsicótico, llamadas fenotiacinas, incluye tres de los tranquilizantes que han sido usados con éxito en los niños pacientes dentales: Son la clorpromacina, la proclorperacina y la promacina, clorpromacina, clorhidrato, USP (thorazine -- hydrochloride).

Dosis y Vías.- 2 Mg/Kg./24 hrs.
60 mg/m²/24 hrs.

Dividase en 4-6 dosis (V.O)

PRESENTACION: Tabletas de 10,25,50,100y 200 mg.
Jarabe (Conservar en frasco obscuro) 10 mg./s cm.3
Concentrado oral: 30 mg/ cm.3
Supositorios: 25 y 100 mg. 3 a 4 veces al día.

Procloroperacina, edisilato o maleato; USP (compazine)

Nota: no se recomienda su empleo en niños con menos de 10 kg. de peso.

Dosis y Vías.- 0.4 mg/kg/24 hrs.
10 mg/ m²/24 hrs.

Dividase en 3 ó 4 dosis (V.O ó V.R), dosis (IM), 1/2 de dosis - oral.

PRESENTACION.- Tabletas: 5, 10 y 25 mg.
Jarabe: 5 mg/5 cm.3.
Supositorios: 2.5, 5 y 25 mg.
Ampollas: 5 mg. /cm.3
Concentrado: 10 mg/cm.3

Promacina, clorhidrato, N.F (Sparine)

Dosis, Vías y 25 a 50 mg.c/4 a 6 hrs (V.) tabletas

Presentación 5 a 10 mg./c 4 a 6 hrs (V.) Jarabe

25 a 50 mg. c/4 a 6 hrs. (IM) ampollas:

La prometacina, se relaciona con las fenoteacinas, pero generalmente está clasificada como un antihistamínico en vez de como un tranquilizante. Otro -- grupo de tranquilizantes, denominado grupo menor, contiene fenotiacinas y ---

otras drogas. Dos de los tranquilizantes menores también se usan a menudo en la profesión dental. Son los derivados de los difenilmetanos, la hidroxicina, y una benzodiazepina, el diazepam.

La distinción entre tranquilizantes mayores y menores radica en su capacidad para reducir las manifestaciones mayores o menores de ansiedad y tensión.

Las drogas que han sido usadas más frecuentemente para sedación dental -- son la benzodiazepina, Valium ; diazepam (Valium).

Dosis y Vfas.- 0.12-0.8 mg/kg./24 hrs.

3.5-24 mg/m²/ 24 hrs.

Repartir en 364 dosis (V.0)

0.04-0.2 mg/kg.

1.2-6 mg./m².

Dosis (IM)único profundos y lentamente

o (I.V) lentamente

Puede repetirse al cabo de 1 a 4 hrs.

(no dar más de 18 mg /m² en un período de 8 hrs.)

PRESENTACION. Tabletas (con ranura) : 2.5 y 10 mg.

ampollas: 2, 5 y 10 mg/cm.3.

Las fenotiacinas, thorazine, compazine y mellaril de las cuales ya fueron descritas dosis vfas y presentación de el thorazine o (cloropromacina), el compazine o (proclonoperacina) y describiremos el Mellaril.

Mellaril.- (clorhidrato de tioridacina U.S.P)

Dosis y Vfas.- 100-600 (V.0)

50-800 (V.0)

PRESENTACION: Tabletas de 10, 25, 50, 100, 150, y 200 mg.

Cápsulas 30 mg/ml.

El derivado de propano, Equanil.

Equanil (Meprobamato, NF)

Dosis y Vfas.- 25 mg/kg./24/hrs.

0.7 g/m²/24 hrs.

Dividase en 2 ó 3 dosis/24 hrs. (V.0)

PRESENTACION: Tabletas 200 y 400 mg

Cápsula de acción prolongada: 200 y 400 mg.

Suspensión: 200 mg/5 Cm.3.

y los difenilmetanos, Atarax y Vistaril, (hidroxicina); descritos posteriormente.

Se han demostrado, en estudios controlados, que todas estas drogas producen efectos beneficiosos en los pacientes dentales. Todas son eficaces, todas son tranquilizantes menores, excepto las tres fenotiacinas, Toracine, Meclizil y Compacine.

Los tranquilizantes, sedantes, analgésicos y a veces otras drogas se usan en combinaciones que tratan de proporcionar medicación equilibrada, con alguna droga presente para afectar a la percepción del dolor por el paciente sus reacciones al miedo e incluso para reducir la salivación y promover la euforia.

Existe una enorme variedad de técnicas, agentes, drogas y criterios sobre el tratamiento del dolor y la sedación en los niños. El dentista que quiere hacer buen uso de la información se ve asediado por el problema de tratar de decidir por dónde se va a empezar. El mejor enfoque sería empezando sólo una droga para 40 ó 50 pacientes. De esta manera puede dominarse la variabilidad de dosificación y respuesta del paciente.

Atarácicos.

Los medicamentos atarácicos han demostrado ser muy eficaces en la reducción de la ansiedad y la tensión, sin poner al paciente en estado de sedación o hipnótico. Se desconoce el modo exacto de acción de los medicamentos atarácicos, pero es probable que actúen directamente sobre el sistema nervioso autónomo por alteración del equilibrio de los mecanismos simpático y parasimpático. Aunque están indicados para el paciente nervioso y aprensivo, en cambio no son recomendables para el niño problema y realmente desafiante.

El clorhidrato de hidroxizina (Atarax) es un medicamento que producirá un efecto calmante en un tiempo apreciablemente breve, sin depresión aparente de las funciones normales del sistema nervioso. La duración de la acción

de este medicamento es de una a dos horas. La hidroxizina se presenta en forma de tabletas, 10 mg; tabletas anaranjadas, 25 Mg; tabletas verdes, 50 Mg; - tabletas amarillas, 100 Mg; tabletas rojas; jarabe (una cucharadita de té, 10 Mg; y como solución parenteral, disponible en ampolletas de 25 Mg./ Ml. y 50-Mg/Ml. La hidroxizina es un medicamento seguro, sin ningún otro efecto secundario aparente que una ligera modorra., aún con las dosis mayores. La dosis-- recomendada es de 0 a 70 Mg. lo que depende de los otros factores antes discu- tidos.

Muchos odontólogos hallaron eficaz la indicación de atarácicos la noche-- la noche anterior a la cita y repetir la dosis 30 a 45 minutos antes de la -- sesión.

El clorhidrato de prometazina (Fenergan), uno de los antihistamínicos más potentes, actúa como potenciador. Puede ser empleado solo o como potenciador-- de los atarácicos o la meperidina. La dosis recomendada para la prometazina-- cuando se emplea sola es de 12.5 a 25 Mg. No obstante, el odontólogo debe tener conciencia de que el niño suele estar bastante amodorrado con el empleo - de este medicamento. La prometazina se suministra en ampollas de 25 Mg/ml. -- También existe un jarabe en dosis de 6.25 Mg. por 5 Ml.

D) ANTIMICROBIANOS.

Las dos indicaciones para el uso de agentes antimicrobianos en odontología son el control y eliminación de infecciones de la cavidad bucal y profilaxia - para evitar complicaciones después de intervenciones quirúrgicas.

Al complementar el juicio quirúrgico con la terapéutica antimicrobiana adecuada, la mayoría de las infecciones de la cavidad bucal pueden controlarse o eliminarse. Hoy día, es raro que alguien muera de infección odontogénica. Esto se debe al enfoque científico del odontólogo en la prevención; diagnóstico y - tratamiento de infección odontogénica. Los agentes antimicrobianos han jugado un papel importante al ayudar a la profesión dental a controlar los estragos - producidos por infecciones de cavidad bucal y estructuras contiguas.

Es difícil dar consejos claros sobre las indicaciones específicas para someter a un paciente a terapéutica antiinfecciosa, sobre el tiempo que deberá - continuarse el tratamiento, el tipo de medicamento a usarse y la dosis ideal - que deba administrarse. Al evaluar a un paciente con un proceso infeccioso, de be ponderar no solo la prueba clínica con respecto a una enfermedad infecciosa sino también el estado de salud del paciente. Cuando se logra esto, pueden empezar a tomarse las decisiones sobre tipo, dosificación, vía de administración y duración de la quimioterapia.

El operador clínico toma en consideración factores locales y generales. Al evaluar factores locales, debe tomar en consideración características sobresalientes como grado, tipo y localización de la inflamación, presencia o ausencia de fluctuación, presencia o ausencia de flebitis o linfadenitis regional, y si hay o no pérdida de función de la región afectada, por ejemplo, trismo o disfagia. Si un paciente sufrió celulitis extensa en el triángulo submaxilar y afectación del espacio parafaríngeo, se justificaría más el empleo de agentes antimicrobianos que en otro paciente que hubiera sufrido un tracto sinusal crónico con drenaje opuesto a un molar caduco.

Al tratar de juzgar los efectos generales del proceso infeccioso, puede utilizar como guías temperatura, frecuencia del pulso y respiratoria, y otros - signos de toxicidad general que puedan incluir náuseas, vómitos, anorexia, -- deshidratación, letargia, etc. Escalofríos seguidos de fiebre alta, ciertamen-

te harán que sospechemos la presencia de septicemia, afección que requiere terapéutica antimicrobiana intensa.

Las pruebas de laboratorio, incluyendo recuento de leucocitos, cuenta leucocitaria diferencial, velocidad de sedimentación, cultivos sanguíneos, hemoglobina, etc., también pueden ser muy valiosas para ayudar a evaluar un proceso infeccioso. Una cuenta elevada de leucocitos, por ejemplo 18 000, con una diferencia que muestre inclinación hacia la izquierda con predominio de neutrófilos y leucocitos polimorfonucleares inmaduros, indicaría al clínico que la infección ya dejó de estar localizada, y a provocado una reacción general grave. Por otro lado, las infecciones producidas por virus pueden mostrar una cuenta leucocitaria normal o ligeramente inferior, y en examen diferencial de los glóbulos blancos revelará aumento del número de linfocitos y monocitos.

Hemos mencionado en primer lugar la evaluación de los factores que afectan el proceso infeccioso, local y general; sin embargo, como mencionábamos anteriormente, siempre habrá que tomar en consideración la salud general del paciente.

Debemos recalcar un punto. Si ya se ha decidido emplear un agente antiinfeccioso, la dosis del medicamento deberá ser suficientemente terapéutico para ayudar al cuerpo a controlar la infección.

Algunos de los procesos infecciosos en la cavidad bucal que generalmente justifican terapéutica antimicrobiana general son celulitis grave, osteomielitis, infecciones bacterianas de las glándulas salivales, fracturas compuestas, quistes infectados, fistulas bucoentrales infectadas, y estomatitis bacteriana fulminante o pericoronitis con grave reacción general. No deberán emplearse antibióticos profilácticamente para la prevención de una infección local que "podría resultar" si se extrae una pieza. Se pueden evitar las infecciones locales con asepsia y otros principios quirúrgicos, y no por el empleo de agentes antimicrobianos. El uso de un antibiótico potente con el único propósito de evitar una osteitis alveolar (alveolo seco) o una osteomielitis carece de fundamento y no será válido científicamente.

La indicación principal para el empleo profiláctico de los antibióticos es proteger a pacientes que sufren ciertas enfermedades generales, cuando el -

desarrollo de bacteriemia podría resultar en grave morbilidad o incluso la -- muerte.

En especial, los pacientes con cardiopatía reumática, cardiopatía congénita o cardiopatía valvular deberán ser protegidos contra posibles bacteriemias después de intervenciones quirúrgicas dentro de la cavidad bucal. En estos pa-
cientes; la bacteriemia podría llevar a endocarditis bacteriana aguda o --- subaguda. Por razones similares, los pacientes que han sufrido cirugía cardíca para corregir deformaciones congénitas o defectos adquiridos, o los pacien-
tes que han sufrido substitución de vasos mayores con injertos protéticos de-
berán ser protegidos con terapéutica antimicrobiana antes de someterlos a --
cualquier procedimiento de la cavidad bucal que puede producir bacteriemia.

También deberá protegerse con terapéutica antimicrobiana profiláctica al-
diabético no controlado; Sin embargo, el diabético controlado deberá ser tra-
tado como paciente normal.

Los pacientes que reciben terapéutica de cortisona o que sufren insufi-
ciencia adrenal frecuentemente muestran menor resistencia a las infecciones.-
Es generalmente ventajoso proteger a estos individuos con agentes antimicro-
bianos antes de intervenciones quirúrgicas. De manera similar, los pacientes-
que sufren agranulocitosis, independientemente de su causa, deberán tambié-
ser protegidos con agentes antiinfecciosos antes de cirugía intrabucal. Los -
individuos que sufren estados de malglobulina, por ejemplo mielomas múltiples
o hipogamma globulinemia, deberán también ser protegidos con antibióticos pro-
filácticos antes de cualquier procedimiento que pueda producir bacteriemia.

ELECCION DEL AGENTE.

Es el juicio científico, y no las conjeturas, lo que deberá guiar al clí-
nico cuando seleccione un agente antimicrobiano apropiado para tratar infec-
ciones de la cavidad bucal. Cuando se repasan los microorganismos causales, -
se vuelve evidente que la mayoría de las infecciones de la cavidad bucal se -
deben a estreptococos y estafilococos. Es por lo tanto, lógico suponer que el
agente antimicrobiano apropiado sería el que fuera más eficaz contra estos --
cocos grampositivos. Se ha demostrado que la penicilina es el agente más efi-
caz para controlar estos microorganismos; por lo tanto, será el medicamento -
de elección. Si el paciente es alérgico a la penicilina, deberá entonces ele-

girse un medicamento con espectro similar al de esta.

Hablando académicamente sería de gran ayuda poder estudiar todas las infecciones desde un punto de vista microbiológico. Esto podría dar información sobre qué agente antimicrobiano específico sería más apropiado para tratar una infección determinada. Sin embargo, varias razones vuelven este enfoque poco práctico. Es difícil lograr una muestra representativa del microorganismo que causa procesos infecciosos en la cavidad bucal. Una muestra tomada de la cavidad bucal generalmente revelará gran variedad de microorganismos y habría que adivinar cuál es el principal agente infeccioso. En algunas infecciones, el puz se vuelve localizado, y por incisión o drenaje o por aspiración, es posible obtener una muestra representativa. La tinción Gram revelará si el microorganismo es gram positivo o gram negativo. Esta sencilla prueba puede ser extremadamente valiosa como guía para seleccionar un agente con el espectro antimicrobiano deseado. Deberá cultivarse un ejemplar del material purulento aeróbica y anaeróticamente. La mayoría de las infecciones que afectan a la cavidad bucal son aeróbicas; sin embargo, -- para identificar actinomicosis, causa relativamente frecuente de infecciones bucales, se requieren condiciones anaeróbicas para su crecimiento. Como afirmábamos anteriormente, es frecuentemente imposible y poco práctico obtener cultivos de frotis y estudios de sensibilidad en infecciones de la cavidad bucal. Sin embargo, al tratar una infección grave, especialmente si el paciente requiere hospitalización, siempre es importante emplear estas pruebas.

No existe sustituto del juicio clínico, y la información proporcionada por el laboratorio deberá interpretarse sólo como ayuda en el momento de tomar una decisión sobre el tratamiento a seguir.

Al tratar infecciones en la cavidad bucal o alrededor de ella es generalmente apropiado que se someta inicialmente al paciente a un sólo antibiótico. Al tratar infecciones odontogénicas, someter al paciente inicialmente a dos o tres antibióticos generalmente no se justifica. Es mejor seleccionar uno, darle un tiempo de prueba terapéutica adecuado y observar el resultado clínico. Si el paciente no mejora, entonces podrá considerarse la edición de un segundo antibiótico después de las primeras 36 horas. Sólo en casos de pacientes críticamente enfermos se puede justificar el empleo de terapéutica de amplio espectro.

Los antibióticos pueden administrarse local o generalmente. Cuando se em----

plean local o tópicamente, tienen sólo acción superficial, y como presentan incapacidad de penetrar en los tejidos su eficacia se ve limitada a los microorganismos superficiales.

Si un clínico considera apropiado emplear un antibiótico tópico por sí mismo en el tratamiento de infección dental, se le sugiere frecuentemente que limite el uso a aquellos antibióticos que no pueden administrarse por la vía general. La bacitracina, polimixina y neomicina son medicamentos que entran en esta categoría.

La administración general es el medio más eficaz para lograr el beneficio máximo de los agentes antimicrobianos. En odontología las vías de administración para terapéutica general son la bucal y la intramuscular. Afortunadamente por los adelantos logrados en la síntesis de los diversos agentes antimicrobianos, la vía bucal es generalmente satisfactoria, excepto en caso de infecciones muy graves.

Los antibióticos actuales pueden clasificarse en varios grupos tomando como base su mecanismo de acción:

- 1.- Antibióticos que inhiben la síntesis de la membrana de la célula bacteriana como las penicilinas, la cefalotina, ciclocerina, mancomicina, ristocetina y -- bacitracina.
- 2.- Agentes que modifican la permeabilidad de la membrana celular como: polimixinas, colistimetato, y los agentes antimicóticos de polieno nistatina y anfotericina.
- 3.- Agentes que inhiben principalmente la síntesis de proteínas por sus efectos sobre los ribosomas como: Cloranfenicol, tetraciclinas, aminoglicósidos, los antibióticos macrólidos, eritromicina y oleandomicina, y lincomicina y sus congéneres clindamicina.
- 4.- Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico como: rifampina y ácido nalidixico.
- 5.- Antimetabolitos como: sulfonamidas, trimetoprim, ácido aminosalicílico -- y sulfanos.

Una clasificación de agentes quimioterápicos basada en la eficacia clínica está relacionada con el espectro de microorganismos atacados. Así se considera que algunos antibióticos, como la penicilina G, poseen un espectro estrecho -- porque en las dosis que suelen emplearse, el fármaco actúa principalmente contra las bacterias gram positivas y neisseria. Las bacitracinas pertenecen al -- mismo grupo puesto que su actividad queda limitada a los microorganismos gram -- positivos. En cambio, las tetraciclinas son compuesto de "espectro amplio" porque reprimen la multiplicación de las bacterias gram positivas y son también -- eficaces en el tratamiento de las rickettsiasis.

Las sulfonamidas representan un gran grupo de medicamentos quimioterápicos, y su éxito en el tratamiento de infecciones bacterianas ha sido establecido desde hace tiempo.

Las sulfonamidas tienen un espectro antimicrobiano amplio, son eficaces contra ciertos microorganismos patógenos gram positivos y gram negativos, y ciertos hongos como actinomyces los cuales causan un número importante de infecciones en la región bucal. Las sulfonamidas, son más bacteriostáticas que bactericidas; por lo tanto, deberá tomarse en consideración la resistencia del huésped y los mecanismos de defensa antes de seleccionar este tipo de medicamento para -- tratar infecciones odontogénicas.

Por la introducción subsecuente de los antibióticos, muchos de los cuales -- han probado ser superiores para tratar infecciones en la cavidad bucal, el odontólogo sólo emplea raras veces las sulfonamidas. Si al tratar una infección -- resistente en la cavidad bucal, el estudio bacteriológico muestra que una sulfonamida especial es la droga de elección entonces se justifica claramente su -- empleo. Las antinomosis cervicofaciales, especialmente si afectan al maxilar superior y al inferior, parecen reaccionar óptimamente a terapéutica combinada de penicilina y sulfadiazina. En casos de nocardiosis, el tratamiento elegido -- generalmente es la terapéutica con sulfas.

SULFONAMIDAS.

Las sulfonamidas se administran frecuentemente sin una indicación crítica -- no se hayan indicadas en la gripe, sarampión, infecciones y entereptococos anaerobios y enterococos, brucelosis y reumatismos articular agudo.

La dosificación se rige según la velocidad de eliminación de los diversos preparados. En las sustancias con una duración de acción media, la dosis es de 4 a 6 Gr. diarios V.O. (como por ejemplo, sulfisoxazol o sulfisomidina). La dosis de 1 Gr. debe ser administrada cada 6 horas y en las enfermedades graves, - cada 4 horas; la dosis inicial comporta el doble o el triple.

PENICILINAS.

La penicilina, el primero de los antibióticos identificado, es aún considerada actualmente por muchas autoridades como el agente más eficaz para controlar infecciones. Por su acción bactericida y su eficacia contra cocos gram positivos, es el medicamento por excelencia para tratar infecciones dentales. Existe cierta variedad de penicilinas disponibles y para lograr claridad en la discusión las dividiremos en : penicilinas de formación natural y penicilinas semi sintéticas.

PENICILINAS DE FORMACION NATURAL.

Las penicilinas de formación natural son producidas por el moho *Penicillium chrysogenum*. En las etapas iniciales de la producción de penicilina, se encontró que se formaban cuatro tipos diferentes de penicilina: los tipos F, X, K y G.

De estos, se encontró que la penicilina G o bencil penicilina presentaba -- las propiedades más convenientes.

Al formarse la penicilina G es un ácido inestable, y en la producción se -- convierte en una sal de potasio de penicilina G, se denomina frecuentemente penicilina G cristalina o soluble. Si se administra intramuscularmente (IM) es rápidamente absorbida, lo que resulta en una alta concentración del medicamento - en los 10 minutos que siguen a la inyección. Para prolongar su acción, se ha -- combinado la penicilina G con procaína, la cual, al ser administrada intramuscularmente, retrasa su absorción y prolonga su acción. Deberá seleccionarse penicilina G cristalina si se desea lograr una concentración máxima inmediata de penicilina G en la sangre por vía intramuscular. Para lograr concentraciones en - la sangre que tengan acción más prolongada, se aconseja emplear penicilina G y procaína.

La penicilina benzatina es otro tipo de penicilina de deposición que se absorbe muy lentamente. Una dosis para adulto de 1.2 millones de unidades de esta preparación administrada intramuscularmente proporcionará niveles sanguíneos adecuados durante aproximadamente 14 días. Sin embargo, los niveles generalmente no son suficientes para permitir el tratamiento de procesos infecciosos agudos y la penicilina benzatina generalmente se reserva para terapéutica profiláctica a largo plazo. Tiene escaso o nulo lugar en el tratamiento de infecciones en la cavidad bucal.

La dosis adulta normal para el tratamiento de la mayoría de las infecciones es de 600 000 unidades de penicilina procaínica cada 24 horas. A causa de la baja toxicidad de la penicilina, esta dosis es bien tolerada por los niños. Debercalcarse que la cantidad de penicilina recetada dependerá del paciente y de las características del proceso infeccioso que se está tratando.

PENICILINA G.

ALGUNOS NOMBRES COMERCIALES.

Penicilina G potásica, USP, penicilina G sódica, NF, penicilina G procaína USP, penicilina G benzatina USP (Bicillin, Neolin, permapen).

PENICILINA V(Penicilina fenoximetil)

Si se añade ácido fenoxiacético al medio de fermentación, se produce penicilina V o penicilina fenoximetil. La gran ventaja de la penicilina V sobre la penicilina G es que es estable en ácido, y por lo tanto no se destruye en el estómago, lo que permite su empleo por vía bucal. Aunque al administrarse bucalmente no se absorbe 100 por 100, da un nivel sanguíneo terapéutico adecuado que perdura cuatro o seis horas . Cuando se administra para tratar una infección, se favorecerá la absorción si se administra al paciente cuando este tenga el estómago vacío. Por lo tanto, cuando se emplee este medicamento, deberá administrarse una hora antes o dos horas después de las comidas.

La penicilina V tiene aproximadamente la misma actividad antibacteriana -- que la penicilina G. Como es destruida más lentamente por la penicilinasas, es más activa contra las cepas resistentes de estafilococos. Por otro lado, pare-

ce ser menos eficaz que la penicilina G contra los estreptococos. Como regla general, la dosis bucal es comúnmente cuatro veces mayor que la intramuscular. La dosis bucal adulta normal es de 250 Mg. (400 000 unidades) cada seis horas. - Se puede administrar esta misma dosis a los niños al tratar procesos infecciosos.

Las preparaciones bucales vienen en gotas, suspensiones o tabletas. Muchas de las suspensiones tienen alta concentración de carbohidratos, y después de su administración los padres deberán asegurarse de que el niño observa buena higiene bucal para evitar cualquier efecto pernicioso de los carbohidratos.

PENICILINA V.

NOMBRES COMERCIALES.

Fenoximetil, penicilina potásica, penicilina V potásica, U.S.P (Compcillin-VK, pean-veek, V-cillin K).

Fenoximetil penicilina, penicilina V, NF (compocillin V, Pen-Vee, V-cillin).

PENICILINAS SEMISINTÉTICAS.

Como mencionábamos anteriormente, las filtraciones en bruto de moho penicillium chrysogenum contienen cierta variedad de penicilinas. Todas tienen un núcleo común, ácido 6-aminopenicilánico, pero sus otras propiedades dependen de diferentes cadenas laterales. Se ha encontrado que, al añadir ciertos agentes o precursores al fermento, se pueden producir varias cadenas laterales que tengan propiedades antibacterianas ligeramente diferentes. Al seguir estas técnicas, - ha sido posible producir las denominadas penicilinas semisintéticas.

Aunque se han preparado muchas penicilinas semisintéticas, en actividad bacteriana contra los cocos gram positivos sensibles a la penicilina ninguna es superior a la penicilina G.

FENETICILINA Y PROPICILINA.

Ambas son resistentes a ácido, lo que permite su administración bucal. El-

espectro antibacteriano de la feneticilina y de la propicilina es similar al de la penicilina G. La principal ventaja que estas dos penicilinas semisintéticas tienen sobre las penicilinas G y V es que son mejor absorbidas por el tracto gastrointestinal, no son superiores a la penicilina G o a la V en términos de actividad antibacteriana. Por lo tanto, el decidir la administración bucal de penicilina, ni la feneticilina ni la propicilina poseen grandes ventajas sobre las penicilina V.

FENETICILINA.

NOMBRES COMERCIALES.

Feneticilina potásica, NF (Alpen, chemipen, Darcil, Dramcillin-S, Maxipen Rocillin, Senopen, Sycillin).

METICILINA.

La meticilina es una penicilina semisintética altamente resistente a penicilinasas de estafilococos. Es de acción bactericida y es eficaz contra las cepas productoras de penicilinasas de *Staphylococcus aureus* y a las cepas sensibles a la penicilina de este microorganismo. La metacilina no es resistente a ácidos; por lo tanto, no puede administrarse bucalmente, sino que habrá de ser administrada intramuscular o intravenosamente. La dosis adulta normal es 100 Mg./Kg. de peso corporal por día, administrada en cuatro dosis iguales en cada seis horas (para cambiar la dosis por kilogramo a la dosis por libra, divídase por 2). En ninguna circunstancia la dosis para niños deberá exceder de la del adulto.

ALGUNOS NOMBRES COMERCIALES.

Meticilina sódica, dimetoxifenil penicilina sódica, USP(dimocillin-RT, staficillin).

OXACILINA. (Penicilina isoxazolil)

La oxacilina también es resistente a penicilinasas de estafilococo, y deberá reservarse para tratar infecciones causados por los microorganismos de estafilococos productores de penicilinasas. La oxacilina es de acción bacteriostática. Es resistente a ácidos y puede administrarse bucalmente. La dosis adulta normal

es de 500 Mg. cada seis horas. La dosis infantil es de 50./Kg. de peso corporal por día, en dosificaciones iguales administradas cada seis horas. Al administrarse bucalmente, se absorbe mejor en estado de ayuno, por lo que deberá -- instruirse al paciente para tomarla una hora antes de las comidas. La dosis del niño jamás deberá ser mayor que la del adulto.

ALGUNOS NOMBRES COMERCIALES: Oxacilina Sódica, USP (Prostaphlin, Resistopen).

AMPICILINA.

Con la adición de ciertas cadenas laterales el núcleo básico de penicilina ha sido posible producir ciertas formas de penicilinas semi-sintéticas -- que muestran considerable actividad contra bacilos gram negativos. La ampicilina es representativa de este tipo de medicamento. La ampicilina es considerablemente más eficaz contra bacilos gram negativos. Al igual que la penicilina G es bactericida. Como es resistente a ácidos, puede administrarse bucalmente, y la dosis para adulto normalmente aconsejada es de 250 a 500 Mg. cada seis horas. Para niños la dosis recomendada es 100 Mg./Kg. de peso corporal por día dividida en cuatro dosis iguales. La dosis para niños no será mayor que la del adulto. Este medicamento no deberá reservarse para infecciones que, después de estudios bacteriológicos, han mostrado ser resistentes a las otras penicilinas y sensibles sólo a este agente.

ALGUNOS NOMBRES COMERCIALES: Ampicilina, anhidra, trihidrato y sódica -- (Ancill, Omnipen, Pendritin, polycillin, Principen).

En resumen, al seleccionar y emplear penicilinas, es mejor tomar en consideración primero las penicilinas de formación natural es decir; las penicilinas de formación natural es decir; las penicilinas G y V cuando es aconsejable administrar el medicamento intramuscularmente, es mejor emplear penicilina G. Si se desea emplear una preparación bucal, la droga a elegir deberá ser la penicilina fenoximetil o la penicilina V.

La principal ventaja que tienen las penicilinas semisintéticas resistentes a ácidos, la feneticilina y la propicilina, sobre la penicilina V, es -- que son mejor absorbidas por el gastrointestinal. Sin embargo, esto se ve --

equilibrado por el hecho de ser menos activas que la penicilina V en términos de actividad antibacteriana. La ampicilina tendría ciertas ventajas al tratar infecciones mixtas cuyos agentes causales fueran microorganismos gram positivos y gram negativos.

Debe recordarse que existe una sensibilidad transversa entre las penicilinas de formación natural y las semisintéticas; y si un paciente es alérgico a una preparación de penicilina, no podrá excluirse la posibilidad de que -- presente reacción a otra penicilina sea natural o semisintética.

COMPLICACIONES.

Las dos complicaciones principales que pueden surgir al emplear penicilina son las reacciones tóxicas y de hipersensibilidad. Las reacciones tóxicas de la penicilina son muy raras, y generalmente no ocurren a menos que exista grave insuficiencia renal.

La complicación más común asociada con terapéutica de penicilina es la hipersensibilidad o reacción alérgica. Es imperativo, antes de administrar penicilina, obtener una historia detallada para excluir la posibilidad de -- reacciones de sensibilidad en el paciente al serle administrado el medicamento.

Las reacciones alérgicas después de terapéutica de penicilina pueden clasificarse como inmediatas o retrasadas. Las reacciones inmediatas, también llamadas reacciones anafilácticas, son las más graves y son responsables del mayor número de muertes debidas a reacciones a la penicilina. Se aconseja -- que, si va a recetarse penicilina es mejor administrar al paciente su primera dosis cuando aún esté en el consultorio, clínica u hospital, para poder -- observarlo y detectar cualquier reacción indeseables. Un error común es -- creer que no se pueden sufrir reacciones alérgicas por haber ingerido penicilina por vía bucal. Los pacientes pueden sufrir reacciones alérgicas después de administración tópica bucal o parenteral.

Las reacciones inmediatas y anafilácticas se caracterizan por señales de choque profundo secundarias a colapso vasomotor, pulso impalpable y dificultad para respirar . Esta reacción puede ir acompañada o no de edema facial-

y laríngeo o exantema generalizado. La terapéutica específica de este tipo de reacciones es la administración subcutánea, intramuscular o intravenosa de 0.2 a 0.5 Ml. de adrenalina acuosa de 1:1 000. Por la urgencia de la situación, la vía intravenosa es muy aconsejable. Es aconsejable diluir la solución con solución salina normal. Si se tomara 0.5 Ml. de adrenalina acuosa de 1: 1 000 y se administrara rápidamente por vía intravenosa, podrían resultar graves consecuencias. Si perdura el choque, pueden emplearse vasopresores para sostener la presión arterial.

Alguna de las reacciones a plazos más largos se caracterizan por fiebre-erupción cutánea, articulaciones inflamadas y edema.

Frecuentemente se alivian con el empleo de antihistaminas, por ejemplo, difenhidramina (Benadril).

ERITROMICINA.

El antibiótico eritromicina se obtuvo por primera vez en 1952 a partir de una cepa de *Streptomyces erythreus*, la eritromicina puede ser bacteriostática o bactericida. En las dosis empleadas actualmente, la droga es bacteriostática, y su espectro antimicrobiano es similar al de la penicilina, es decir microorganismos gram positivos. Tiene actividad relativamente alta contra neumococos y los estreptococos hemolíticos del grupo A; estos últimos son responsables de muchas infecciones dentales. Como la bacteria parece desarrollar rápidamente resistencia a la eritromicina, deberá reservarse para tratar infecciones que requieren un período de terapéutica no mayor de cinco a siete días.

Aunque la eritromicina base es fácilmente absorbida por la sección superior del tracto intestinal, sufre inactivación parcial debido al contenido gástrico del estómago. Para superar esta dificultad, puede administrarse en cápsulas con cubierta entérica, resistente a ácidos, o como estearato de eritromicina. La administración bucal de la eritromicina base a estearato de eritromicina produce un nivel máximo de plasma en una o dos horas. La dosis normal para adulto es 250 Mg. por vía bucal cada seis horas. La dosis para niño aconsejada es de 20 a 40 Mg./Kg. de peso corporal por día, que se divide en cuatro dosis y se administra a intervalos de seis horas. Las prepara--

ciones bucales vienen en cápsulas, gotas o suspensiones.

ALGUNOS NOMBRES COMERCIALES.- Eritromicinas y sales, USP(Erythrocin, Ilotycin, pediamycin) Eritromicina, estolato; NF(Liosone).

Repetimos que la dosis para niños jamás deberá superar a la del adulto.

Las preparaciones de eritromicina también pueden administrarse intramuscular o intravenosamente. La vía intramuscular va acompañada de dolor considerable en el lugar de la inyección. Al tratar infecciones dentales, es raro tener que emplear la vía intramuscular o la intravenosa.

Si se administra en dosificaciones normales, la eritromicina tiene un grado de toxicidad muy bajo. Cuando se emplea bucalmente, pueden desarrollarse trastornos gastrointestinales ocasionales, como náusea, vómito, diarrea o problemas epigástricos. Esto generalmente es resultado de algún trastorno de la flora intestinal. Si se observa el principio de alguno de estos síntomas, deberá suspenderse el medicamento. Nunca se ha registrado graves efectos tóxicos debido a la administración de eritromicina base. Se aconseja que los pacientes con insuficiencias o disfunción hepática no reciban la sal de sulfato lauril de eritromicina, estolato de eritromicina.

En la odontología, la eritromicina es un substitutivo excelente para tratar infecciones dentales en pacientes alérgicos a la penicilina. Esto se debe al hecho de que tiene aproximadamente el mismo espectro antibacteriano -- que la penicilina, y también por su baja toxicidad y efectos secundarios limitados. Debe recordarse que los microorganismos desarrollan resistencia al medicamento en corto tiempo, y después de cinco o seis días de terapéutica-- probablemente resultará ineficaz.

TETRACICLINAS.

Las tetraciclina forman un grupo de agentes antimicrobianos que ha sido extensamente empleado para tratar infecciones desde 1948. La clortetraciclina (Aeromicina), producida por *Streptomyces aureofaciens*, una bacteria del suelo, fué la primera disponible. Desde ese momento, se han añadido a ese -- grupo de antibióticos la oxitetraciclina (Terramicina) en 1950, la tetraci--

clina (Acromicina) en 1953 y la demetilclortetraciclina (Declomicina) en 1959. Cada una de las tetraciclinas puede tener cualidades superiores según el problema clínico que se destinen. Sin embargo, por lo general, sus propiedades químicas, farmacológicas, antimicrobianas y terapéuticas son muy similares.

En dosis normales, las tetraciclinas son bacteriostáticas. Por su amplia actividad contra diversos microorganismos, frecuentemente se denomina a estos medicamentos antibióticos de "amplio espectro". Además de ser eficaces contra muchas especies gram positivas y gram negativas, también son eficaces contra muchas rickettsias. El único grupo de microorganismos patógenos totalmente resistente a estos medicamentos comprende la mayoría de los hongos.

Las tetraciclinas son fácilmente absorbidas del tracto gastrointestinal, y por lo tanto, son eficaces por vía bucal. También puede administrarse intramuscular o intravenosamente, pero se evita la vía IM generalmente por la irritación y dolor local intensos que produce, las tetraciclinas son eliminadas del plasma principalmente por el hígado y los riñones. En pacientes que sufren insuficiencia renal o hepática avanzada deberán emplearse sólo en casos muy necesarios con extremo cuidado. No son raras las irritaciones gastrointestinales en la terapéutica de tetraciclinas. Al observar las primeras señales de irritación gastrointestinal, deberá suspenderse el antibiótico. Parece haber menos trastornos gastrointestinales con el clorhidrato de tetraciclina (Acromicina), y como resultado de ello este medicamento parece recetarse más frecuentemente que las demás tetraciclinas.

Se ha informado de reacciones alérgicas y de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea y fiebre, al seguir terapéuticas con tetraciclinas. La terapéutica a largo plazo con tetraciclinas puede producir ciertos cambios en la sangre periférica, incluyendo tiempo de coagulación prolongado y púrpura trombocitopénica.

Se ha informado de graves lesiones hepáticas en pacientes que recibieron elevadas dosis de tetraciclinas.

Las tetraciclinas atraviesan las barreras de la placenta, por lo que la administración de este medicamento a pacientes embarazadas puede resultar en cambios de color de los dientes de sus hijos. Los niños que reciben terapéuti

ca a largo o corto plazo con tetraciclinas en épocas de calcificación dental pueden desarrollar subsecuentemente un cambio de color a pardusco en las piezas. Se ha informado que grandes dosis de tetraciclinas causan hipoplasia -- del esmalte. El factor determinante en el cambio de color de las piezas y la hipoplasia del esmalte parece estar relacionado con la cantidad total de antibiótico administrada y no con la duración total de la terapéutica. La pigmentación de tetraciclina en los dientes es estéticamente indeseable, y por su efecto en la dentadura, deberá tomarse en consideración este hecho antes de recetarla. Estos medicamentos pueden producir una capa negra o pardusca-- en la lengua, glositis hipertrófica o moniliasis en la cavidad bucal. Las tetraciclinas son excretadas por las glándulas salivales, y a veces esto ayuda para tratar infecciones de las glándulas salivales.

La clortetraciclina (Aureomicina), la oxitetraciclina (Terramicina) y la tetraciclina (Acromicina) tienen básicamente la misma potencia, y por lo tanto, las dosificaciones son similares. La dosis normal para adulto es 250 Mg. por vía bucal cada seis horas. Para niños la dosis es de 20 a 40 Mg/Kg. de peso corporal por día, dividida en cuatro dosis iguales administrada cada -- seis horas. Estos medicamentos vienen en tabletas, jarabes o gotas pediátricas. La declomicina, por su potencia y menor velocidad de depuración renal, se administra en dosificaciones menores y a intervalos menos frecuentes. La dosis normal para adulto es de 150 Mg. por vía bucal cada seis horas. La dosis para niños es de 6 a 12 Mg/Kg. de peso corporal por día, administradas-- en tres o cuatro dosis iguales. Como todas las tetraciclinas son mal absorbidas en presencia de alimentos con alto contenido de calcio, como leche y --- ciertos productos lácteos, deberán administrarse por lo menos una hora antes o dos horas después de las comidas.

En resumen puede decirse que las tetraciclinas son especialmente eficaces para tratar infecciones mixtas causadas por microorganismos sensibles -- gram positivos y gram negativos. Sin embargo, por los efectos nocivos que -- tienen estos medicamentos en la dentadura del niño, es probablemente mejor -- evitarlos a menos que el proceso infeccioso haga imperativo su empleo.

ALGUNOS NOMBRES COMERCIALES.- Tetraciclinas, Rolitetraciclina N- (pirrolidinoetil) tetraciclina (syntetrin, Velacycline).

Tetraciclinas sus sales; USP, y complejos (Achromycin, Bristacycline, Kesso-

tetra, Panmycin, Steclin, Sumycin, tetracycl, Tetrex).

ESTREPTOMICINA.

La estreptomycin se produjo inicialmente de una cepa de Streptomyces -- griseus. Es un agente bactericida, eficaz contra los bacilos micobacteria-- nos gram negativos y ciertas cepas de estafilococos. Mycobacterium tuberculo-- sis es uno de los microorganismos más sensibles a la estreptomycin, y este-- agente logra un resultado espectacular en tratamientos de la tuberculosis.

La estreptomycin no es absorbida del tracto gastrointestinal y es inefi-- caz por vía bucal, ya que se elimina en las heces fecales sin haber sufrido-- cambio alguno. Al administrarse intramuscularmente logra un nivel máximo en-- el suero en una hora. La dosis normal para adulto es 1 g. diario, dividida -- en dosis de 500 Mg. administradas intramuscularmente cada doce horas. Para-- niños, la dosis aconsejada es 40 Mg./Kg. de peso corporal por día, dividida-- en dos dosis iguales, administradas por vía intramuscular cada 12 horas.

Al igual que la mayoría de los agentes antimicrobianos, la estreptomici-- na presenta reacciones tóxicas e hipersensibles. La estreptomycin es tóxica para el octavo nervio craneal y especialmente para la rama vestibular, lo -- que puede llevar a trastornos del equilibrio. Si se observa alguna señal de vértigo, deberá suspenderse el medicamento. Aunque menos común, la estrepto-- micin puede dañar también la rama auditiva del octavo nervio craneal, cau-- sando sordera. Los pacientes de más edad son más susceptibles a lesiones ves-- tibulares. Se ha informado sobre lesiones vestibulares. No es necesaria tera-- péutica prolongada con estreptomycin para causar trastornos vestibulares.

Se ha informado sobre lesiones vestibulares en pacientes que recibieron-- el medicamento durante 10 días o menos.

Los efectos tóxicos del medicamento se ven favorecidos si el paciente su-- fre daño renal asociado.

La estreptomycin casi no se usó en el tratamiento de infecciones denta-- les. Se usa principalmente para tratar infecciones tuberculosas, extremada-- mente raras en la cavidad bucal. La otra ocasión en que puede aconsejarse el uso de estreptomycinas es para tratar infecciones gram negativas en la cavi--

dad bucal. Al tratar cualquier tipo de infección dental con estreptomycin, debe recordarse que los microorganismos frecuentemente desarrollan una rápida resistencia al medicamento.

CLORAMFENICOL.

El cloramfenicol (Cloromicetina) fue el primero de los antibióticos de amplio espectro en descubrirse. Se obtuvo originalmente de *Streptomyces venezuelae*. El único antibiótico totalmente producido con medios sintéticos.

El cloramfenicol posee un amplio espectro de actividad antimicrobiana, y es eficaz contra numerosas bacterias gram positivas y gram negativas, lo que comprende todas las especies de rickettsias. Es de acción bacteriostática.

El cloramfenicol se puede administrar por vía bucal, intramuscular o intravenosa. La vía normal de administración es la bucal, y se obtienen niveles de plasma terapéuticos en una hora. La dosis adulta normal es 250 Mg. por vía bucal, cada seis horas. Para niños la dosis normal es de 50 Mg./Kg. de peso corporal diaria. Si el niño tiene menos de un mes de edad, la dosis no deberá exceder de 25 Mg./Kg. por día. Estas dosis se administran en dosis iguales. Para administrar el medicamento a los niños existe una suspensión bucal.

Algunas de las reacciones asociadas con el cloramfenicol son exantema, edema y glositis atrófica. Se ha informado de hemorragia espontánea en piel y membranas mucosas. También se ha informado de trastornos gastrointestinales, incluyendo dolores epigástricos, náusea, vómito y diarrea. El uso prolongado del medicamento puede permitir el desarrollo de moniliasis. Ocasionalmente, el paciente que toma Cloromicetina puede quejarse de un sabor amargo, debido al hecho de que parte del medicamento se elimina en la saliva.

La principal reacción tóxica producida por el cloramfenicol es depresión de la médula ósea. Algunos de los cambios observados en la sangre periférica son anemia, trombocitopenia. A todo paciente que reciba cloramfenicol deberá hacersele recuento de leucocitos, cuenta leucocitaria diferencial y cuenta de hemoglobina y reticulocitos cuando menos cada 48 horas. Si

existe prueba de depresión de la cuenta leucocitaria total, de granulocitos de glóbulos rojos o de reticulocitos, habrá que suspender el tratamiento inmediatamente. El no reconocer depresión de la médula ósea podría llevar a -- anemia aplástica, que es mortal.

El autor considera que el cloramfenicol no tiene lugar en tratamientos de infecciones dentales en pacientes externos. Nunca deberá emplearse para-- tratar infecciones menores, sino que deberá reservarse para tratar infeccio-- nes graves, resistentes a los demás antibióticos comúnmente empleados. Si se receta el medicamento, deberá mantenerse al paciente bajo observación cons-- tante en busca de síntomas de depresión medular.

LINCOMICINA.

La lincomicina es un antibiótico relativamente nuevo, con espectro anti-- bacteriano parecido al de la eritromicina. De esta manera, es eficaz contra-- infecciones odontogénicas causadas por la mayoría de los estreptococos y es-- tafilococos. Es bacteriostático y bactericida. La lincomicina es sintetizada por *Streptomyces lincolnensis*. No ha mostrado resistencia cruzada bacteriana con otros antibióticos, ni antigenicidad cruzada con las diversas penicili-- nas. Hasta la fecha, se ha informado de pocas reacciones secundarias graves. De ellas, la diarrea es la más común. Se ha informado de calambres abdomina-- les, náuseas, vómito, ictericia y transaminasa elevada en el suero después-- de su empleo. No existe prueba de que la lincomicina afecte al desarrollo -- dental, pero como atraviesa la barrera de la placenta, debe observarse cuida-- dosamente su efecto en niños y recién nacidos.

La lincomicina puede administrarse por vía bucal, intravenosa o intramus-- cular. Puede administrarse bucalmente en forma de cápsulas, jarabe o gotas. -- La dosis para adulto es de 500 Mg por vía bucal, cada seis horas. La dosis-- bucal para niños depende de la gravedad de la infección y varía entre 30 y -- 60 Mg/Kg. por día, dividida en cuatro dosis iguales.

NOMBRE COMERCIAL: Clorhidrato, monohidrato(Lincocin)

Recientemente, ha salido al mercado un antibiótico similar a la lincomi-- cina. Este medicamento, clindamicina (Cleocin) está química y farmacológica--

mente relacionado con la lincomicina. La clindamicina sólo puede administrarse bucalmente, y se estima que la frecuencia de diarrea comúnmente asociada con la lincomicina es menor con el empleo de este medicamento. La dosis normal para adulto de este medicamento es de 150 a 300 Mg. cada seis horas.

NISTATINA

La Nistatina (Miconstatin) se deriva de *Streptomyces noursei*, y es eficaz solo contra levaduras y hongos. Se reserva para tratar ciertas infecciones de levaduras y hongos.

La nistatina es fungistática y fungicida. La *Candida albicans*, que ocasionalmente produce infección en la cavidad bucal de niños, no ha mostrado resistencia en estudios in vitro. Sin embargo, cuando se produce moniliasis como superinfección secundaria a terapéutica prolongada con antibióticos de amplio espectro, esta enfermedad puede ser refractaria al tratamiento con nistatina.

La nistatina es mal absorbida en el tracto gastrointestinal; si se ingiere bucalmente, el medicamento se elimina principalmente en las heces fecales. No es absorbida por la piel y las membranas mucosas, lo que la hace eficaz para uso tópico. El empleo del medicamento en odontopediatría debe limitarse a administración tópica. Ocasionalmente, se aconseja su empleo bajo instrumentos de mantenimiento de espacio (acrílicos), obturadores, palatinos y otros instrumentos que pueden verse asociados con infección por moniliasis. También se emplea el medicamento como enjuague bucal cuando se producen superinfecciones en terapéutica con antibióticos de amplio espectro. En estos casos se aconseja, siempre que sea posible, la eliminación del medicamento de amplio espectro.

La nistatina viene en crema, pomada o polvo con 100 000 unidades por gramo. También está disponible como suspensión, para emplear como enjuague bucal con contenido de 100 000 unidades por ml. de solución. La preparación tópica deberá aplicarse generosamente dos o tres veces al día en el área afectada. Existen tabletas bucales en 500 000 unidades, pero esta preparación generalmente se reserva para tratar moniliasis intestinal.

Agentes antimicrobianos recientes.

Estos comprenden: cefalexina (Keflex), gentamicina (Garamicina), carbenicilina (Geopen), espectinomicina (Trobicina) y otros. Estos agentes tienen un espectro de acción pequeño y solo están indicados para ciertas infecciones específicas, probadas con cultivos y pruebas de sensibilidad. Por lo tanto, no serían el medicamento de elección para tratar infecciones odontogénicas primarias y bucales.

En resumen, podemos decir que antes de recetar un agente antimicrobiano, es importante evaluar los riesgos del empleo del agente contra los beneficios que se requieren obtener. Esto debería evitar el uso indiscriminado de agentes antimicrobianos. Si se considera que la mayoría de los microorganismos -- causales de infecciones dentales son sensibles a la penicilina, este agente antimicrobiano resultará el medicamento de elección. Si el paciente es sensible a la penicilina, entonces la eritromicina, por su espectro antimicrobiano similar, deberá considerarse como el siguiente medicamento de elección. Ocasionalmente al tratar infecciones mixtas, compuestas de microorganismos gram-positivos pueden emplearse las tetraciclinas. Sin embargo, por su efecto en la dentadura, es mejor evitar su uso en períodos de calcificación dental.

Para tratar moniliasis, la nistatina ha probado ser eficaz.

Se ha intentado destinar tiempo considerable a la razón del uso de terapéuticas antimicrobianas. Debe recordarse que la dosis del medicamento debe individualizarse para cada paciente.

E) ANTICONVULSIVANTES.

Fármacos eficaces para tratar las epilepsias.

Epilepsias.- Es un nombre colectivo para un grupo de trastornos crónicos - del sistema nervioso central (SNC) que tienen en común la aparición espontánea de crisis breves (ataques) concomitantes con pérdida o trastorno de la conciencia, generalmente, aunque no siempre, con movimientos corporales característicos (convulsiones) y a veces con hiperactividad autónoma o neurovegetativa, y que siempre guardan relación con descargas electroencefalográficas anormales y excesivas.

Los ataques epilépticos en un paciente dado se clasifican fundándose en -- las manifestaciones clínicas del ataque y el cuadro electroencefalográfico. Es indispensable el diagnóstico exacto, pues la farmacoterapia es selectiva para un tipo particular de epilepsia.

	Clase de ataque	Caracteres
1. Ataques parciales (ataques focales)	A. Ataques parciales con sintomatología elemental (corticales focales).	Diversas manifestaciones, generalmente sin trastorno de la conciencia, que incluyen convulsiones circunscritas a una extremidad o un grupo muscular (epilepsia motora-jacksoniana), trastornos sensoriales específicos y localizados (epilepsias sensorial -- jacksoniana) y otros signos y síntomas limitados, que dependen de la región cortical particular que produce la descarga normal.

	Clase de ataques	Caracteres
	<p>B. Ataques parciales con sintomatología compleja (del lóbulo temporal, --psicomotor).</p> <p>C. Ataques parciales generalizados secundariamente.</p>	<p>Ataques de confusión de la conducta, generalmente con trastornos de la conciencia con gran variedad de manifestaciones clínicas, --concomitantes con actividad electroencefalográfica generalizada extraña durante el ataque pero con datos de anomalías focales --de la porción anterior del lóbulo temporal incluso en el período entre convulsiones en muchos casos.</p>
II.- Ataques generalizados (ataques bilaterales, simétricos).	<p>A. Ausencias (pequeño mal)</p> <p>B. Mioclono epiléptico bilateral masivo.</p> <p>C. Espasmos infantiles.</p>	<p>Inconciencia breve y repentina concomitante con cuadro electroencefalográfico de voltaje alto, bilateralmente sincrónico, de tres --por segundo y espiga y onda generalmente con actividad motriz crónica simétrica --que varía desde parpadeo --hasta sacudidas de todo el cuerpo, a veces sin actividad motora.</p> <p>Estremecimientos clónicos --aislados concomitantes con estallidos breves de espigas múltiples en el EEG.</p> <p>Transtorno progresivo en --lactantes con espasmos motores u otros signos convulsivos, cambios difusos extra-</p>

Clase de ataques	caracteres.
	ños en el EEG entre las convulsiones (hipsarritmia) y desmejoriamental progresiva.
D. Convulsiones crónicas.	En niños de corta edad, contracciones clónicas rítmicas de todos los músculos, inconciencia y manifestaciones neurovegetativas notables.
E. Convulsiones tónicas	En niños de corta edad, opistótonos, inconciencia y manifestaciones autónomas notables.
F. Convulsiones tónico-clónicas. (gran mal)	En niños de corta edad, opistótonos, inconciencia y manifestaciones autónomas notables.
G. Ataques atónicos.	Pérdida del tono postural, con caídas de la cabeza o del cuerpo.
H. Ataques acinéticos.	Transtorno de la conciencia y relajación completa de la musculatura, secundarias a descarga inhibitoria excesiva.

Los ataques de ausencia (pequeño mal) responden adecuadamente a un grupo de fármacos, y las convulsiones generalizadas tonicoclónicas (de gran mal) y corticales focales suelen ser denominadas por otro. Los ataques del lóbulo temporal(psicomotores) tienden a hacer rebeldes al tratamiento y reaccionan sólo a algunos de los agentes del segundo grupo. El mioclonos infantil y las clases de epilepsia que ocurren en niños de corta edad son un grupo para el cual el tratamiento suele ser insatisfactorio. A menudo se necesita tratamiento con muchos medicamentos, pues en el mismo paciente pueden ocurrir dos ó más clases de ataques.

Para fines de la terapéutica es poco importante si el trastorno convulsivo se considera idiopático (de causa desconocida) o sintomático(supuesta patología cerebral orgánica).

Entre los varios orígenes patológicos posibles de tales focos deben incluirse los defectos congénitos, traumatismo craneal obstétrico, hipoxia en -

el nacimiento, las alteraciones vasculares inflamatorias consecutivas a infecciones en la infancia, la conmoción cerebral o la fractura del cráneo con depresión de fragmento óseo, abscesos, neoplasia y la oclusión vascular de cualquier etiología de los efectos anticonvulsivos.

La mayor parte, sino todos los epilépticos hoy disponibles actúan por lo menos en parte por el mecanismo que modifican la capacidad del cerebro para responder a diversos estímulos que desencadenan ataques. Todos estos efectos por lo regular causan trastorno de las funciones normales del cerebro y originan efectos secundarios centrales inconvenientes.

Además, un fármaco determinado puede tener más de un efecto.

El mecanismo más verosímil del efecto anticonvulsivo se explicará al referirnos ulteriormente a los agentes determinados. La pregunta de cuál fármaco actúa mejor sólo puede responderse de manera empírica y provisional. Tener en mente la incógnita de por qué actúa un medicamento contribuye al uso lógico del fármaco y abre la puerta para el descubrimiento de tratamiento nuevo y mejor.

SELECTIVIDAD CLINICA.- La mayor parte de los agentes antiepilépticos clínicamente útiles guardan íntima relación estructural con el fenobarbital, el fármaco más antiguo del grupo.

Fármaco	Dosis usual bucal de sostén		Semivida plasmática adultos.
	Adultos (mg/dfa)	Niños (mg/kg/dfa)	
Agentes Primarios			
Fenobarbital	60-300	2-5	2 a 6 dfas.
Primidona	500-1500	5-20	Primidona: 3 a 12 Hrs. FEMA: 1 a 2 dfas Fenobarbital: 2 a 6 dfas.
Fenitofna	200-400	4-8	Concentración baja: 7 a 42 Hrs. Concentración alta: Depende de la dosis 2 a 3 dfas.
Etosuximida	750-2000	4-10	
Otros Barbitúricos			
Mefobarbital	120-600	4-10	Mefobarbital: más breve que el- fenobarbital. Fenobarbital: 2 a 6 Dfas.
Otras hidantofnas			
Mefenitofna	300-600	3-10	Mefenitofna: más breve que el me- tabolito. Metabolito: nirbanol; no se ha - informado semivida.
Etotofna	200-300		
Otras Succinimidas			
Metosuximida	300-1200	20-60	Metosuximida: 2 a 4 horas. Metabolito: más duradera que la metosuximida.
Fensuximida	2000-4000		Fensuximida: Aproximadamente 4 horas. Metabolito: datos insuficientes.
Oxazolidinadionas			
Trimetadiona	900-2100	20-60	Trimetadeona: 12 a 24 horas. Dimetadiona: 6 a 13 Dfas.
Parametadeona	900-2100	20-60	Parametadeona: más breve que el metabolito. Metabolito: semejante a la bime- tadeona.
Otros agentes			
Carbamacepina	600-1200		Carbamacepina: 12 a 30 horas.
Diacepam		0.1-1	Diacepam: 1 a 2 dfas. Metabolito: 1 a 2 dfas.
Acetazolamida	500-1000	10-30	4 a 10 horas.
Fenacemida	1500-5000		
Bromuro	No recomendado		12 días.

ASPECTOS TERAPEUTICOS.- La finalidad principal del tratamiento de la epilepsia es suprimir completamente los ataques sin trastornar la función del SNC. se acepta en general que con paciencia y persistencia, 70 a 80 por ciento de los epilépticos se benefician de manera importante de la farmacoterapia hoy disponible. La cirugía, patentemente indicada en la epilepsia secundaria a neoplasia cerebral, puede producir beneficio permanente en número muy pequeño de pacientes de lesiones corticales, focales y discretas susceptibles de extirpación. Además, incluso estos casos neuroquirúrgicos a veces necesitan farmacoterapia ininterrumpidas a causa de focos secundarios. Pueden ser útiles medidas coadyuvantes, de la índole de restricciones de líquidos, alimentaria y psicoterapia. Sin embargo, con la posible excepción de la dieta cetogena para tratar la crisis de pequeño mal, rara vez son substitutivos adecuadas de la farmacoterapia actual.

HIDANTOINAS.

Fenitoína (difelhidantoína)

La fenitoína (difelhidantoína) es fármaco primario para todas las clases de epilepsia, excepto el pequeño mal. Se ha estudiado más ampliamente en el laboratorio y la clínica que cualquier otro antiepiléptico.

Efectos farmacológicos. La fenitoína tiene actividad antiepiléptica sin causar depresión general del sistema nervioso central, en dosis tóxicas puede producir signos de excitación y en cifras mortales una clase de rigidez de des cerebración. Las propiedades más fácilmente demostrables de la fenitoína son la capacidad para limitar la actividad convulsiva máxima y para disminuir la propagación de los procesos convulsivos de un foco activo. Los dos caracteres indiscutiblemente guardan relación con su utilidad clínica.

Absorción, distribución y excreción. La farmacocinética característica de la fenitoína es modificada de manera notable por la hidrosolubilidad limitada y por la eliminación que depende de la dosis. La inactivación por el sistema enzimático microsómico hepático es susceptible de inhibición por otros fármacos. La solubilidad en agua es limitada, incluso en el intestino. Después de la inyección y se absorbe lentamente, como si se hubiese administrado en preparado de acción duradera.

La absorción de la fenitofna después de la ingestión es lenta, a veces variable y de cuando en cuando incompleta. La absorción lenta durante la medicación crónica disminuye las variaciones de la concentración farmacológica entre las dosis.

Es mayor la fracción que permanece no conjugada en neonato, en sujetos con hipoalbuminemia y en urémicos.

El fármaco se distribuye ampliamente en todos los tejidos.

Se excreta sin modificación por la orina menos de cinco por 100 de la fenitofna. El resto es metabolizado, principalmente por enzimas microsómicas hepáticas.

TOXICIDAD.- Los efectos tóxicos de la fenitofna dependen de la vía de administración y la duración de la exposición y de la dosis. Cuando se administra por vía intravenosa con rapidez excesiva en el tratamiento de urgencia de arritmias cardíacas o estados epilépticos las manifestaciones tóxicas más notables son colapso cardiovascular, depresión del sistema nervioso central, o ambas cosas: la sobredosis aguda por vía bucal produce principalmente signos atribuibles al cerebelo y el sistema vestibular. Los efectos tóxicos concomitantes -- con medicación crónica también son principalmente efectos cerebelo vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el sistema -- nervioso central, cambios de conducta, aumento de la frecuencia de convulsiones, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia-megaloblástica. El hirsutismo es efecto secundario molesto en mujeres jóvenes. Estos efectos secundarios generalmente se tornan soportables por ajuste adecuado de la dosis y no suelen alterar el tratamiento. Los efectos adversos graves que incluyen sobre piel, médula ósea e hígado, probablemente sea manifestaciones de alergia medicamentosa. Aunque raras, exigen suspender el fármaco.

En la toxicidad sobre el sistema nervioso central son frecuentes nistagmos ataxia, diplopía y vértigo y otros efectos cerebelo-vestibulares. También ocurren visión borrosa, midriasis e hiperreflexia tendinosa. Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, simpleza, confusión, embotamiento, somnolencia y alucinaciones. En pacientes ancianos, que han recibido el fármaco en dosis altas durante muchos años, se ha informado de neuropatía periférica a veces con falta de reflejo tendinosos.

Se advierte hiperplasiagingival en niños y adolescentes sometidos a tratamientos crónicos. La hiperplasia parece entrañar trastornos del metabolismo - de la colágena. No se modifican porciones adéntulos de las encías. El estado no exige suspender el medicamento, y puede disminuir su gravedad por higiene bucal adecuada.

Cabe disminuir los trastornos gastrointestinales que incluyen náuseas, vo mito, dolor epigástrico y anorexia ingiriendo el fármaco con los alimentos o - en dosis divididas más frecuentes.

En nacidos de mujeres que han recibido fenitofna durante el embarazo han - ocurrido hipoprotrombinemia y hemorragia; la vitamina "K" es eficaz como tratamiento o profilaxia.

PREPARADOS Y DOSIS.

FENITOINA SODICA, U.S.P (difenilhidantofna sódica; DILANTIN), se expende - en cápsulas de 30 y 100 Mg. para uso bucal y en forma de solución esterilizada de 50 Mg/ml, con un disolvente especial, para uso parenteral. Los preparados - oficiales de Fenitofna U.S.P., incluyen tabletas de 50 Mg y suspensión para -- uso bucal que posee 125 Mg. X 5 Ml.

La dosis diaria inicial para adultos es de 3 a 4 Mg./Kg. (100 Mg. dos ve-- ces al día). Los aumentos de la dosis pueden hacerse con intervalos de una se-- mana al emplear dosis bajas, pero con intervalos de 2 semanas cuando la dosis-- excede de 300Mg. diarios. Las dosis que exceden de 500 Mg. diarios rara vez se toleran si se ingieren con regularidad.

Suele ser satisfactoria para adultos una dosis diaria, pero la intoleran-- cia gástrica puede exigir dividirla en tomas. Dividir la dosis en tomas se --- aconseja para niños.

La administración intravenosa de fenitofna no debe exceder de 50 Mg. por - minuto. Conviene ritmo más lento, especialmente en ancianos. No se aconseja la administración intramuscular.

USOS TERAPEUTICOS. Epilepsia. Muchos investigadores clínicos experimenta-- dos consideran que la fenitofna es el fármaco de elección en todas las formas-

de epilepsia, excepto en las crisis de pequeño mal. Otros consideran que es mejor el fenobarbital, especialmente en niños. Los fármacos a menudo se emplean simultáneamente.

OTRAS HIDANTOINAS.

MEFENITOINA.- La mefenitofna, N.F (Mesantoin), se descartó por la frecuencia alta de efectos tóxicos graves.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS.- A diferencia de la fenitofna, antagoniza el pentilentetrazol, aumenta el umbral convulsivo y es sedante. A diferencia también de la fenitofna, la mefenitofna se absorbe rápidamente después de la administración bucal.

USOS TERAPEUTICOS Y TOXICIDAD.- La mefenitofna fue introducida en 1945 para tratar la epilepsia, la acción de este antiepiléptico es semejante al de la fenitofna, y puede exacerbar las crisis de pequeño mal. A veces es notablemente mejor que la fenitofna desde el punto de vista terapéutico, pero esta ventaja es anulada por la toxicidad. La mefenitofna causa importantemente menos ataxia, hiperplasia gingival, molestias gástricas e hirsutismo que la fenitofna, y menos sedación que el fenobarbital. Sin embargo, la toxicidad grave es frecuente. Los efectos perjudiciales incluyen fiebre, linfadenopatía, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis, hepatotoxicidad, periarteritis nodosa y lupus eritematoso. La sobredosis aguda origina coma.

Quando se usa mefenitofna, suele acompañarse de otros agentes, en la dosis mínima posible y sólo en pacientes que no responden o no toleran agentes más inocuos. A causa del efecto sedante, la mefenitofna se emplea más lógicamente con la fenitofna que con fenobarbital o primidona.

PREPARADOS Y DOSIS.- La dosis diaria característica es de 300 a 600 mg. en adultos y de 100 a 400 mg. en niños. El fármaco se expende en tabletas de 100 miligramos.

ETOTOINA.- La Etotofna (peganone). Fue producida por Schwade y colaboradores (1956), y pareció tener algún valor para tratar los ataques del lóbulo temporal y los tonicoclónicos generalizados, y está relativamente libre de los efectos adversos característicos de la fenitofna. Sin embargo, por su es-

La eficacia sólo se emplea de cuando en cuando, principalmente como auxiliar de otros agentes, para tratar convulsiones tónico-clónicas generalizadas. La dosis diaria corriente para adultos es de 2 a 3 g; la etofina se expende en tabletas de 250 y 500 miligramos.

Los efectos secundarios corrientes de la etofina son erupción dérmica, molestias gastrointestinales y somnolencia. También se ha informado de linfadenopatía.

BARBITURICOS ANTICONVULSIVOS.

FENOBARBITAL.

El fenobarbital fue el primer agente epiléptico orgánico eficaz. Es el menos tóxico, el menos costoso y sigue siendo uno de los más eficaces y más empleados.

Propiedades Anticonvulsivas.- El fenobarbital es activo en la mayor parte de pruebas anticonvulsivas. Limita la propagación de actividad convulsiva y también aumenta el umbral convulsivo.

ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION.- La absorción del fenobarbital administrado por la boca es completa pero algo lenta. 10 a 25 por 100 del fenobarbital se elimina por excreción renal que depende del PH.

TOXICIDAD.

La Sedación.- La acción más inconveniente y frecuente del fenobarbital, se manifiesta en cierta medida, en todos los pacientes al comenzar el tratamiento, pero se adquiere tolerancia durante la medicación crónica. Con las dosis excesivas ocurren Nistagmo y Ataxia. El fenobarbital en ocasiones produce irritabilidad e hiperactividad en niños, y confusión en los ancianos.

En 1 a 2 por 100 de los pacientes ocurre erupción escarlatiniforme o morbiliforme, posiblemente con otras manifestaciones de alergia farmacológica. En nacidos de mujeres que han recibido fenobarbital durante el embarazo, se ha observado hipoprotrombinemia con hemorragia; la vitamina K es eficaz para -

tratamiento o profilaxia. Durante la administración crónica terapéutica de fenobarbital para la epilepsia, al igual que durante la administración de fenitoína ocurren anemia megaloblástica que responde al folato y osteomalacia que mejora con dosis altas de vitamina D.

PREPARADOS Y DOSIS.- El fenobarbital, U.S.P., y el fenobarbital sódico, U.S.P., se expenden en diversas presentaciones para uso bucal y parenteral. La dosis diaria corriente para adultos es de 1 a 3 mg/kg (60 a 200 mg). Las dosis dobles en los cuatro días iniciales brindan más rápidamente concentración farmacológica eficaz en el plasma, pero la sedación será notable. La dosis inicial corriente para niños es de 2 a 3 mg/kg. en dos tomas. La dosis se aumenta ulteriormente o se ajusta, según se necesite para dominar las convulsiones o según lo exija el efecto tóxico.

USOS TERAPEUTICOS.- El fenobarbital es agente eficaz para las convulsiones tonicoclónicas generalizadas (gran mal) y las corticales focales. Por su eficacia, por su escasa toxicidad y su precio bajo es el agente de elección para estas clases de epilepsia, particularmente en niños. También resulta útil para interrumpir el estado epiléptico o epilepsia subintrante y para profilaxia o tratamiento de las convulsiones febriles en niños de corta edad. El fenobarbital tiene valor limitado en la epilepsia del lóbulo temporal y puede exacerbar los ataques de pequeño mal. El fenobarbital siempre debe suspenderse gradualmente; la supresión repentina puede aumentar la frecuencia de las convulsiones o desencadenar estado epiléptico.

El uso del fenobarbital para tratar las epilepsias se amplia al final de este capítulo.

OTROS BARBITURICOS.

Mefobarbital.- El mefobarbital M.F. (Mebarq) es semejante al fenobarbital en propiedades farmacológicas, toxicidad y usos clínicos. Sin embargo, la absorción de mefobarbital administrado por la boca suele ser completa, y la dosis es aproximadamente doble que la del fenobarbital.

METABARBITAL.- El metabarbital se excreta sin modificación por la orina. Tiene mayor actividad sedante y menor acción antiepiléptica que el fenobarbi

tal. Se ha informado que es eficaz para los espasmos mioclónicos infantiles.- La dosis inicial para lactantes y niños de corta edad es de 50 mg, de 1 a 3 veces al día, la dosis para adultos es de 100 mg, 2 a 3 veces al día.

PRIMIDONA.- Es agente eficaz para tratar todas las clases de epilepsia, - excepto el pequeño mal.

EFFECTOS ANTICONVULSIVOS.- La primidona guarda semejanza con el fenobarbital en muchos efectos anticonvulsivos experimentales, pero es más selectiva - para modificar el cuadro convulsivo del electrochoque. Los efectos anticonvulsivos de la primidona administrada en animales se atribuyen al fármaco original y a sus metabolitos activos.

TOXICIDAD.- Las manifestaciones más corrientes son sedación, vértigo, bafidos, náuseas, vómitos, ataxia, diplopía y nistagmo. Los efectos secundarios a veces son muy intensos al comenzar el tratamiento.

Los efectos adversos son comparativamente raros, pero se ha informado de erupción maculopapulosa y morbiliforme, leucopenia, trombocitopenia, lupus -- eritematoso generalizado y linfadenopatía. También han ocurrido reacciones -- psicóticas agudas, por lo regular en pacientes de epilepsia del lóbulo temporal. Asimismo se han descrito enfermedad hemorrágica en el neonato y anemia megaloblástica y osteomalacia semejantes a las explicadas en relación con fenitoína y fenobarbital.

PREPARADOS Y DOSIS.- La primidona (Mysoline), se expende en tabletas de - 50 a 250 mg, y en forma de suspensión para uso bucal (250 mg/ 5 MI). La dosis diaria corriente para adultos es de 500 a 1500 mg. para niños es de 5 a - 20 mg./kg; el tratamiento debe comenzarse con dosis bajas y aumentarse gradualmente. Las dosis inferiores pueden ser posibles o necesarias cuando el -- fármaco se utiliza simultáneamente con fenitoína.

USOS TERAPEUTICOS.- Es útil contra epilepsia generalizada tonicoclónica, - cortical focal y del lóbulo temporal. Puede ser activa por sí sola en pacientes rebeldes a otros medicamentos, pero es más eficaz cuando se utiliza simultáneamente con fenitoína. Es ilógico combinarla con fenobarbital. La primidona es ineficaz contra el pequeño mal, pero a veces resulta útil para tratar -

los ataques mioclónicos en niños de corta edad.

CARBAMECEPINA.- (Tegretol). Si bien es agente prometedor para tratar la - epilepsia del lóbulo temporal, su utilidad seguirá siendo incierta en tanto - no se defina mejor la potencialidad de efecto tóxico grave. Es el agente pri- mario para tratar las neuralgias del trigémino y otras afines.

Los efectos anticonvulsivos de la carbamecequina en animales, guardan seme- janza con los de la fenitofina. Tiene capacidad limitada para aumentar el um- -bral convulsivo y no antagoniza al pentilentetrazol.

La absorción bucal es adecuada. Se excretan por la orina el fármaco.

TOXICIDAD.- La carbamecequina ha causado muertes por anemia aplásica y por sus efectos cardiovasculares; sin embargo es un fármaco potencialmente útil. Los efectos perjudiciales graves, además de la depresión de la médula ósea, -- incluyen leucopenia, púrpura trombocitopenica o insuficiencia ventricular iz- quierda y colapso intravascular.

Se ha informado de dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, trastornos- de la pigmentación cutánea y lupus eritematoso generalizado.

Los efectos perjudiciales más frecuentes de la carbamecequina incluyen di- plopía, visión borrosa, somnolencia, vahído, náuseas, vómitos y ataxia.

USOS TERAPEUTICOS.- Epilepsia. Se afirma que la carbamecequina domina o es beneficiosa por lo menos en 66 por 100 de los pacientes de epilepsia del lóbu- lo temporal, que ocurre aisladamente o en combinación con convulsiones tonico- clónicas generalizadas, y es algo menos eficaz contra las convulsiones gene- ralizadas aisladas.

La carbamecequina debe emplearse únicamente para tratar ataques suscepti- -bles rebeldes a los agentes establecidos. Cuando se usa, un requisito son las precauciones y resulta obligada la vigilancia cuidadosa de la función renal, - hepática y de la médula ósea. Es ineficaz para el pequeño mal o el mioclono - infantil.

La dosis diaria acostumbrada para adultos ha sido de 600 a 1200 mg, a la-

que se llega gradualmente desde una dosis inicial de 100 mg. dos veces al día.

La carbamecequina puede disminuir la concentración de fenitoína.

NEURALGIA.- La carbamecequina fue introducida por Blom a principios del decenio de 1960 y en la actualidad es el agente primario para tratar neuralgias del trigémino y del glosofaríngeo. También es eficaz en el dolor tabético lancinante.

La carbamecequina no es analgésico y no debe emplearse para aliviar otra clase de dolores.

La mayoría de los pacientes de neuralegia benefician inicialmente, pero sólo 70% obtienen alivio continuado. Los efectos secundarios han exigido suspender el tratamiento a 20 por 100 de los pacientes. La medicación simultánea con fenitoína puede ser útil cuando no basta la carbamecequina para ser satisfactoria. La dosis corriente de sostén para adultos es de 400 a 800 mg. al día, a la que se llega por aumento de graduación desde una dosis inicial de 100 mg. dos veces al día.

SUCCINIMIDA

ETOSUXIMIDA.

Las succinimidas surgieron de la busca sistemática de agentes eficaces - menos tóxicos que las oxazolindionas para tratar el pequeño mal. La etosuximida es el agente de elección para esta clase de epilepsia.

La etosuximida es la más activa contra las convulsiones por pentilente-tetrazol y la más electiva para ataques de pequeño mal.

Propiedades anticonvulsivas.- El carácter más destacado de los dos fármacos es la protección contra las convulsiones por pentilente-tetrazol. La etosuximida también eleva el umbral para convulsiones por electrochoque.

ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION. La etosuximida se absorbe completamente, en esencia, por el aparato gastrointestinal. En una a siete horas ocurre concentración plasmática máxima después de una dosis bucal.

En el ser humano, 10 a 20 por 100 del fármaco se excreta sin modificación por la orina.

TOXICIDAD.- Los efectos relacionados con la dosis más frecuentes son -- trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia) y efectos sobre el SNC, (somnolencia, letargo, euforia, aturdimiento, cefalalgia e hipo). Se adquiere algo de tolerancia a estos efectos . También se ha informado de síntomas semejantes a los de Parkinson y fotofobia. Principalmente en pacientes con antecedentes de trastorno psiquiátrico, han ocurrido intranquilidad, agitación, ansiedad, agresividad, incapacidad para concentrarse y -- otros efectos sobre la conducta.

También se han atribuido al medicamento urticaria y otras reacciones - dérmicas, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso generalizado, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y anemia aplásica. La leucopenia puede ser pasajera, aunque se continúe el fármaco, - pero la depresión de la médula ósea ha causado varias muertes. No se ha informado de toxicidad renal ni hepática.

PREPARADOS Y DOSIS.- La etosuximida (Zarontin, se expende para administración bucal en cápsulas de 250 mg. y en jarabe que posee 250 mg. 5 ml; la dosis diaria inicial de 250 mg. en niños y 500 mg. en adultos se eleva por incremento de 250 mg. con intervalos semanales hasta que se domina adecuadamente los ataques o sobreviene toxicidad. La dosis corriente de sostén es - de 20 a 40 mg/kg. Se necesita mayor prudencia si la dosis diaria excede de 1500 mg. en adultos o de 750 a 1000 mg. en niños.

CONCENTRACION PLASMÁTICA DEL MEDICAMENTO.- Durante la medicación crónica en niños, la concentración plasmática de etosuximida es, en promedio de 2 a 4 mg/ml. por mg/kg. de dosis diaria. El estado de meseta se alcanza en cuatro a seis días.

USOS TERAPEUTICOS.- La etosuximida es más eficaz que la trimetadiona -- contra el pequeño mal y tiene peligro menor de efectos secundarios graves; - es el agente de elección para esta clase de epilepsia. En la mayoría de los pacientes se necesita administración concomitante de fenitofina o primidona - contra las convulsiones generalizadas tonicoclónicas relacionadas o disimuladas. La etosuximida es ineficaz para dominar otras clases de epilepsia.

OTRAS SUCCINIMIDAS.

METOSUXINIMIDAS.- Fue introducida por Zimmerman (1956) para tratar el pequeño mal. La metosuximida, particularmente cuando se administra simultáneamente con otros fármacos, también puede ser útil para tratar la epilepsia del lóbulo temporal. Los efectos perjudiciales gastrointestinales y centrales tienen un cuadro semejante a los de la etosuximida. También se ha informado de depresión grave, erupciones dérmicas, fiebre, edema periorbitario, leucopenia, anemia aplásica, nefropatía y hepatotoxicidad. La metosuximida, N.F. (Celontin), se expende en cápsulas de 150 y 300 mg; el medicamento se comienza con 300 mg. diarios; la dosis diaria corriente para adultos es de 600 a 1200 mg; debe vigilarse cuidadosamente pacientes que reciben dosis altas, especialmente de varios fármacos.

La metosuximida se absorbe y metaboliza rápidamente. Se excreta sin modificación por la orina.

FENSUXIMIDA.- La primera succinida introducida para tratar el pequeño mal (Zimmerman 1951) fue la fensuximida. Su escasa eficacia la ha relegado a papel secundario. Los efectos gastrointestinales y centrales son semejantes a los de la etosuximida. Se ha informado asimismo de estado de ensueño, erupciones, fiebre, granulocitopenia, leucopenia y nefropatía reversible.

La fensuximida, N.F (Milontin), se expende en cápsulas de 250 y 500 mg. y en suspensiones que posee 300 mg/ 5 ml; la dosis diaria corriente para adultos es de 2 a 4 gramos.

OXAZOLIDINADIONAS.

TRIMETADIONA.- Aunque ya no es el agente clínico de elección, la trimetadiona se ha estudiado ampliamente en el laboratorio y la clínica y en este sentido; aún puede considerarse prototipo de agentes útiles contra el pequeño mal.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS.- La propiedad anticonvulsiva más destacada de la trimetadiona en animales de laboratorio en su efecto protector contra convulsiones por pentilentetrazol, y en este sentido difiere de la fenitofina.

En animales de laboratorio, en dosis no depresoras la trimetadiona im-

pide por completo todos los datos de excitación central por pentilentetrazol. A la inversa, la depresión central por dosis grandes de trimetadona es antagonizada completamente por el pentilentetrazol. En consecuencia, los dos fármacos son antagonistas mutuos. La trimetadona, al igual que los barbitúricos protege en medida variable contra otros convulsivos químicos y aumenta el umbral para convulsiones por electrochoque. A diferencia de los barbitúricos e hidantoínas antiepilépticos característicos, no modifica el cuadro convulsivo máximo en pacientes psiquiátricos sometidos a electrochoque, incluso en dosis bastante superiores a las aceptadas para anular los ataques de pequeño mal.

ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION, Y EXCRECION.- La trimetadona se absorbe rápidamente en el aparato gastrointestinal; la concentración plasmática máxima después de una dosis ocurre en 1/2 a 2 horas. La trimetadona no experimenta metabolismo ulterior, sino se excreta sin modificación por la orina.

TOXICIDAD.- Los efectos perjudiciales más frecuentes de la trimetadona son sedación y hemeralopía (visión borrosa en la luz intensa o efectos de deslumbramiento). Este último parece ser efecto sobre las capas naturales de la retina y no sobre los fenómenos fotoquímicos. La hemeralopía no suele exigir que se suspenda la medicación y puede vencerse valiéndose de anteojos de color. Los niños son menos susceptibles que los adultos. La somnolencia tiende a disminuir al continuar el medicamento. La trimetadona también puede desencadenar convulsiones tonicoclónicas generalizadas en algunos pacientes de pequeño mal concomitante con gran mal.

Efectos secundarios menos frecuentes pero más graves incluyen dermatitis exfoliativa y otras erupciones dérmicas, discracias sanguíneas, hapatitis y nefrosis. No se ha informado de muertes. Han ocurrido pancitopenia y anemia aplásica fulminante.

PREPARADOS Y DOSIS.- La trimetadona, U.S.P (Tridione), se expende para uso bucal en forma de cápsulas de 300 mg. tabletas ensulzadas de 150 mg. y solución con sabor (40 mg/ml.). La dosis diaria acostumbrada es de 900 a 2100 mg. para adultos, y de 20 a 60 mg/Kg. (300 a 900 mg) para niños. Sin embargo, a veces se necesitan dosis mayores y la dosificación se individualiza para cada paciente con el fin de brindar eficacia máxima con efectos secundarios mí-

nimos . Aunque suele administrarse en varias tomas, puede ser satisfactoria - una sola dosis diaria.

USOS TERAPEUTICOS.- La trimetadiona se emplea únicamente para tratar el - pequeño mal, y por lo regular sólo en pacientes dominados inadecuadamente por la etosuximida o que no la toleran. A causa de la potencialidad para efecto - tóxico grave, el tratamiento con trimetadiona exige vigilancia médica íntima- del paciente, sobre todo en el primer año. Sin embargo, sus efectos secunda- rios no deben impedir que se aprovechen cabalmente la trimetadiona cuando es- tá indicada y si la medicación puede vigilarse adecuadamente.

PARAMETADIONA.

Davis y Lennox (1947) fueron los primeros en informar la utilidad clínica de la parametadiona en el pequeño mal. Es semejante en propiedades farmacoló- gicas, usos terapéuticos, dosis y toxicidad a la trimetadiona.

La parametadiona, U.S.P (Paradione), se expende en cápsulas de 150 y 300- mg. y en solución con sabor (300 Mg/Ml.).

Aunque los efectos secundarios de la parametadiona y la trimetadiona son- semejantes, la frecuencia informada de reacciones perjudiciales graves pudie- ra ser menor para la parametadiona. Quizá tenga mayor importancia, que los in- dividuos que no toleran una de las oxazolidinadonas pueden tolerar la otra.

Se secreta lentamente por la orina. El metabolito se acumula durante la - medicación crónica y probablemente sea la causa de la mayor parte de la acti- vidad anticonvulsiva del fármaco original, al igual que ocurre con la dimeta- diona para la trimetadiona.

BENZODIACEPINAS.

Las benzodiacepinas se emplean clínicamente de manera principal como se- dantes y contra la ansiedad; aquí nos suscribimos a considerar su posible uti- lidad para tratar las epilepsias; el diacepam puede considerarse prototipo.

DIACEPAM.

PROPIEDADES ANTICONVULSIVAS.- Inhiben la propagación de actividad convul-

siva mediante focos epileptógenos en corteza, Tálamo y estructuras límbicas- pero no anulan la descarga anormal del foco. En dosis bajas, las benzodiacepinas inhiben la actividad polisináptica, de la médula espinal y disminuyen la actividad neuronal en el sistema reticular mesencefálico. Se ha sugerido- que las propiedades anticonvulsivas (al igual que otros efectos sobre el SNC) de las benzodiacepinas pueden resultar de que remeda los efectos del neuro-- transmisor inhibitorio substitutivo.

ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION.- Después de la ad ministración intravenosa del diacepam muestra la cinética de redistribución - característica de agentes muy liposulubles. Los efectos centrales aparecen en breve, pero se usan rápidamente conforme el fármaco se redistribuye en otros - tejidos.

La absorción por vfa bucal del diacepam es adecuada. La mayor parte del - medicamento se elimina por la orina.

TOXICIDAD.- Pueden ocurrir depresión cardiovascular respiratoria después- de la administración intravenosa de diacepam, particularmente si se han admi- nistrado antes otros anticonvulsivos o depresores centrales.

La sedación es el efecto secundario más destacado del diacepam, durante - la medicación bucal crónica; también son frecuentes la ataxia y la incordina- ción. Aunque se adquiere tolerancia parcial a estos efectos persisten en medi- da importante . Otros efectos inconvenientes incluyen disartria, vahídos, fal- ta de atención e hipotonia. De cuando en cuando hay excitación. Los efectos - sobre la conducta son variados, pero han incluido crisis psicóticas agudas. - Pueden presentarse aumento del apetito con ganancia de peso o anorexia con -- pérdida de peso. En niños puede ser molesto el aumento de las secreciones sa- lival y bronquial.

PREPARADOS.- El diacepam U.S.P (Valium), se expende en tabletas de 2, 5 y 10 mg. y en solución (5mg/ml) para inyección. El disolvente del preparado co- mercial para uso parenteral es una mezcál de glicol propilénico, etanol y --- agua y no debe diluirse con soluciones acuosas.

USOS TERAPEUTICOS.- El diacepam, administrado por vfa intravenosa, es el-

agente de elección para interrumpir el estado epiléptico o epilepsias subintrante. El papel del diacepam y otras benzodiacepinas para tratamiento bucal crónico de las epilepsias no está bien definido pero es patentemente limitado.

Estado epiléptico.— Administrado lentamente por vía intravenosa el diacepam interrumpe las convulsiones recurrentes en 80 a 90 por 100 de los casos y en su mayor parte de manera independiente de la clase de convulsión o de la etiología. La dosis corriente para adultos y niños mayorcitos, es de 5 a 10 mg, según se necesite. Debe tenerse a la mano equipo para conservar las vías aéreas y para sosten mecánico de la ventilación. Dado que los efectos del diacepam intravenoso terminan por redistribución del fármaco. Los ataques pueden recurrir en término de 30 a 60 minutos y quizá se necesiten dosis adicionales. El tratamiento adecuado de sostén con otros agentes debe comenzarse sin tardanza.

Se ha informado de resultados prometedores con las benzodiacepinas para tratar mioclono infantil, otras clases de epilepsia tonicoclónica y acinética y pequeño mal. Por desgracia, a menudo se adquiere tolerancia al efecto antiépiléptico de las benzodiacepinas en estos pacientes. Aunque la eficacia puede recuperarse al aumentar la dosis, pueden tornarse destacados la sedación y otros efectos inconvenientes. La dosis diaria aconsejada de diacepam, como auxiliar de otro tratamiento en el mioclono infantil y otras clases de ataques en niños de corta edad es de 0.1 a 1 mg/Kg. El medicamento se comienza con dosis bajas y se aumenta gradualmente para disminuir lo más posible los efectos sedantes.

OTRAS BENZODIACEPINAS.

Además del diacepam, las benzodiacepinas que se han sometido a ensayo clínico como agentes antiépilépticos incluyen clorodiacepóxido (Librium), oxacepam (Serac), cloracepato (Teanxene), nitracepam (Mogadon) y clonacepam (clonopin). Como explicamos al hablar del diacepam, el ensayo clínico de estos agentes para el tratamiento bucal crónico de las epilepsias ha sido algo alentador, pero no concluyente. Su valor seguirá en la incertidumbre mientras no se comparen entre sí y con agentes antiépilépticos establecidos en ensayos adecuadamente controlados, y lo que es más importante, hasta que se valore y estudie cabalmente la tolerancia a sus efectos antiépilépticos. De-

manera análoga, se necesita mucha experiencia adicional para valorar el papel de los congéneres más liposolubles como agentes intravenosos para dominar el estado epiléptico o epilepsia subintrante.

OTROS AGENTES ANTIEPILEPTICOS.

ACETILUREAS.

FENACEMIDA.- (Fenilacetilurea). Aun si su eficacia no fuera puesta en duda, su valor y su uso clínicos serían limitados mucho por la posibilidad de efecto tóxico grave, se ha llamado "Fármacode último recurso". La fenacemida sólo debe emplearse para tratar la epilepsia del lóbulo temporal rebelde a otros agentes, en combinación con otros fármacos, y únicamente si pueden efectuarse vigilancia y supervisión adecuadas. Es obligada la valoración periódica de la función hepática, renal y de la médula ósea. Deben hacerse conocer al paciente y familia los peligros del fármaco.

La fenacemida, NF. (Phenurone), se expende en tabletas de 500 mg. La dosis diaria adultos ha variado entre 1.5 a 5 gramos. La fenacemida se absorbe casi por completo en el aparato gastrointestinal.

Los efectos perjudiciales importantes de la fenacemida limitan mucho su empleo y a menudo exigen suspender el fármaco. Pueden ocurrir efectos sobre la conducta en 17 por ciento de estos pacientes, que incluyen cambios de personalidad, comportamiento agresivo, reacciones paranoide y depresiva y psicosis aguda. Otros efectos perjudiciales son síntomas gastrointestinales., (8 por 100), erupciones (5 por 100), somnolencia (4 por 100), anemia aplásica - (2 por 100), y a veces nefritis. Han ocurrido muertes por anemia aplásica.

En dosis no tóxicas, anula la fase extensora tónica de las convulsiones máximas por electrochoque, eleva el umbral para convulsiones por electrochoque en animales normales e hiponatremicos e impide o modifica las convulsiones por pentilentetrazol. Dosis altas de fenacemida en animales causan depresión del SNC.

PRINCIPIOS GENERALES Y ELECCION DE FARMACOS PARA TRATAMIENTOS DE LAS EPILEPSIAS.

La elección inicial del medicamento o la combinación de medicamentos óptimos posibles se funda en la clase de convulsiones, a juzgar por antecedentes y EEG. La medicación se elige para adaptarse a los ataques. El médico debe tornarse perito en los agentes primarios y no debe efectuar ensayos esporádicos-- de diversos fármacos de valor limitado o incierto.

Son indispensables para el tratamiento óptimo de la epilepsia los siguientes factores: llenar una forma impresa de ataques por el paciente a un familiar, visitas frecuentes al médico o la clínica antiepiléptica, particularmente en el periodo temprano del tratamiento pues los efectos secundarios hematológicos y otros posibles exigen consideración de cambio en los medicamentos,-- vigilancia a largo plazo, que incluye repetir el EEG, y exploración neurológica. Es aspecto básico del buen éxito del tratamiento la regularidad de la medicación.

Incluso cuando se prevee que se necesitará tratamiento con muchos fármacos la medicación se comienza con uno solo. La dosis inicial suele ser la que se espera brinde concentración farmacológica en el plasma durante el estado de meseta por lo menos en la parte inferior de la gama relacionada con la eficacia -- clínica, sin embargo, para disminuir los efectos secundarios relacionados con la dosis, algunos fármacos se comienzan con dosis disminuidas y poco a poco se llega a la dosis clínicamente eficaz. La dosis de carga o cebamiento se emplea únicamente si la urgencia para dominar los ataques excede del peligro de efectos perjudiciales durante el tratamiento inicial.

La dosis se aumenta con intervalos adecuados, según exijan el dominio de -- los ataques o según limite la toxicidad, y conviene hacer este ajuste al vigilar la concentración plasmática del medicamento.

A menos que lo exijan efectos perjudiciales graves del medicamento, la dosis farmacológica siempre debe disminuirse gradualmente cuando se va a suspender un fármaco, para disminuir el peligro de desencadenar estado epiléptico.--- Ningún medicamento deberá descartarse como inútil a menos que la toxicidad manifiesta o la vigilancia de la concentración plasmática del fármaco indique que el paciente en realidad ha estado ingiriendo el medicamento como se le recetó.

Son causas corrientes de fracaso de la medicación antiepiléptica las si---

güentes: diagnóstico inadecuado de la clase de ataque, elección equivocada del fármaco, dosis insuficiente o excesiva, cambios demasiado frecuentes en la medicación sin tomar en cuenta el tiempo necesario para la transición entre los estados de meseta, no aprovechar plenamente las ventajas de la administración de varios fármacos no prestar atención a los aspectos auxiliares del tratamiento y cumplimiento malo por parte del paciente.

RESUMEN. De la elección de fármacos para clases específicas de epilepsias.

Epilepsia de pequeño mal.- La trimetadiona fue el primer agente de beneficio selectivo contra la epilepsia de pequeño mal en niños. Como consecuencia, la reputación ha excedido el valor verdadero. La etosuximida es más eficaz y tiene menor riesgo de efecto tóxico grave; en la actualidad se considera el agente de elección: cabe lograr control completo del pequeño mal en aproximadamente 50 por 100 de los pacientes, y disminución importante de la frecuencia de los ataques en 25 por 100 adicional. La trimetadiona u otros agentes eficaces contra el pequeño mal se emplean en pacientes rebeldes a la etosuximida.

La fenitofna, el fenobarbital y la primidona son ineficaces contra el pequeño mal y pueden aumentar la frecuencia de accesos, pero se necesita de uno de estos agentes en la mayoría de los pacientes, como tratamiento adicional contra la aparición de convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Ataques parciales con Sintomatología compleja (ataques del lóbulo temporal Psicomotores). La epilepsia del lóbulo temporal suele ser más rebelde a los medicamentos que otras clases corticales focales. El fenobarbital rara vez es eficaz; los agentes de elección son fenitofna y primidona. Aunque cualquiera de estas substancias puede ser eficaz por sí mismas, a menudo es mejor combinarlas. En caso de necesidad, la fenitofna puede substituirse por mefenitofna o añadirse metosuximida.

La posición definitiva de la carbamazepina en esta asociación dependerá de que se dilucide su potencial tóxico. La fenacemida, en combinación con otros agentes, puede emplearse si fracasan medicamentos menos peligrosos.

Convulsiones en lactantes y niños. Los espasmos mioclónicos infantiles con hiparritmia son rebeldes a los antiepilepticos corrientes; los agentes de ---

elección son corticotropina o corticosteroides suprarrenales. Cuando más temprano se haga el diagnóstico y se comience el tratamiento, tanto más eficaz será este último. El diacepam u otra benzodiazepinas puede ser auxiliar útil, pero la tolerancia suele ser destacada.

La primidona, posiblemente con una benzodiazepina como auxiliar, quizá sea -- eficaz contra ataques mioclónicos, acinéticos y atónicos en niños de corta edad.- El fenobarbital brinda profilaxia eficaz contra las convulsiones febriles; tam-- bién puede emplearse, con tratamiento antiepiléptico adecuado para tratar las convulsiones febriles.

La fenitofina es comparativamente ineficaz y puede producir intranquilidad e -- hiperactividad cuando se emplea en niños de corta edad (Laurance, 1970). En los ataques tonicoclónicos generalizados en menores de cinco años de edad el fenobarbital es el fármaco de elección.

Estado epiléptico y otras urgencias convulsivas. El diacepam, administrado -- por vfa intravenosa, es el agente de elección para estado epiléptico o epilepsia-subintrante. Es eficaz en 80 a 90 por 100 de los casos, casi independientemente - de la clase de los ataques o la etiología de los mismos. También por vía intravenosa el fenobarbital o fenitofina. Esta última debe administrarse con velocidad inferior a 50 Mg. por minuto, incluso más lentamente en pacientes ancianos, para - disminuir el peligro de toxicidad central y cardiovascular. Sea cual sea el agente empleado, deberá tenerse disponible inmediatamente equipo para conservar permeables las vfas aéreas y para sostén mecánico de la ventilación.

Tratamiento antiepiléptico y gestación . Los nacidos de epilépticas que recibieron medicamento anticonvulsivo durante los primeros meses del embarazo tienen aumento al doble o el triple de la frecuencia de gran diversidad de defectos congénitos. Los datos son más abundantes en cuanto al tratamiento con fenobarbital-- o fenitofina, y hay orientaciones que sugieren relación semejante con otros agentes antiepilépticos. No puede absolverse a alguno de ellos.

La mayoría (90 por 100) de las mujeres epilépticas tratadas con fármacos antiepilépticos dan a luz niños normales. Además la epilepsia misma probablemente - entrañe peligro de defectos fetales, y la supresión repentina del medicamento lle

va el peligro patente de estado epiléptico y los peligros que representa para madre y feto. Por estos motivos, la medicación antiepiléptica no deberá suspenderse en embarazadas en quienes el medicamento es necesario para impedir ataques mayores. Sin embargo, según la frecuencia y la gravedad de los ataques en la paciente individual, puede ser practicable y conveniente, sobre todo en el primer trimestre, disminuir con prudencia la dosificación hasta el mínimo. Cuando hay deficiencia de ácido fólico, deberá corregirse.

Los recién nacidos de mujeres que recibieron fenobarbital, primidona o fenitofina en el embarazo pueden presentar deficiencia de factores de la coagulación que dependen de vitamina "K", y quizá ocurra hemorragia graves en las primeras 24 horas de la vida. La hemorragia puede impedirse por administración de vitamina "K".

F) ANTIHISTAMINICOS.

ANTAGONISTAS DE LA HISTAMINA

(ANTIHISTAMINAS)

Historia.- Hace tiempo se sabía que los fármacos de acción antagonista de la histamina ofrecerían gran interés, como armas de investigación y como agentes terapéuticos. Esta sustancia, 2-isopropil-5- metilfenoxietildietilamina, protegía contra varias dosis mortales de histamina, antagonizaba los espasmos producidos por esta en diversos músculos lisos y, lo que es más importante, -- disminuía los síntomas de choque anafiláctico. Se descubrió luego una sustancia más eficaz, dietilaminoetil-N-etilnilina. Este compuesto también bastante tóxico; pero un derivado dimetilamínico, antergan, preparado por Mosnier e investigado por Halpern (1942) bastante aceptable, fue el primer antihistamínico empleado en terapéutica. Poco después vino el nuevo compuesto, Neoantergan (Bovet y colaboradores, 1944). El maleato de pirilamina, sigue siendo uno de los antihistamínicos más eficaces. En Estados Unidos se continuó la investigación en el grupo de los compuestos originales de Fourneau y se descubrieron dos antagonistas muy activos de la histamina; difenhidramina (Luew y col., -- 1946) y tripelenamina (Yonkman y col., 1946).

Hacia 1940 se descubrió que muchas sustancias tenían propiedades antihistamínicas importantes. La mayor parte de los empeños tuvieron buen éxito, y el médico en breve se vio enfrentado a decenas de antihistamínicos para elección, la mayor parte de los cuales brindaban ventaja escasa y ninguna en comparación con los compuestos originales.

Todos estos antihistamínicos tradicionales, si bien antagonizan de manera eficaz muchas reacciones importantes a la histamina de manera consistente no inhibieron otras, entre las cuales se destaca la secreción gástrica de ácido. El descubrimiento por Black y colaboradores en 1972 de agentes que bloquean de manera selectiva la secreción gástrica y otros efectos provocados por histaminas rebeldes a los antihistamínicos adicionales señaló una brecha en el campo. El descubrimiento brindó inmediatamente nuevas armas para investigar la importancia de la histamina en fenómenos fisiológicos y fisiopatológicos, y prometió una nueva clase de agentes terapéuticos potencialmente importantes los antagonistas H₂.

Antagonismo de Receptores de Histamina H1 y H2: Nomenclatura. Los antihistamínicos tradicionales, como los que se enumeran en los cuadros 29-1 y 29-2, son eficaces contra muchas reacciones a la histamina sobre el músculo liso u otros sistemas que aparentemente son mediados por una clase farmacológicamente delimitada de receptores de histamina, los receptores H1 de Ash y Schild (1966). Esta nueva clase de antagonistas de la histamina bloquea las acciones de la histamina sobre receptores de una clase distinta, llamados receptores de histamina H2 (Black y col., 1972). Por analogía pudieran llamarse antagonistas de receptores H1 de la histamina a los antihistamínicos clásicos. Sin embargo, esta nomenclatura es algo engorrosa y pudiera ser permisible, por analogía con el campo de las catecolaminas en relación con los fármacos de bloqueo a y bloqueo b, llamarlos sencillamente medicamentos de bloqueo H1 y H2 (incluso bloqueadores H1 y H2), siempre que el contexto sea claro.

Propiedades farmacológicas.- La mayor parte de los antagonistas de receptores H1 tienen acciones farmacológicas y aplicaciones terapéuticas comunes, por lo que conviene descubrirlos juntos.

Antagonismo de la histamina.- La capacidad de inhibir los efectos de la histamina sobre la permeabilidad capilar y sobre el músculo liso vascular, bronquial y de muchas otras clases es la propiedad que caracteriza a los antagonistas H1 y que brinda la base para su uso clínico principal en estados de hipersensibilidad (alérgico) y en otras circunstancias en las cuales hay liberación de histamina endógena.

Músculos lisos.- Los bloqueadores de H1 bloquean eficazmente las respuestas a la histamina en el músculo liso. En el conducto digestivo, los estudios más numerosos se han hecho en el fleón de cobayo in vitro, preparación que revela claramente la naturaleza competitiva característica del antagonismo y su alto grado de especificidad.

El antagonismo de la acción constrictora de la histamina en el músculo liso de las vías respiratorias se muestra fácilmente in vivo, en preparación de pulmón aislada y en tiras de músculo traqueal bronquial o bronquiolar de varias especies animales y del hombre.

En el árbol vascular, los bloqueadores de H1 antagonizan los efectos vaso-

CUADRO 29-1.
ANTAGONISTA DEL H1. REPRESENTATIVOS.

Histamina.

Difenhidramina (una etanolamina)

Pirilamina (una etilendiamina)

Clorfeniramina (una alquilamina)

Clorociclina (una piperacina)

Prometacina (una fenotiacina).

CUADRO 29-2. PREPARADOS Y DOSIS DE LOS BLOQUEADORES DE H1. OFICIALES.

124

CLASE Y NOMBRE COMUN	NOMBRE COMERCIAL REGISTRADO	DURACION DE LA ACCION (HORAS)	PREPARADO CORRIENTE	OTROS PREPARADOS	DOSIS (ADULTO)
<u>ETANOLAMINAS</u> Clorhidrato de difenhidramina	Benadryl	4-6	Cápsulas 25 y 50 Mg.	Inyección (jeringa y ampolleta) elixir.	50 Mg.
Dimenhidrinato	Dramamine	4-6	Tabletas 50 Mg.	Inyección, supositorios;- jarabe.	50 Mg.
Maleato de carbinoxamina	Cristin	3-4	Tabletas, 4 Mg. tabletas de acción repetida 8 y 12 Mg.	Elixir	4 Mg.
<u>ETILENIDIAMINAS</u> Clorhidrato de tripelemamina	Pyribenzamine	4-6	Tabletas, 25 y 50 mg. tabletas de acción difenrida, 50 y 100 mg.	Crema (aplicación local), 2 por 100.	50 Mg.
Citrato de tripelemamina	Pyribenzamine		Elixir 37.5 Mg/ 5 ml.		75 Mg.
Maleato de pirilamina	Histalo, Neo-Antergan Neo-Pyramine, Nisal.	4-6	tabletas, 25 y 50 Mg.	Diversos (en combinaciones)	25-50 Mg.
Fosfato de antazolina	Vasocor-A	3-4	Solución oftálmica, 0.5 por 100 (menos irritante que otras antihistaminas)		
Clorhidrato de metapirileno	Histadyl	4-6	Cápsulas, 25 y 50 mg. tabletas 50 mg.	Inyección jarabe.	25-50 mg.

CLASE Y NOMBRE COMUN	NOMBRE COMERCIAL REGISTRADO.	DURACION DE LA ACCION. (HORAS)	PREPARADO CORRIENTE	OTROS PREPARADOS	DOSIS (ADULTO)
<u>ALQUILAMINAS</u>					
Maleato de clorfeniramina.	Clorotrimetón y otros.	4-6	Tabletas, 4 mg. de acción repetida, 8 y 12 mg.	Inyección; Jarabe	2-4 mg.
Maleato de bromofeniramine	Dimetano Disomer	4-6	Tabletas, 4 mg.	Elixir	4-8 mg.
<u>PIPERACINA</u>					
Clorhidrato de ciclina	Marezine	4-6	Tabletas, 50 mg.	Supositorios 50 y 100 mg, inyección.	50 mg.
Lactato de ciclina.	Marezine	4-6	Sol. Inyectable 50 mg/ml. en ampolleta de 1 ml.		50 mg.
Clorhidrato de meclicina.	Bonina	12-24	Tabletas para mascar, 25 mg.		25-50 mg.
<u>FENOTIACINAS</u>					
Clorhidrato de prometacina.	Phenergan	4-6	Tabletas, 12.5 25 y 50 mg.	Inyección supositorios jarabe.	25-50 mg.

dilatadores, más importantes. Esto sucede en la dilatación "capilar" localizada, que origina el eritema cutáneo cuando se inyecta histamina por vía intradérmica, y en la dilatación más generalizada que causa disminución de la presión arterial.

Permeabilidad capilar.- Las drogas bloqueadoras del H1 antagonizan eficazmente la acción de la histamina que aumenta la permeabilidad capilar y causa edema. El antagonismo más sobresaliente se observa cuando se aplica la antihistamina localmente, pero incluso cuando se administra por vía general, se sigue obteniendo una reducción notable del edema.

"Bochorno" y prurito.- Estos componentes de la respuesta triple provocada por la inyección intradérmica de la histamina son manifestaciones de una acción estimulante de la histamina en las terminaciones nerviosas. Los bloqueadores de H1 reprimen los dos fenómenos aunque la mayor parte de los antagonistas H1 tienen propiedades anestésicas locales no pueden explicar por completo su eficacia para contrarrestar los efectos mencionados de la histamina.

Médula Suprarrenal y Ganglios Autónomos.- Los fármacos de bloqueo H1 inhiben selectivamente el efecto estimulante de la histamina sobre las células cromafines suprarrenales, al igual que el efecto comparativamente débil de la histamina de estimular células de ganglios autónomos.

Incapacidad para inhibir la secreción gástrica.- El efecto estimulante de la histamina sobre la secreción gástrica se cuenta entre los mediados por receptores H2, y no es inhibido por agentes de bloqueo H1. Este fracaso se ilustra en cobayos protegidos contra la muerte por asfixia provocada por histamina valiéndose de fármacos de bloqueo H1; estos animales pueden morir ulteriormente por úlcera perforada que resulta de hipersecreción gástrica.

Otras glándulas exocrinas.- Hay datos contradictorios a cerca de la eficacia de los fármacos de bloqueo H1 para inhibir la secreción salival y de otras glándulas exocrinas provocadas por histamina, pero suele manifestarse algo de inhibición.

Incapacidad para inhibir la liberación de histamina endógena.- Es indispensable señalar que los agentes de bloqueo H1 y H2 no inhiben la liberación de histamina. En realidad, el efecto de los antagonistas de la histamina tiende a

ser el opuesto, esto es, facilitar la liberación. En consecuencia, los efectos beneficiosos de los antagonistas de la histamina se circunscriben a antagonizar respuestas a la histamina liberada.

Fenómenos de hipersensibilidad: anafilaxia y alergia.- En la explicación sobre las limitaciones de la hipótesis de la medición de la histamina en --- cuanto a la anafilaxia y otras reacciones alérgicas, se señaló que además de la histamina se liberan otros autocoides potentes, los cuales tienen efectos rebeldes a la inhibición por antagonistas de histamina.

En el ser humano, la histamina tiene papel intermedio. En consecuencia, - en el ser humano se advierte que se dominan bastante bien algunos fenómenos, - entre ellos la formación de edema y el prurito; el dominio es menor en otros, como la hipotensión, y la broncoconstricción se modifica en medida escasa, si acaso lo hace.

Aunque el edema laríngeo es carácter destacado de la anafilaxia mortal en el ser humano y los fármacos de bloqueo H1 antagonizan la formación de edema, la urgencia del choque anafiláctico exige medicamentos, como la adrenalina, - de efecto más potente y rápido y que además contrarresten los efectos broncoconstrictor e hipotensor comparativamente rebeldes. Los efectos antagónicos - de mayor importancia clínica de los fármacos de bloqueo H1 en respuestas alérgicas experimentales en el ser humano son contra las de carácter local. Aunque hay antagonismo adecuado de las respuestas alérgicas de la piel o las mucosas humanas (posiblemente en estos sitios sea importante la histamina), la del -- pulmón humano se modifica poco, principalmente a causa de la potencia broncoconstrictora. El mismo cuadro general se observa en las alergias clínicas, y merece la pena destacar especialmente la ineficacia de los antagonistas de la histamina en el asma humano.

Respuestas a fármacos que liberan histamina.- Son dominadas algo mejor -- por agentes de bloqueo H1 en el ser humano que las respuestas alérgicas, posiblemente por que las sustancias que participan son en menor número y la histamina es comparativamente más importante. Sin embargo, las limitaciones del antagonismo son, en esencia, las descritas al hablar de las respuestas alérgicas.

Sistema nervioso central.- Los antagonistas de H1 tienen efectos estimu--

lantes y depresor del sistema nervioso central. Se observa ocasionalmente estimulación en pacientes que reciben dosis ordinarias y que se ponen inquietos nerviosos y no pueden dormir. Además la excitación central es un aspecto sobresaliente del envenenamiento con antihistamínicos y puede producir convulsiones particularmente en lactantes. Por otra parte, la depresión central es acompañamiento corriente de dosis terapéuticas. Varían la susceptibilidad de los pacientes y las respuestas a fármacos determinados. Sin embargo, algunos antihistamínicos, como las etanolaminas son particularmente activas; por ejemplo, la difenhidramina causa somnolencia en aproximadamente 50 por 100 de quienes la reciben.

Efecto anestésico local.- Los fármacos de bloqueo H1 poseen actividad anestésica local. Algunos son más potentes que la procaína; son especialmente activos la prometacina y la pirilamina.

Efectos autónomos.- La mayor parte de los antihistamínicos poseen algo de actividad anticolinérgica, que explica la sequedad de la boca que experimentan algunos pacientes, y en casos más raros, otros efectos secundarios, como dificultad para orinar e impotencia.

Aparato Cardiovascular.- La inyección intravenosa rápida de un antagonista de H1 causa una caída transitoria de la presión arterial tal vez relacionada con su actividad anestésica local; pero la presión arterial se conserva bien, e incluso se eleva, cuando se administra lentamente el medicamento; no se observan efectos importantes del aparato cardiovascular durante el empleo terapéutico de los antihistamínicos.

ABSORCIÓN, DESTINO Y ELIMINACION.- Los antagonistas de H1 se absorben con facilidad en el tubo digestivo y en los sitios de administración parenteral. Después de la ingestión, su efecto se inicia en 15 a 30 minutos y esta en su intensidad máxima una hora después, y duran aproximadamente 3 a 6 horas aunque algunos fármacos tienen acción más dilatada. La difenhidramina deja la circulación con rapidez y alcanza su concentración máxima en los tejidos en una hora aproximadamente. De los tejidos desaparece en unas seis horas. La mayor concentración se observa en el pulmón, y va decreciendo en forma progresiva en el bazo, el riñón, el cerebro, el músculo y la piel. La excreción urinaria de las sustancias inalteradas es insignificante; casi toda aparece como producto de degradación no identificado que se excreta en un máximo de 24 ho-

ras . El sitio principal de metabolización es el hígado.

Efectos secundarios.- En dosis terapéuticas, todos los antihistamínicos -- tienen efectos secundarios. Rara vez son importantes y suelen desaparecer y - continuar el tratamiento., pero a veces son tan molestos que es necesario sus pender la medicación. Hay algunas diferencias en frecuencia y gravedad de los efectos colaterales de los diversos antihistamínicos, pero son tan grandes -- las variaciones de unos individuos a otros, que aunque se contara con cifras- precisas de la frecuencia relativa en toda la población éstas serían de valor dudoso para ayudar al médico a elegir entre estas substancias . Una excepción notable es la propensión de los antihistamínicos a producir somnolencia; que- es patentemente más notable en algunos fármacos que con otros. Puede esperarse que cada una de cada cuatro personas experimenten alguna reacción desagradable durante el tratamiento con un antihistamínico determinado.

El efecto colateral más frecuente, y común a todos los antagonistas de la histamina, es la sedación. Aunque puede ser un efecto conveniente en el trata- miento de algunos enfermos hospitalizados o cuando se toma el medicamento al- final del día, altera las actividades diarias del enfermo y puede embotarle - la mente, hacer más lenta su actividad refleja y exponerlo a accidentes. La - disminución de la dosis, el empleo de un antihistamínico distinto y el trata- miento combinado con estimulantes (cafeína o anfetamina) son recursos que ayu- dan a eliminar este efecto indeseable. Otras reacciones secundarias por acc- ción central son vértigos zumbidos de oídos, lasitud, incoordinación, fatiga, visión borrosa, diplopía, euforia, nerviosidad, insomnio y temblores.

Los efectos secundarios que siguen en frecuencia se manifiestan en el tu- bo digestivo y son pérdida del apetito, náuseas, vómito malestar epigástrico- y estreñimiento o diarrea. Su frecuencia puede disminuirse administrando el - antihistamínico con las comidas. Otros efectos colaterales son sequedad de la boca, garganta y vías respiratorias que a veces producen tos; micción frecuen- te y disuria, palpitaciones, hipotensión, cefalea, opresión torácica y hormi- gueo, pesadez y debilidad de las manos.

Puede aparecer alergia cuando se administra antihistamínicos por vía bucal, pero es más frecuente que ocurra este fenómeno por aplicación tópica. No es ra ra la dermatitis alérgica, Por fortuna, son muy raras las graves complicaciones

leucopenia y agranulocitosis.

Los compuestos de piperacina ciclina, clorociclinina y meclicina producen efectos teratogénos y su uso está contraindicado en mujeres embarazadas o que esperen estarlo.

ENEVENENAMIENTO AGUDO CON ANTIHISTAMINICOS. Aunque los bloqueadores de H1 tienen un margen de seguridad relativamente bueno, es frecuente el envenenamiento agudo con estos medicamentos. Los antihistamínicos se encuentran en la actualidad entre las sustancias más comunes de los botiquines domésticos, y con demasiada frecuencia son la causa de envenenamiento accidental en niños pequeños o el instrumento del suicidio en los adultos. En los niños, 20 a 30 tabletas o cápsulas de los antihistamínicos de más fácil adquisición dan una dosis mortal o casi mortal.

El mayor peligro son las acciones centrales de los antihistamínicos. En una persona gravemente envenenada, provocan signos y síntomas de la acción de presora y estimulante de la sustancia ingerida. En el niño pequeño, la acción que predomina es la excitación y el síndrome de envenenamiento está constituido por alucinaciones, excitación, ataxia, incoordinación, atetosis y convulsiones. Estas anunciadas algunas veces por temblores musculares y movimientos atoides, son de tipo tonicoclónico intermitente y difíciles de controlar. Es común encontrar pupilas fijas y dilatadas rubicundez facial y fiebre, síndrome semejante al envenenamiento con atropina. En la fase terminal, que dura entre 2 y 18 horas hay coma que se va profundizando hasta la muerte por colapso cardiorrespiratorio. En el adulto, no suelen manifestarse la fiebre y el enrojecimiento facial, y no es raro que la fase de excitación que termina en convulsiones y depresión sucesiva vaya procedida por somnolencia y coma, de modo que se observa un ciclo de depresión seguido por estimulación y depresión postictal. Como hay diferencia de tratamiento en los dos tipos de depresión, se necesita un juicio agudo en el diagnóstico.

TRATAMIENTO.- No hay tratamiento específico del envenenamiento con antihistamínicos, y se basa en medidas sintomáticas y de sostén. El efecto depresor directo de los antihistamínicos no es tan profundo como el de los barbitúricos. No suele alterarse gravemente la respiración, y la presión arterial, se observa bastante bien. Si la respiración falla, el sostén mecánico de la ventilación pulmonar es un medio más eficaz que el empleo de analépticos, que

podrían iniciar o intensificar la fase convulsiva. Cuando aparecen convulsiones, se contrarestan con un depresor de acción corta, como el tiopental, que produce un efecto rápido, transitorio y controlable. También debe ensayarse - el diacepam.

PREPARADOS.- Hay un número excesivamente grande de antihistamínicos de tipo HI, y pueden hacerse pocas diferencias entre ellos en cuanto a su eficacia como antagonista de la histamina. Varían algo en potencia, dosificación, frecuencia relativa de efectos colaterales y tipos de preparados. Es natural que que el médico desee elegir el antihistamínico particular que le da mayor oportunidad de triunfar en el tratamiento con las menores probabilidades de que - aparezcan efectos colaterales. Por desgracia no puede decirse que haya un histamínico que sobresalga en este respecto . La dificultad de encuentra no solamente en la valoración cuantitativa de la eficacia terapéutica y de la frecuencia e intensidad de las reacciones colaterales, sino también de las variaciones individuales de respuesta que son notables con estos medicamentos. Estos factores impiden la generalización, y como resultado el médico tiene que proceder por tanteo probando primero con un medicamento ya muy empleado y -- que posea el efecto que se necesita en la mayoría de los pacientes y empleando otra sustancia sólo en caso de que la primera no sea satisfactoria. Parece aconsejable que el médico se familiarice con unos cuantos compuestos representativos de las distintas clases y base en ellos su tratamiento. Pocos, si acaso alguno, de estos fármacos "más nuevos" tienen ventaja terapéutica destacada, y casi todos son más costosos.

ETANOLAMINAS (prototipo; Difenhidramina). Los medicamentos de este grupo - son antagonistas de la histamina potentes y eficaces que tienen clara actividad atropínic y tendencia notable a producir sedación, con dosis ordinarias, casos de la mitad de los pacientes experimentan somnolencia, aunque con carbinoxamina la proporción es bastante menor. La frecuencia de los efectos colaterales gastrointestinales es baja en este grupo.

NOMBRE COMUN	NOMBRE COMERCIAL	DURACION DE LA ACCION	PREPARADO CORRIENTE	OTROS PREPARADOS	DOSIS (ADULTO)
Dimenhidramina	Benadryl	4- 6 Hrs.	Cap. de 25 y 50 Mg.	Inyección ieringa y ampollita)	50 Mg. Elixir.
Dimenhidrinato	Dramamine	4- 6 Hrs.	Tab. 50 Mg.	Invección supo- sitorio, jara-- bes.	50 Mg.
Maleato de carbinoxamina	Clistin	3- 4 Hrs.	Tab. 4 Mg. tab. de acción repetida, 8 y- 12 Mg.	Elixir	4 Mg.

ETILENODIAMINAS (Prototipo: Pirilamina). Estos fármacos son antagonistas muy eficaces de la histamina. Aunque su acción central es relativamente débil y no tiene valor terapéutico, causa somnolencia en una buena proporción de los pacientes. Son bastante comunes los efectos gastrointestinales. En este grupo se encuentran algunos de los antihistamínicos más antiguos y mejor conocidos.

NOMBRE COMUN	NOMBRE COMERCIAL	DURACION DE LA ACCION	PREPARADO CORRIENTE	OTROS PREPARADOS	DOSIS (ADULTO)
Clorhidrato de tripelamina.	Pyribenzamine.	4- 6 Hrs.	Tab. de 25 y 50 Mg. - tab. de acción diferida 50 y- 100 MG/ML.	Crema (aplicación local 2 por 100.	50 Mg.
Citrato de tripelamina.	Pyribenzamine		Elixir 37.5 Mg./5 ML.		75 Mg.
Maleato de Pirilamina.	Histalon neo-antergan neo-Pyramine Nisal.	4- 6 Hrs.	Tabletas - 25 y 50 Mg.	Diversos (en combinaciones.	25-50 Mg.

SIGUE -----

NOMBRE COMUN.	NOMBRE COMERCIAL	DURACION DE LA ACCION	PREPARADO CORRIENTE	OTROS PREPARADOS	DOSIS (ADULTO)
Fosfato de antazolina	Vasocor-a	3-4 Hrs.	Sol. Oftálmica 0.5 - por 100.		
Clorhidrato demetapirileno	Histadyl	4-6	Cap. 25 y 50 mg. tableta, 50-Mg.	inyección jarabe	25-50 Mg.

ALQUILAMINAS (Prototipo Clorfeniramina). Los antihistamínicos de este grupo están entre los antagonistas más activos de la histamina, y en general son eficaces en dosis relativamente bajas.

Estas sustancias son menos propensas a producir somnolencia y están entre las más adecuadas para administrarse durante el día, pero por desgracia no pocos pacientes experimentan este efecto. En este grupo son más frecuentes que en otros los efectos colaterales caracterizado por estimulación del sistema nervioso central.

Maleato de Clorofeniramina	Clororotrimetonay y otros.	a-6 Hrs.	tab. 4 mg. de acción repetida, 8 y 12 Mg.	Inyección Jarabe	2-4 Mg.
Maleato de bromofeniramine.	Dimetano, Disomer.	4- 6 Hrs.	Tab. 4 mg.	Elfixir	4-8 Mg.

PIPERACINAS.- (Prototipo: Clorociclinas). El miembro más activo de este grupo, la clorociclina, es un antagonista de H1 con acción prolongada y una frecuencia comparativamente baja de producción de somnolencia. Los otros antihistamínicos de este grupo se emplean primariamente para tratar el mal -- por movimiento. Aunque la frecuencia de los efectos secundarios, tanto de -- presores del SNC como atropínicos, es menor que la de los otros antihistamínicos, son también molestos. Convendrá tomar en cuenta el embotamiento mental cuando la persona que toma antihistamínicos de este grupo tenga que --- efectuar labores precisas y peligrosas, como conducir automóvil. En algunas circunstancias, la ciclina, de acción breve, es preferible a la meclizina, de acción prolongada.

Clorhidrato de ciclina.	Marezine	4-6 Hrs.	tab. 50 Mg.	Supositorios 50 y 100 Mg. inyección.	50 Mg.
Lactato de ciclina	Merezine	4-6 Hrs.	Sol. inyectable 50 Mg ml en ampollita de 1 ml.		50 Mg.
Clorhidrato demeciclinas	Bonina	12-24 Hrs	Tab. para masticar 25 Mg.		25-50Mg.

FENOTIACINAS (Prototipo:Prometacina). Casi todos los medicamentos de esta clase son antagonistas de H₁. El prototipo, la prometacina, se empezó a aplicar en 1946 para tratar los estados alérgicos. pronto se reconoció la notable acción sedante de este compuesto y su valor en el mal del viajero.- En la actualidad, la prometacina y muchos congéneres se emplean primariamente por su acción central depresora.

Clorhidrato de prometacina.	Phenergan	4-6 Hrs.	Tab. 12.5 25 y 50mg.	Inyección supositorios. jarabe.	25-50Mg.
-----------------------------	-----------	----------	----------------------	---------------------------------	----------

USOS TERAPEUTICOS.- Los agentes de bloqueo de receptores H₁ tienen sitio establecido y valioso en el tratamiento sintomático de diversos trastornos alérgicos, en los cuales su utilidad puede atribuirse claramente a su antagonismo para la histamina.

Enfermedades alérgicas.- Los antihistamínicos son más útiles en las alteraciones alérgicas exudativas agudas como la polinosis y la urticaria. - Su efecto sin embargo, es puramente paliativo y se limita a reprimir en diversos grados, los síntomas atribuibles a la actividad farmacológica de la histamina liberada por la reacción entre antígeno y anticuerpo. Estas sustancias no influyen en la intensidad de esta reacción, causa fundamental de las alteraciones de hipersensibilidad. Estas pueden tratarse por otros medios, como eliminar o evitar el alérgeno, hacer desensibilización específica o reprimir la reacción con corticosteroides. Estas sustancias son patentemente más importantes que la histamina en el asma bronquial, enfermedad en la cual los antagonistas de histamina son singularmente inefica--

caces, a pesar de las indicaciones de que se libera histamina y de que el pulmón asmático es más sensible que el normal a las acciones broncoconstrictoras de la histamina administrada. El asunto más importante es que los antagonistas de histamina carecen de utilidad para ataques graves, en los cuales debe confiarse principalmente en "antagonistas fisiológicos", como adrenalina, isoproterenol y teofilina. De igual modo en el tratamiento de la anafilaxia generalizada, son autocoides distintos de la histamina el paso principal del tratamiento es la aplicación de la adrenalina, con los antihistamínicos en un papel subordinado y auxiliar. Y lo mismo ocurre también con el edema angioneurótico, en el que el edema de la laringe es una amenaza para la vida. La superioridad de los antagonistas fisiológicos estriba en el carácter inmediato del alivio que brindan y en el hecho de que no disminuyen sencillamente los efectos inconvenientes, sino tienden a anularlos.

Otras alergias del aparato respiratorio son más susceptibles al tratamiento con antagonistas H1. Los resultados óptimos se obtienen en la rinitis estacional (fiebre del heno, polinosis) en la cual estos medicamentos alivian los estornudos la rinorrea, y el prurito de ojos, nariz y garganta. En la mayoría de los pacientes se obtiene respuesta satisfactoria, especialmente al comenzar la estación, cuando la cuenta de polen es baja; sin embargo, los medicamentos son bastante menos eficaces cuando abundan los alérgenos, cuando la exposición a los mismos es duradera y cuando es descartada la congestión nasal. La congestión crónica y la cefalalgia concomitante por edema de la mucosa de senos paranasales son rebeldes al tratamiento con antihistamínicos. Estos fármacos se han empleado desde hace mucho tiempo en elixires y jarabes para dominar la tos, especialmente para dominar la tos preasmática en niños.

Algunas de las dermatosis alérgicas responden favorablemente al tratamiento con antihistamínicos. Los beneficios son más notables en la urticaria aguda, aunque el prurito de esta alteración es el que se controla mejor que el edema y el eritema. La urticaria crónica obedece menos pero se obtienen algunos beneficios en buen número de pacientes. Los antihistamínicos ocupan también un sitio en el tratamiento de las prurftides. Puede obtenerse cierto alivio en muchos pacientes con dermatitis atópica y dermatitis por contacto, aunque parecen más valiosos los corticosteroides en uso tópico. Son útiles en picaduras de insecto y en intoxicación por hiedra ve

nenosa.

Muchas reacciones medicamentosas atribuibles a fenómenos alérgicos responden al tratamiento con antihistamínicos, en particular las que se caracterizan por prurito, urticaria y edema. Sin embargo, la liberación explosiva de histamina, como la que ocurre en las crisis nitritoides o como respuesta a los liberadores poderosos de histamina, necesita generalmente tratamiento con adrenalina, quedando los antihistamínicos en papel secundario. El tratamiento profiláctico con un antihistamínico puede bastar para reducir los síntomas a un grado tolerable cuando se va a administrar un medicamento que es un liberador poderoso de histamina.

La tendencia de algunos antihistamínicos, particularmente las etanolaminas a producir somnolencia han motivado que se usen como hipnóticos. De ninguna manera son tan potentes o eficaces como los barbitúricos, por ejemplo, pero pueden tener algún valor en pacientes seleccionados. Diversos remedios patentados para el insomnio que se venden sin receta médica poseen antihistamínicos, en especial metapirileno. Si bien estos medicamentos suelen ser eficaces en las dosis aconsejadas, algunos individuos particularmente sensibles obtienen beneficio.

La actividad anestésica local de los antihistamínicos se han empleado muchas veces para mitigar el prurito o estados dolorosos de piel y mucosas. Como ya hemos señalado, hay peligro de sensibilización al medicamento después de su aplicación tópica.

Como señalamos, los antagonistas de la histamina disponibles antes de 1972 bloquean únicamente los efectos de la histamina mediados por receptores H_1 . Entre las respuestas provocadas por histamina rebeldes a la inhibición por estos antihistamínicos la más notable es la secreción gástrica, respuesta destacada por su sensibilidad, intensidad, importancia clínica y significación fisiológica. Pertenecen a este grupo otros efectos de la histamina; incluyen efectos estimulantes sobre otras secreciones exocrinas y sobre la fuerza y la rapidez de concentración de diversas preparaciones cardíacas, y efectos inhibitorios sobre la contracción de algunas preparaciones de músculo liso, como útero de rata. En todos estos casos, los análisis indican que la histamina actúa por un receptor común de clase distinta, llamado receptor H_2 , que puede blo---

quearse por un tipo nuevo de antagonistas de la histamina los antagonistas-de receptores H2 o fármacos de bloqueo.

Aún no se han definido ampliamente la gama y la importancia de los receptores H2. Lo que parece más importante en esta etapa es reconocer que hay receptores H2 y la posibilidad de bloquearlos con los nuevos agentes.

El primer fármaco del cual se informó que tenía actividad potente de bloqueo H2 fué la burmida. La utilidad del compuesto se ve limitada por la absorción bucal escasa.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.- Los fármacos, burimamida y metiamida, son antagonistas H2 potentes y producen inhibición y por competencia de las acciones de la histamina que son mediadas por receptores H2 especialmente secreción gástrica de ácido. El efecto inhibitorio de la metiamida y la burimamida es tanto más notable por cuanto abarca la secreción gástrica provocada por pentagastrina. Este último efecto brinda apoyo nuevo para la antigua hipótesis de que la histamina endógena es mediadora en el efecto de la gastrina. Está aprobado que los pacientes de úlcera duodenal secretan cantidad --- excepcionalmente grande de gastrina después de la alimentación y también secretan más ácido como respuesta a una dosis determinada de gastrina que los individuos normales; las grandes cantidades de gastrina en la circulación -- pueden producir ulceración gástrica masiva y perforación mortal. Los pacientes de úlcera duodenal por lo regular tienen índice excepcionalmente alto de secreción nocturna de ácido, que agrava el estado. En estos pacientes, una sola dosis bucal de metiamida produce disminución notable de la secreción gástrica que dura horas, es peculiar e inigualado por cualquier otro agente o régimen terapéutico actualmente disponible.

Por desgracia, en los primeros informes se advirtió que la metiamida producía agranulocitosis, con frecuencia suficientemente alta para limitar su ensayo clínico en el ser humano. Sin embargo, congéneres, activos que muestren un efecto farmacológico semejante pudieran carecer, en esencia de este peligro.

5-HIDROXITRIPTAMINA.

Los fisiólogos que estudian los mamíferos saben desde hace un siglo que,

cuando se deja coagular la sangre, aparece en el suero una substancia vasoconstrictora. Esta substancia no identificada, que recibió entre otros nombres el de vasotonina, fué un obstáculo frecuente en los experimentos de perfusión en los que se empleaba sangre desfibrinada, en la actualidad se sabe que este fenómeno se debe a destrucción enzimática de la substancia. Hacia 1948 se hizo mención de esta substancia en el curso de la investigación de los agentes presores humorales, como la angiotensina, que pueden intervenir en la hipertensión arterial. En 1948, los investigadores de la Cleveland Clinic lograron aislar el vasoconstrictor en forma cristalina y compleja, y le dieron el nombre de serotonina (Rapport y col., 1948). Poco después, Rapport (1949) hizo una gran contribución cuando dedujo que la parte activa de este complejo (al que siguió llamando serotonina) era la 5-hidroxitriptamina (5-HT). Este compuesto, preparado sintéticamente por Hamlin y Fischer (1951) y otros, tenía todas las propiedades de la serotonina natural.

Independientemente de la investigación con este vasoconstrictor sérico, estudios realizados en Italia demostraron que la 5-HT tiene una distribución amplia en la naturaleza y se halla en otros tejidos además de la sangre.

El descubrimiento en 1953, de que la amina se presentaba en el cerebro, aumentó el interés en la 5-hidroxitriptamina (Twarog y page, 1953; Amin y col., 1954), y sobre esta prueba farmacológica se hicieron deducciones de que su función pudiera ser actuar como neurotransmisor. Se obtuvo una orientación importante al demostrar que un alucinógeno, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), uno de los fármacos psicoactivos más potentes, no sólo guardaba relación estructural con la 5-HT, sino era antagonista de la misma en el músculo liso. En la actualidad hay datos convincentes de que la 5-HT en realidad es transmisor químico liberado por neuronas ampliamente distribuidas en el cerebro y probablemente el blanco de diversos fármacos de acción central.

Origen.- Como la histamina, está muy extendida en los reinos animales y vegetal. Se encuentra en los vertebrados, en los tunicados, moluscos, artrópodos y celenterados; en las piñas, los plátanos y las ciruelas, y en las nueces, almendras y frutos análogos. También se encuentra en numerosas ponzoñas y venenos, como los de las avispas y alacranes, en el "polvo pica-pica" (*Mucuna Pruritus*) y la ortiga.

Numerosos congéneres de la 5-HT sintéticos o naturales poseen en diverso grado actividades farmacológicas centrales y periféricas, la triptamina misma en dosis altas es activa. En relación con las posibles funciones fisiológicas de la 5-HT en el SNC, es de notar que varios de sus congéneres producen en el cerebro efectos muy potentes.

Acciones farmacológicas.

La 5-HT estimula diversos músculos lisos y nerviosos esta y sus otras acciones dan lugar a respuestas muy variadas que abarcan los aparatos cardiovascular, respiratorio y digestivo. Esta variabilidad, causante de numerosos informes discrepantes y muchas discusiones, se atribuye a dos factores: 1) muchos de los efectos de la 5-HT son mediados de manera refleja y están sujetos, por lo tanto, al influjo de la inervación, vía y ritmo de inyección, estado anestésico y tono espontáneo, y 2) la taquifilaxia es común cuando se hacen pruebas a intervalos frecuentes.

Aparato respiratorio.- Estimulación de los nervios aferente. La inyección intravenosa de 5-HT en el perro y el hombre suele causar un aumento fugaz del volumen respiratorio por minuto acompañado de cambios variables en la frecuencia respiratoria.

Broncoconstricción.- La 5-HT produce broncoconstricción en muchos animales, pero no es frecuente en el hombre, excepto en pacientes asmáticos. Su acción es refleja en parte, pero se debe principalmente a la estimulación directa del músculo liso bronquial.

Aparato cardiovascular.- Sobre el músculo liso vascular, puede producir vasoconstricción o vasodilatación, según las condiciones del lecho vascular, su tono de reposo y la dosis administrada. Por su acción en diversas terminaciones nerviosas sensitivas, provoca reflejos presores y depresores. En dosis altas, la 5-HT influye en la transmisión ganglionar y en la secreción de la médula suprarrenal. Finalmente, por mecanismos directo y reflejo, estimula o deprime el gasto cardíaco.

Vasos sanguíneos.- La vasoconstricción directa es el efecto clásico de la 5-HT y a ello se debe que se le hayan dado los nombres de vasotonina y seroto

nina. Los vasos renales son muy sensibles, y en algunos animales de laboratorio este efecto es tan intenso que sobreviene necrosis de la corteza renal.-- Los vasos placentarios uterinos y umbilicales responden también con constricción. La respuesta de los vasos umbilicales, desprovistos de su inervación,-- ilustra perfectamente la acción directa de la 5-HT en el músculo liso vascular. La vasoconstricción pulmonar, precapilar y poscapilar, es destacada en - perros y gatos, pero menor en el ser humano.

La vasodilatación suele ser la respuesta de los vasos de los músculos esqueléticos, especialmente cuando se administra 5-HT en dosis bajas, y puede-- causar el descenso de la resistencia periférica total. En el antebrazo y la - pantorrilla, regiones en las que hay mucho músculo, este efecto aumenta el -- riesgo sanguíneo. Se ha observado vasodilatación también en los vasos superfi- ciales de la piel humana después de la inyección intradérmica o intraarterial de 5-HT. La rubicundez, rojo brillante al principio, va cambiando gradulamen- te a un tono oscuro que indica estancamiento de la sangre, quizá por veno-- constricción. El efecto es directo. Sin embargo, como las arteriolas en la -- piel se contraen por la 5-HT intraarterial o intravenosa, el efecto global - es el aumento de la resistencia vascular cutánea. En las partes donde la piel prepondera, por ejemplo en las manos, esto disminuye la corriente sanguínea - aún en otras partes, como el antebrazo, la vasodilatación puede ser superada- en el músculo esquelético y reducirse el riesgo sanguíneo total.

Permeabilidad capilar.- La 5-HT no tiene efectos notables en la permeabi- lidad capilar.

Corazón.- La 5-HT tiene efectos inotrópico y cronotrópico positivos de in- tensidad variable, y se han observado que aumenta la fuerza de contracción, es- timula la frecuencia cardiaca, la fuerza de contracción y el gasto cardiaco-- por acciones que pueden incluir la liberación de noradrenalina. Sin embargo, - el efecto puede ser abrumado por reflejos autónomos que se inician con los -- cambios concomitantes de la presión arterial o por la acción directa de la -- 5-HT en varias terminaciones nerviosas aferentes aumenta la actividad del va- go cardiaco lo que da como resultado bradicardia profunda e hipotensión. En - ocasiones hay colapso cardiovascular y pérdida del conocimiento por esta cau- sa cuando se administra 5-HT.

Presión arterial.- Los cambios de la presión arterial general por la inyección intravenosa de 5-HT son resultados de un complejo de efectos y reflejos en el corazón y los vasos sanguíneos, y son muy variables. Se distinguen tres fases sucesivas de respuesta de la presión arterial: una breve fase depresora inmediatamente después de la inyección, una fase depresora más larga.

Las venas se contraen poderosamente cuando se someten a la acción de la 5-HT, y un espasmo venenoso intenso suele acompañar a la aplicación de infusiones intravenosas de esta sustancia. Es alta la frecuencia de trombosis en la vena inyectada.

Plaquetas.- La 5-HT causa conglomeración de plaquetas; el efecto es pequeño y reversible.

Músculo liso.- Tubo digestivo. de 5-HT estimulan la actividad motora del intestino delgado, es particularmente sensible y responde con frecuencia a dosis que no afectan los aparatos cardiovasculares y respiratorio.

OTRAS CONSIDERACIONES.

Los estudios de las acciones de 5-HT se han efectuado en general por administración intravenosa, pero la sustancia se absorbe con bastante rapidez después de la inyección parenteral. La que se administra por ingestión es de gradada pronto y resulta ineficaz.

El principal metabolito es el ácido 5-HT, que se excreta con la orina.

PREPARADOS.- No existen preparados oficiales, pero la 5-HT se puede adquirir en forma de complejo con sulfato de creatinina para investigaciones.

USO CLINICO.- En el efecto clínico, el principal interés de la 5-HT reside en su papel en los procesos fisiológicos y patológicos. Hasta el presente, el fármaco ha encontrado poca aplicación terapéutica.

ANTAGONISTAS DE LA 5-HT.

Hay muchos fármacos que antagonizan uno o más de los efectos de la 5-HT-hidroxitriptamina. Algunos son "antagonistas fisiológicos" que contrarrestan los efectos de la amina ejerciendo acciones contrarias. Otros obran interrumpiendo la transmisión en las vías nerviosas activadas, directa o reflejamente, por la 5-HT. Queda un tercer grupo de agentes que antagonizan las acciones de la 5-HT de manera más inmediata al bloquear receptores de 5-HT es más lógico considerarlos antagonistas de la 5-HT. En este grupo están los derivados del ácido lisérgico, como la dietilamida (LSD), la 2-bromo-LSD y la butanolamida del ácido l-metil-d-lisérgico (metisergida) todos ellos muy potentes. La actividad de bloqueo de 5-HT, principalmente demostrada en las fibras musculares lisas y a menudo de un orden elevado, se halla en otros muchos fármacos, como los antihistamínicos del tipo etilendiamínico y también muy notablemente, en la ciproheptadina en las fenotiacinas (clorpromacina,) en B-haloalquilaminas (fenoxibenzamina) y varios otros fármacos de bloqueo adenérgico. Unos fármacos como la LSD, la metisergida y la ciproheptadina, son clásicos antagonistas del tipo competitivo superable, y su efecto de bloqueo en los receptores de la 5-HT se realiza sin muestras de estimulación.

Los antagonistas de 5-HT que actúan sobre estructuras periféricas se clasifican en dos grupos los que obran principalmente en los músculos y los que bloquean de modo preferente las respuestas neurales periféricas. Gyermek (1966) los denominó "musculotrópicos" y "neurotrópicos" respectivamente. Esto indica dos tipos de receptores de 5-HT, pero parece que existen otros. Los dos antagonistas de la 5-HT más empleados en el ser humano, metisergida y ciproheptadina, desde luego son capaces de producir efectos que indican acciones centrales.

METISERGIDA.- Este fármaco (butanolamida del ácido l-metil-d-lisérgico) en un congénere de la LSD. El fármaco inhibe los efectos vasoconstrictor y -presor de la 5-HT y la acción de la amina en diversos músculos lisos extravasculares. Pero, a diferencia de la LSD, ejerce poca acción en el sistema nervioso.

El interés clínico por la metisergida surgió de una serie de publicaciones en que se declaraba su utilidad en el tratamiento profiláctico de la migraña y de otras cefaleas vasculares, entre ellas el síndrome de Horton. El uso profiláctico de este medicamento reduce la frecuencia e intensidad de los ataques de cefalalgia en la mayoría de los pacientes y en la actualidad es el mejor medicamento para el control de la hemicránea de todos los tipos-

común, clásica y en grupos. El efecto protector de la metisergida tarda un día o dos en producirse y otro tanto en desaparecer cuando cesa el tratamiento. No son raros los ataques de rebote después de tomar el fármaco. La metisergida no produce beneficio si se toma durante el ataque agudo, y a un puede estar contraindicada en tal situación. Se desconoce la etiología básica de la migraña, y es asunto discutible si el beneficio profiláctico de los fármacos resulta de sus acciones centrales o periféricas.

La metisergida es útil para combatir la diarrea y la absorción defectuosa en pacientes de carcinoide. El fármaco también puede tener utilidad en el síndrome de vaciamiento rápido posgastrectomía, que parece tener un componente mediado por 5-HT.

Efectos secundarios. No son excepcionales, pero suelen ser benignos y pasajeros; cuando son graves, pueden necesitar suspender el fármaco. Los más frecuentes son gastrointestinales e incluyen pirosis, diarrea, cólicos, náuseas y vómitos. Los efectos atribuibles a acciones centrales abarcan inestabilidad, somnolencia, debilidad, aturdimiento, nerviosismo, insomnio, confusión, excitación, euforia, alucinaciones, incluso crisis psicóticas patentes. Se ha enfocado la atención en el potencial del abuso del fármaco y en el uso "callejero". Suele haber pérdida del apetito o el aumento del peso. En algunos pacientes de enfermedad vascular periférica, se han visto reacciones que indican insuficiencia vascular; en otros se ha notado exacerbación de la angina de pecho.

PREPARADOS Y DOSIS.- El maleato de metisergida, U.S.P. (sansert se expende en tabletas de 2 mg. la dosis para adulto es de unos 2 mg. dos o tres veces al día.

Ciproheptadina. Tiene alguna semejanza estructural con los fármacos anti-histamínicos del grupo de la fenotiacina y, como la LSD.

Aunque se conocen sustancias que antagonizan la histamina y la 5-HT, la ciproheptadina tiene singularidad de que su antagonismo para cada una de las citadas aminas es de origen elevado. Por ejemplo, su potencia contra la constricción bronquial provocada por la histamina en el cobayo iguala o excede la de algunos de los antihistamínicos más activos; iguala o supera a la LSD en -

antagonizar los efectos presor, broncoconstrictor, estimulante uterino y edematizante de la 5-HT en varios animales de laboratorio. Además tiene una ligera acción atropílica y obra levemente como depresor central.

PREPARADOS, USOS Y EFECTOS SECUNDARIOS.- El clorhidrato de ciproheptadina, N.F. (Periactin), se expende en forma de tabletas (4 Mg.) y de jarabe (2 mg./5 Ml.); la dosis para adulto es de 4 Mg. tres o cuatro veces al día.

Se ha descubierto que la ciproheptadina es útil en varias enfermedades alérgicas. Su efecto antiprurítico se compara favorablemente con el de otros antihistamínicos, y se ha aprovechado para tratar diversas dermatosis acompañadas de prurito. Su efecto beneficioso en estas enfermedades probablemente se atribuya a su actividad antihistamínica potente, pues no hay datos de que haya cantidad importante de 5-HT en la piel humana. Por otra parte, se supone que las propiedades de antagonizar la 5-HT de la ciproheptadina contribuyen a su efecto beneficioso informado en el síndrome de vaciamiento rápido posgastrostomía, la hipermotilidad intestinal del carcinóide y otros estados nosológicos. -- Parecería lógico emplear ciproheptadina en lugar de metisergida en el carcinoma de gástrico, en el cual se secretan grandes cantidades de histamina junto con 5-HT (ver Levine 1974.)

El efecto secundario más notable del tratamiento con ciproheptadina es la somnolencia; a veces disminuye con el uso continuado del fármaco. Son efectos menos frecuentes boca seca, anorexia, náuseas, vahídos, y con dosis grandes, confusión y ataxia. La ciproheptadina con bastante frecuencia causa aumento de peso acompañado en los niños de aumento del índice de crecimiento. Se ha puesto en duda su uso terapéutico para estos fines como estimulante del apetito. -- No se ha dilucidado el mecanismo de acción, pero se ha informado de efectos secundarios semejantes a los de la metisergida y pudiera ser aplicable que estos fármacos quizá deformen el control de la secreción de insulina y de hormona -- del crecimiento en algunos individuos.

G) ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Las xantinas.

CAFEINA, TEOFILINA Y TEOBROMINA.

Acciones Farmacológicas.

La cafeína, la teofilina y la teobromina tienen varias acciones farmacológicas comunes de interés terapéutico. Estimulan el sistema nervioso central -- (SNC), obran en el riñón para producir diuresis, estimulan el miocardio y relajan la musculatura lisa, principalmente la bronquial. Como la intensidad de -- sus acciones defiere notablemente según la estructura anatómica donde se ejercen, una xantina es más adecuada que otra para el efecto terapéutico que se desea lograr y tiene menos reacciones indeseables.

Sistema nervioso central.- La cafeína es un poderoso estimulante del SNC; la teofilina lo es menos y la teobromina es casi inactiva en este respecto. -- Así la cafeína es la xantina que suele emplearse en clínica por su acción central; sin embargo, la teofilina tiene también usos específicos como estimulantes respiratorio. La cafeína excita el SNC en su totalidad. La corteza cerebra---l es la primera afectada y después sigue el bulbo raquídeo; en cambio, la estimulación de la médula requiere dosis muy grande.

Corteza.- La cafeína estimula toda la corteza. Su principal acción es producir un flujo más rápido y claro de pensamientos y disminuir la somnolencia y la fatiga. Después de ingerir cafeína, el individuo es más capaz de hacer esfuerzos intelectuales sostenidos y tener una asociación de idea más perfecta. -- También se agudiza la percepción de los estímulos sensitivos y disminuye el -- tiempo de reacción a ellos. Además aumenta la actividad motora; las mecanógras por ejemplo, trabajan con mayor rapidez y con menos errores. Sin embargo, -- la destreza motora de adquisición reciente en una tarea que implica coordinación muscular delicada y tiempo preciso puede resultar adversamente afectada. -- Los citados efectos pueden lograrse mediante la administración de 150 a 250 mg de cafeína la cantidad que contienen una a dos tazas de café o té.

Bulbo raquídeo.- La cafeína estimula también los centros respiratorios, va somotor y vagal del bulbo raquídeo. Esta acción estimulante es de utilidad te-

rapéutica cuando hay depresión bulbar causada por morfina y otros fármacos.- Se necesitan concentraciones sanguíneas bastante altas; por ejemplo, una dosis de cafeína de 150 a 250 mg. ingerida produce poca alteración en la respiración, pero la misma cantidad, si se administra por vía parenteral estimula claramente el centro respiratorio al sensibilizarlo al CO₂. La teofilina administrada por vía parenteral también aumenta la frecuencia y la profundidad de la respiración aun en individuos normales. La estimulación de los centros vagales y vasomotores por las xantinas se revela mejor en los experimentos de perfusión bulbar, pues los efectos periféricos del fármaco en la circulación cuando se administra de otro modo tienden a enmascarar las acciones en el sistema nervioso central.

Médula.- Cuando se administran grandes dosis de cafeína o teofilina se estimula todo el SNC, incluso la médula espinal. Aumenta la excitabilidad refleja y son directamente excitados los centros motores inferiores.

No hay duda que la excitación causada por la cafeína en grandes dosis sobre el SNC es seguida de depresión. Se ha discutido mucho si ésta se produce también de la ligera estimulación fisiológica que producen las cantidades pequeñas de cafeína contenidas en una taza de café o té.

Aparato cardiovascular.- Las xantinas, principalmente la teofilina, ejercen acciones importantes en el aparato cardiovascular, de las cuales se ha sacado provecho terapéutico. Hasta la cafeína, que es la menos activa en este respecto, tiene un efecto notable en la circulación, pero sus efectos colaterales en el SNC y en el metabolismo la hacen inadecuada para uso clínico cuando se desean sus efectos cardiovasculares.

En cierto modo las xantinas afectan todo el aparato circulatorio. En varios casos estas acciones son antagonistas; por lo tanto, observar una sola función, por ejemplo la presión sanguínea, no sirve de mucho por lo que estos fármacos actúan en varios factores circulatorios, de modo que la presión arterial puede permanecer casi inalterada.

Corazón.- Las xantinas estimulan directamente el miocardio. Aumenta la fuerza de contracción, la frecuencia y el gasto cardiaco.

En los músculos papilares o pilares, aumentan la velocidad de creación -- de tensión y el tiempo para alcanzar tensión máxima. Después de administrar - grandes dosis de cafeína en el hombre predomina la estimulación directa en el miocardio y sobreviene una taquicardia ostensible. A la larga esta estimula-- ción puede ser tan grande que cause irregularidades cardíacas. Se ve uno que- otro caso de arritmia en personas que ingieren bebidas cafeínas en exceso.

La acción miocárdia directa de las xantinas, principalmente la teofilina, produce aumento en el gasto cardíaco, lo que puede ocurrir aunque no haya ta; quicardia. Simultáneamente con este efecto disminuye la presión venosa de lle nado, lo cual se debe, menos en parte, al vaciamiento más eficaz del corazón. En la insuficiencia cardíaca, la presión venosa al principio es ligeramente - alta, y la estimulación cardíaca junto con la disminución de la presión veno- sa por la teofilina aumentan el gasto cardíaco casi inmediatamente en grado - notable, aumento que persiste durante 30 minutos o más después de la adminis- tración intravenosa del alcaloide. Por eso la teofilina es un fármaco útil en el tratamiento de urgencia de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Vasos sanguíneos.- La cafeína dilata los vasos sanguíneos generales, los- coronarios y los pulmonares mediante una acción directa en la musculatura vas cular. Tiende también a contraer los vasos sanguíneos por estimulación del - centro vasomotor del bulbo. Con dosis terapéutica, predomina la acción vasodi latadora periférica. La vasodilatación combinada con el aumento del gasto - cardíaco produce aumento del riego sanguíneo. El aumento del gasto periférico en el hombre es de poca duración y su intensidad y su duración no son de su- ficiente magnitud para el tratamiento de las enfermedades vasculares periféri cas.

Circulación cerebral.- En contraste con este efecto dilatador en los va- sos sanguíneos generales las xantinas producen notable aumento de la resisten cia vascular cerebral y simultáneamente disminución del gasto sanguíneo cere bral y de la tensión de oxígeno en el cerebro. Probablemente las xantinas --- obran directamente en la musculatura de las arteriolas cerebrales y es esta - vasoconstricción, y no la disminución de la presión del líquido cefalorraquí- deo, que también ocurre, la probable causa del impresionante alivio de las -- cefaleas hipertensivas.

Circulación coronaria.- En experimentos se demuestra que las xantinas di+

latan las arterias coronarias y aumentan el gasto sanguíneo de este pequeño aparato circulatorio. Por eso se usan extensamente en el tratamiento de la insuficiencia coronaria. Parece aceptarse, en general, según los estudios -- efectuados en el ser humano, que en ciertas condiciones las xantinas aumentan el trabajo del corazón. La duda principal es si el riego sanguíneo del miocardio aumenta en mayor grado que la demanda de oxígeno. No obstante las controversias y los resultados clínicos desalentadores, probablemente se seguirán empleando las xantinas en el tratamiento de la insuficiencia coronaria.

Presión sanguínea.— De la explicación anterior se deduce que el efecto de las xantinas en la presión arterial es impreclicable. La estimulación vasomotora central y la directa ejercida en el miocardio favorecen el aumento de la presión sanguínea. Por el contrario, la estimulación vagal central y la vasodilatación periférica favorecen en el descenso de la presión arterial. El resultado final de estas acciones antagonistas sobre la presión arterial no es llamativo suele haber un ligero aumento, que rara vez pasa de 10 mm de Hg. La combinación de la vasodilatación y el aumento del gasto cardiaco hace que aumente la presión del pulso y que haya una corriente sanguínea más rápida, por lo cual la circulación es más eficiente. En el hombre, la presión arterial pulmonar suele también disminuir.

Musculatura lisa.— Las xantinas actúan también en el músculo liso de --- otros órganos además de los de vasos sanguíneos. Su acción más importante es rebajar la musculatura lisa de los bronquios, principalmente cuando éstos se han estrechado por un ataque clínico de asma. La teofilina es más eficaz produce un claro aumento de la capacidad vital y por lo tanto es buena en el -- tratamiento del asma bronquial.

Las xantinas vencen también el espasmo de las vías biliares causado en el hombre por la morfina, u otros opiodes. Las xantinas, principalmente los compuestos que contienen teofilina, se emplean en el tratamiento del cólico biliar.

Músculos esqueléticos.— Las xantinas aumentan la intensidad de la con--- tracción que en los músculos esqueléticos aislados es provocada por la estimulación eléctrica directa e indirecta y hacen que el músculo sea menos susceptible a la fatiga.

Las xantinas, principalmente la cafeína, aumentan la capacidad del hombre para producir trabajo muscular la teobromina es la menos eficaz en este respecto. Como sólo aumenta el rendimiento con dosis de cafeína que también causan síntomas subjetivos de estimulación central, se ha dicho que los --- efectos centrales de las xantinas explican el aumento de la capacidad para el trabajo muscular. Mientras no haya pruebas en contra, no puede rechazarse la posibilidad de que haya efectos periféricos.

Acciones diuréticas.- Todas las xantinas aumentan la producción de orina. La teofilina es el diurético xantinico más poderoso, pero su acción dura poco. La teobromina es menos activa, pero su efecto es más sostenido. La cafeína es la menos diurética.

Secreción gástrica.- En el sujeto humano la cafeína en dosis moderadas aumenta durante bastante tiempo la secreción de ácido y pepsina, además, varios investigadores han demostrado que administrando cafeína a animales de experimentación en dosis grandes individuales, en dosis diarias pequeñas repetidas o por vía intramuscular en cera de abejas se producen alteraciones patológicas en el conducto gastrointestinal y se forman úlceras. La impor---tancia de éstas úlceras pépticas experimentales ha sido puesta en duda porque para que se formen es necesario administrar grandes dosis de cafeína -- sin embargo, por la reacción de la mucosa gástrica humana a la cafeína, debe reconocerse que la costumbre de beber copiosamente café y bebidas a base de cola puede desempeñar un papel de importancia en la patogenia de la úlce---ra péptica y debe tomarse en cuenta en el tratamiento del paciente ulceroso. Hay testimonios de que los individuos que tienen predisposición a la úlce---ra péptica y los pacientes ulcerosos que se encuentran en el período de remi---sión experimentan una reacción anormal.

Coagulación de la sangre.- Desde 1920 se sabe que después de la adminis---tración de aminofilina, disminuye en el hombre el tiempo de coagulación.- Las metilxantinas antagonizan también los efectos de la hipodrotrombinemia causada por los derivados de la cumarina y evitan el defecto de la coagulación que acompaña a las lesiones hepáticas. La acción principal parece re---sultar del aumento de la concentración de Agglobulina del plasma, aumento - que a su vez puede ser causado por la mayor concentración de ácidos grasos-libres producida por las xantinas.

En forma indirecta esta acción hace que la protrombina circulante sea más eficaz; también hay aumento en la concentración de la protrombina y el fibrinogeno circulantes. Estudios clínicos efectuados en el hombre no han podido demostrar que las xantinas en dosis terapéuticas tengan un efecto - mensurable en el tiempo de coagulación sanguínea.

Metabolismo.- Las xantinas, principalmente la cafeína, aumentan ligeramente el metabolismo basal, fenómeno que puede observarse en los bebedores habituales de café. Muchos investigadores han observado que la ingestión - de 0.5 g. de cafeína aumenta el metabolismo basal en 10 por 100 y a veces - en 25 por 100. La alteración máxima ocurre de una a tres horas después de - que el organismo a recibido la substancia. Durante la primera fase, la es - timulación bulbar aumenta el volumen respiratorio por minuto y ello produ - ce eliminación excesiva de bióxido de carbono; esto eleva el cociente res - piratorio y después sigue el descenso compensador.

Tolerancia.- Puede desarrollarse algo de tolerancia a determinados -- efectos de las xantinas, especialmente las acciones diurética y de estimu - lación salival y el trastorno del sueño. Se desarrolla escasa tolerancia, o ninguna a la estimulación del sistema nervioso central.

TOXICOLOGIA.

Se calcula que en el hombre, la dosis legal de cafeína administrada -- por vía bucal es aproximadamente 10 g; sin embargo, es altamente improba - ble la muerte por sobredosis.

En ocasiones pueden verse reacciones indeseables después de ingerir ~~mas~~ cafeína. Los efectos se manifiestan principalmente en el sistema nervioso - central y en el aparato circulatorio . Al principio, ocurre insomnio, in - quietud y excitación que puede progresar hasta un leve delirio. Es corrien - te que la persona experimente sensaciones desagradables, como zumbidos de - oídos y luces brillantes. Los músculos se ponen tensos y temblorosos. Son - frecuentes la taquicardia y las extrasístoles; la respiración se acelera. - La acción diurética puede ser intensa los síntomas centrales de envenena - miento se dominan pronto administrando depresores del SNC; para este fin - son muy útiles los barbitúricos de corta acción.

La teofilina puede ser muy tóxica y en ocasiones ha sido mortal. La aminofilin (etilenodiamina-teofilina) debe inyectarse lentamente cuando se elige la vía venosa, de lo contrario, el paciente puede sentir cefalea, palpitaciones, mareo, náuseas, hipotensión y a veces dolor precordial. Se ha puesto en duda la conveniencia de inyectar xantinas por vía venosa a los pacientes que sufren lesión miocárdica; sin embargo, la frecuencia de reacciones indeseables en ellos es muy baja cuando se toman los cuidados necesarios. La inyección de aminofilina por vía intramuscular produce dolor local que puede persistir muchas horas.

Los efectos tóxicos de las xantinas aparecen en cualquiera de las vías de administración; por ejemplo, en estudios efectuados en niños se ha observado que ocurren los mismos síntomas durante la intoxicación grave con aminofilina, cualquiera que sea la vía por donde se haya administrado el fármaco, bucal, rectal, o venosa. La intoxicación se caracteriza por vómitos frecuentes, sed intensa, y agitación maniaca, y en los casos más graves llegan a las convulsiones, el choque y la muerte.

Relación con el infarto miocárdico. Ya explicamos la falta de datos convincentes de efectos beneficiosos de las metilxantinas en el tratamiento de la insuficiencia coronaria. En fecha reciente, ha surgido gran interés en el posible efecto perjudicial de estos agentes, particularmente la cafeína, en la etiología del infarto miocárdico agudo. Jick y colaboradores (1973), informaron que individuos que beben más de cinco a seis tazas de café al día tienen aproximadamente el doble de posibilidad de experimentar infarto miocárdico.

Absorción, Destino y Excreción. Las xantinas se absorben rápidamente por vía rectal, bucal o parenteral. La rapidez depende del compuesto que se emplee y de la vía de administración. La vía bucal es la más cómoda, pero la absorción de los alcaloides simples en el conducto digestivo puede ser errática, probablemente por su poca hidrosolubilidad (aproximadamente 2.0 por 100 en la cafeína, 1.0 por 100 en la teofilina y menos de 0.1 por 100 en la teobromina). Además, la administración bucal puede originar irritación gástrica, náuseas y vómitos. Estas consideraciones han hecho que las xantinas, principalmente la teofilina, se administren en supositorios rectales o en enemas; la absorción sin embargo, puede aún en estas vías ser lenta e irregular. Otro re

curso es emplear compuestos xantínicos más solubles y menos irritantes. Se han empleado sales verdaderas (teofilinato de colina) o una de las sales dobles que las xantinas forman con varios compuestos (cafeína y benzoato de sodio). El compuesto de teofilina que más se usa es la aminofilina, combinación de teofilina y etilenodiamina. Esta amina parece ser terapéuticamente inerte, pero su presencia es importante porque aumenta en 20 veces la cantidad de teofilina en solución.

El efecto de las xantinas es más intenso y más rápido cuando se administran estas sales complejas por vía venosa; pero debe tenerse mucho cuidado, sobre todo en pacientes con lesión miocárdica grave, pues las concentraciones locales altas pueden precipitarse en forma de alcaloides cuando quedan expuestas al PH sanguíneo. Quizá esta sea la causa de la hipotensión aguda, por lo general transitoria, que a menudo ocurre cuando la inyección es demasiado rápida.

Las xantinas se desmetilan y oxidan parcialmente en el organismo. Se excretan en gran parte como ácidos metilúricos o como metilxantinas. Aproximadamente de excreta 10 por 100 de los alcaloides inalterados. Como ninguna de las xantinas se desmetila por completo, no hay aumento en la excreción del ácido úrico verdadero. Por lo tanto, las xantinas no están contraindicados en los pacientes de gota.

Preparados.- Las xantinas son bases débiles. Suelen expenderse en forma de sales dobles solubles que se forman con varios compuestos. Para administración bucal, puede emplearse el alcaloide libre o una de las sales dobles; para la administración parenteral es necesario emplear una de las sales.

La cafeína U.S.P., es una substancia cristalina, blanca y brillante soluble en agua en la medida de 1:50.

La inyección de cafeína y benzonato sódico U.S.P., y la cafeína citratada son compuestos hidrosolubles, blancos ligeramente amargos. El primero es el preparado de preferencia para la administración por vía hipodérmica y se expenden en ampollitas que contienen 500 mg. en 2 Ml. de solución para inyección intramuscular. Del citrato hay tabletas oficiales de 60 mg.-

para ingestión.

La teofilina, U.S.P., es un polvo cristalino blanco, amargo, poco hidrosoluble (1 por 100). Se expenden tabletas de teofilinas, n.f., para ingestión. La elixofilina, un preparado introducido en la medicina hace poco, contiene teofilina libre y disuelta en etanol de 20 por 100. Dicen que las dosis bucales se absorben rápidamente y producen menos irritaciones gástricas. La teofilina también se expende en complejos laxos y en sales dobles.

La aminofilina, U.S.P. (atilenodiamina) (85 por 100), es la sal soluble de teofilina que más se usa. Se expende en gránulos blancos ligeramente amarillentos o en polvo con un olor ligeramente amoniacal y sabor amargo; un gramo se disuelve aproximadamente 5 ml. de agua. Los preparados siguientes (U.S.P.) de aminofilina se encuentran en el mercado soluciones en ampollitas que contienen 250 Mg. en 10 ml. y 500 Mg. en 20 ml. para administración venosa; tabletas de 100 y 200 Mg. para administración bucal y supositorios rectales de 125, 250 y 500 Mg.

La glicinato de teofilina y sodio N.F. (51 por 100), es un polvo cristalino blanco, bastante hidrosoluble que se dice produce menos irritación gástrica. Se expende en tabletas, ampollitas, supositorios y elixir.

La oxtrifilina (61 por 100) tenfilinato de colina (coledil). difiere de los preparados descritos en que es una sal verdadera de la teofilina. Comparada con la aminofilina, es más soluble, más estable, se absorbe mejor en el intestino y es menos irritante para mucosa gástrica. Se expenden en tabletas de 100 y 200 Mg. y como elixir (100 Mg./5 ml.).

La difilina. También llamada cotilina y lufilina. Este derivado neutro de la teofilina es estable con el jugo gástrico, produce menos irritación en la mucosa gástrica que la mayor parte de los compuestos de la teofilina. Se expende en tabletas de 200 Mg. Elixir (100 Mg./15 ml. y ampollita (500 Mg./2 ml.).

La teobromina se expende como alcaloide libre y en forma de varios complejos que contienen cantidades más o menos equimoleculares de teobromina y

algún otro compuesto. Estos preparados se usan solo por vía bucal. El porcentaje aproximado en peso de teobromina está indicado en lo que sigue.

El salicilato de teobromina y calcio (48 por 100) (Teocalcin) es un polvo blanco inodoro con escasa solubilidad en agua, que se expende en forma de tabletas (500 Mg.).

El salicilato de teobromina y sodio (56 por 100) es un polvo blanco hidrosoluble, con el que se hacen tabletas de 500 Mg.

USOS TERAPEUTICOS.

Las acciones farmacológicas de las xantinas tienen muchas aplicaciones terapéuticas. Estos fármacos son de mucha utilidad para sus efectos con el miocárdio, musculatura lisa, SNC y riñón. Los preparados de cafeína suelen utilizarse solamente como estimulantes del sistema nervioso central. La teobromina, a menudo la aminofilina, se emplea para relajar la musculatura lisa de los bronquios y para estimular el miocardio.

Usos en cardiología. La estimulación directa que el miocardio producen - las xantinas es de mucho valor para tratar ataques agudos de insuficiencia cardiaca congestiva. Su utilidad principal el alivio de la disnea paroxística que acompaña a la insuficiencia del hemicardio izquierdo. En este estado patológico se combinan los efectos inmediatos en el gasto cardiaco, la presión venosa y la musculatura bronquial para dar rápido alivio al edema pulmonar y la disnea. El preparado de elección es la aminofilina, la cual se administra en dosis de 0.5 g. por vía venosa lenta, cuando está indicado, además de esta medida puede administrarse digital por vía venosa. La acción de la aminofilina es de iniciación rápida y dura el tiempo que tarda en comenzar la acción del glucósido carduaco.

Las xantinas se emplean bastante para disminuir la frecuencia y la intensidad de los ataques de angina de pecho. Sin embargo, como mencionamos, la literatura es muy discutida y no hay prueba de su eficacia.

Asma bronquial:- Los compuestos de teofilina, principalmente la aminofilina, desempeñan un papel importante en el tratamiento del asmático. Son útiles

como profilácticos y como complementarios en el tratamiento de los ataques - prolongados y en el del estado asmático.

Aunque se ha visto que la ACTH y los corticosteroides son nuevas armas - eficaces en el tratamiento de los ataques duraderos de asma, los broncodilatores aún ocupan un lugar importante en el arsenal terapéutico para este - estado patológico. El tratamiento satisfactorio del estado asmático requiere varias medidas. Entre ellas la administración de oxígeno o mezcla de oxígeno y helio, fármacos simpatomiméticos, expectorantes, sedantes y aspiración -- bronquial. Uno de los broncodilatadores más eficaces es la aminofilina. Para el tratamiento del asma bronquial rebelde se administra primero aminofilina- por vía venosa en dosis de 0.5 muchos pacientes experimentan alivio casi inmediato durante un tiempo considerable; sin embargo, es necesario continuar- el tratamiento para que no haya recidiva. Con este fin, puede administrarse- la aminofilina por vía rectal en supositorio de 0.5 g. ó en enema de reten- ción que contenga 0.5 ó 0.7 g. en 20 Ml. de agua de la llave. Las instalacio- nes rectales se administran en la mañana y en la noche por lo menos durante- una semana. Si este tratamiento se combina con las medidas complementarias - adecuadas, pueden lograrse perfodos duraderos de remisión.

Estudios con asmáticos revelan que la concentración plasmática de teofi- lina de 5 a 20 Mg./Ml. guardan relación con efectos terapéuticos. La toxicidad es particularmente manifiesta con concentraciones que exceden de 20 mg./ ml; la dosis de carga o cebamiento de aminofilina por vía intravenosa de 5.6 mg./kg. por hora produce concentraciones plasmáticas de aproximadamente 10 - mg./ml.

La aminofilina o algún otro compuesto de teofilina pueden administrarse- durante bastante tiempo por vía bucal para disminuir la cantidad y la inten- sidad de los ataques asmáticos. El medicamento puede combinarse con la efede- rina, cuyo efecto de aditivo; la adición de un barbitúrico contrarresta las- acciones estimulantes en el sistema nervioso central producida por la xanti- na y el simpatomimético. Del compuesto de teofilina se da una dosis de 0.25- g. que se repite 3 ó 4 veces al día.

Las acciones broncodilatadora, estimulante respiratoria y hemodinámica - de la aminofilina, o teofilina, se utiliza para tratar diversos transtornos-

respiratorios, de la índole de respiración de Cheyne Stokes, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva y enfisema.

Sistema nervioso central.- La acción central de las xantinas, principalmente la cafeína es útil para tratar casos de envenenamiento por depresores del SNC, el fármaco se administra en inyección intramuscular, generalmente - cafeína y benzoato de sodio (0.5 a 1.0. gr.).

Usos diversos.- La inyección intravenosa de aminofilina alivia el dolor del cólico biliar agudo. La dosis es de .25 a .5 g. en inyección venosa lenta las xantinas se usan bastante en el tratamiento cefalalgia cuando son eficaces, probablemente actúan como consecuencia de efecto constrictor directo sobre los vasos sanguíneos cerebrales. La cafeína la sustancia que se usa -- con más frecuencia rara vez se administra sola, por lo general se combina con un analgésico, por ejemplo, un salisilato, para tratar cefalalgias de poca intensidad o se combina, ergotamina en el tratamiento de la migraña. Es interesante saber que la supresión de la cafeína en los individuos habituados a las infusiones de café puede también producir cefalalgia. Este dolor de cabeza " por supresión de cafeína" se alivia administrando; cafeína. No es improbable que la frecuencia de este tipo del cefalalgia sea alta y esto sería una explicación más del beneficio que se obtiene usando la cafeína en los -- preparados analgésicos.

BEBIDAS QUE CONTIENEN XANTINAS.

Las bebidas xantínicas que tienen más popularidad son el café, el té, el cacao y las bebidas con sabor a cola. El café y el té contienen cafeína; el cacao contiene teobromina. El contenido de cafeína en las hojas de té (aproximadamente 2.0 por 100 es mayor que el de los granos de café(0.7 a 2.0 por 100), pero las infusiones usuales contienen cantidades aproximadamente iguales del alcaloide. una botella de 250 ml. de bebida de cola contiene de 35 a 55-ml. de cafeína. La tasa media de café contiene entre 100 y 150 mg. de cafeína, aproximadamente una dosis terapéutica. Naturalmente, la ingestión diaria de esta cantidad de alcaloide tiene acción farmacológica. Además de los alcaloides el café contiene ciertos aceites y en el té hay una buena cantidad de tanino.

Sin duda, la popularidad de las bebidas xantínicas se basa en su acción estimulante, bien que la mayor parte de las personas no perciben ninguna estimulación. El grado en que un individuo es estimulado por una determinada cantidad de café es variable; por ejemplo, algunas personas hacen gala de su capacidad para ingerir varias tazas de café en la noche y "dormir como un tronco". por otra parte, hay personas tan sensibles a la cafeína que una sola taza de café les produce un efecto casi tóxico. Puede ser substitutivo aceptable el café descafeinado que sólo produce 1 a 6 ml. de cafeína por taza.

Las bebidas xantínicas presentan un problema médico por que son una fuente dietética de estimulación del SNC. A menudo el médico siente la duda de si debe o no debe prohibir a su paciente que ingiera infusiones que contienen cafeína. Los niños son más susceptibles que los adultos a la excitación que producen las xantinas, por esta razón debe excluirse de su dieta el té y el café. Aun el cacao es de dudosa utilidad, posee un contenido alto y la concentración de teobromina puede exceder de 200 ml. por taza.

Las personas que padecen úlcera péptica activa no deben tomar bebidas de cafeína. Aún el café descafeinado estimula la secreción gástrica por otros componentes del grano de café.

Las personas con úlcera péptica deben consumir su café (si es que lo toman en las comidas, bien diluido con crema, por que la capacidad de amortiguación del café es mínima.

Las bebidas que posee xantinas suelen prohibirse a los pacientes hipertensos por la acción de estas sustancias en el aparato cardiovascular y en el sistema nervioso, por supuesto es una enfermedad en la que es muy importante la sedación, no es nada conveniente la estimulación que las xantinas producen; sin embargo, la mayor parte de los autores creen que negar por completo el café a un paciente al cual le gusta esa bebida causa mas trastornos que la estimulación que podría recibir con ella.

La afición desmedida a estas bebidas puede conducir a un estado que puede considerarse envenenamiento crónico. La estimulación del sistema nervioso central produce inquietud y trastornos del sueño; la estimulación del

miocardio se manifiesta en irregularidades cardiacas, principalmente sistoles prematuras, palpitaciones y taquicardia: Los aceites esenciales del café pueden producir irritación gastrointestinal y por ello un síntoma frecuente es la diarrea, El gran contenido de tanino del té puede producir estreñimiento.

No hay duda de que con estas bebidas el individuo puede contraer un cierto grado de tolerancia (colton y col 1968) y de dependencia psica (hábito). probablemente esto ocurre aun en los individuos que no las ingieren en exceso; sin embargo, las tazas de café de la mañana se ha convertido en una parte tan importante de la dieta en América y en Europa que dificilmente habrá quien la considere como habituación a una droga, y no hay pruebas de que este factor de la dieta moderna sea nocivo. La sensación de bienestar y el mejoramiento del trabajo por estas bebidas, aunque posiblemente obtenido a expensas de una disminución posterior de la eficiencia durante el día, son experiencias de las que pocos individuos querrfan privarse.

V. MEDICAMENTOS DE URGENCIA EN EL PARO CARDIACO.

PARO CARDIACO.

Generalidades.

Cuando ocurre el paro cardiaco se detiene la circulación, se pierde la conciencia en siete segundos aproximadamente y después de tres minutos se presentan cambios irreversibles en las áreas más sensibles del cerebro. Este límite del daño cerebral irreparable es más breve si hay hipoxia previa. - La gran mortalidad y la grave secuela que ocurren después de un paro cardiaco pueden ser consecutivas a diversas circunstancias, ante las que cabe señalar: La causa subyacente del paro, la ignorancia del método adecuado de recuperación del paciente, el retardo en el inicio de las maniobras y la - falta de equipo necesario para conseguir la recuperación.

DEFINICION.

El paro cardíaco es la falla súbita y generalmente inesperadamente del corazón; puede ser reversible o irreversible y sobrevenir la muerte.

PATOGENIA.

El estudio retrospectivo de cualquier caso de paro cardiaco demuestra la existencia de factores que estaban actuando para propiciarlo; algunos se originan con el estado general del paciente con los medicamentos o sustancias que se le estaban administrando con el procedimiento que se estaba practicando.

Aunque las causas por la que un lactante puede tener un paro cardíaco son múltiples, entre las más frecuentes podemos señalar hipoxia, medicamentos anestésicos y no anestésicos, hemorragias, anormalidades metabólicas y alteraciones iónicas y cirugía intratorácica.

HIPOXIA.

La falta de oxígeno, según Mc Carty, afecta el corazón, causando depresión al sistema nervioso central e insuficiencia respiratoria y vasomotora y produce hipoxia cardíaca.

Los tipos de hipoxia son:

1. Hipoxia debida a obstrucción respiratoria, bajo nivel de oxígeno inspirado o hipoventilación. Esto se ve desde el punto de vista clínico en múltiples situaciones, como la obstrucción de las vías respiratorias y la laringotraqueitis, broncoaspiración de leche, manejo inadecuado de una cánula endotraqueal, etc.
2. Anemia, proveniente de hemorragia u otra causa; la hipoxia debida a la anemia origina una profución orgánica alterada, lo cual lleva la hipoxia celular; como mecanismo compensador ocurren alteraciones en la frecuencia, ritmo, contractividad cardíaca, que pueden culminar en paro cardíaco.
3. Dificultad circulatoria por choque.
4. Estados metabólicos que cursan con elevadas demandas de oxígeno.

DIAGNOSTICO DE PARO CARDIACO.

Puede haber signos premonitores que avisan que va a ocurrir el paro cardíaco: Cambios en la frecuencia de un paro cardíaco, especialmente bradicardia y latidos ectópicos múltiples, hipo-tensión progresiva y cianosis. Sin embargo, es evidente que ninguna entidad médica requería más velocidad y agilidad mental en el diagnóstico que el paro cardíaco, puesto que cada segundo que transcurre puede ser vital en la vida o en las grandes secuelas que ocurran al individuo. Los elementos del diagnóstico del paro cardíaco son los siguientes:

AUSCULTACION CARDIACA.

Muchos autores condenan este procedimiento como inútil, y sostienen que en un paciente con respiración ruidosa, edema agudo del pulmón, intubado, con abundantes estertores, se hace difícil identificar el paro: Cuando el signo está ausente, el clínico pasa mucho más tiempo buscándolo que cuando está presente y así se pierden valiosos segundos. A mi juicio este es un procedimiento útil que se debe de aplicar con buen juicio, evitando la conducta inadecuada que muestran algunos médicos que se pasan el estetoscopio uno a otros dejando transcurrir lastimosamente los minutos de vida que le quedan a ese cerebro.

ASPECTO DEL PACIENTE.

Aproximadamente a los 7 segundos de ocurrido el paro cardíaco, el paciente pierde la conciencia. Esto debe tenerse presente en el diagnóstico; además, se observa que la cara, y en general la piel, se tornan pálidas o grisáceas. En caso de que se esté realizando alguna maniobra quirúrgica o simplemente una venodisección, se observará la detención súbita de sangrado.

INVESTIGACION DEL PULSO.

La ausencia de pulso en una arteria como la femoral o la carótida, es la única característica esencial para hacer el diagnóstico e iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

TAMANO DE LA PUPILA.

Las pupilas se dilatan cuando ocurre la detención de la circulación sanguínea, pero también hay que recordar que la anoxia, la hipotermia y algunos medicamentos la dilatan. Por esta razón las pupilas no son totalmente confiables para determinar la eficacia de la circulación producida por el masaje cardíaco.

Por lo general, cuando se logra un débito cardíaco satisfactorio las pupilas que se habían dilatado ampliamente se contraen o permanecen contraídas mientras la circulación es adecuada.

AUSENCIA DE RESPIRACION.

Al ocurrir el paro cardíaco, en pocos segundos se observa respiración suspirosa y finalmente paro respiratorio.

METODOS INADECUADOS.

El diagnóstico del paro cardíaco son inadecuadas: la palpación precordial, una auscultación cardíaca muy prolongada y la punción cardíaca; esta última, como método diagnóstico, debe desaparecer por el retardo que ocasiona conseguir una aguja adecuada. El movimiento de la aguja con las pulsaciones cardíacas probablemente mostrará un buen latido cardíaco, pero este movimiento también se observaría si existiera fibrilación ventricular intensa; además implica la posibilidad de un taponamiento cardíaco.

TRATAMIENTO DEL PARO CARDIACO.

No es necesario estar completamente seguro de que el corazón ha cesado de latir para empezar a actuar; el objetivo inmediato y urgente es restaurar el suministro de sangre oxigenada al cerebro. La compresión cardíaca proporcionará una circulación artificial adecuada y también deberá asegurarse una buena ventilación pulmonar.

Se debe dar entrenamiento hospitalario en resucitación cardíaca. El repaso frecuente de la técnica es esencial, porque sin la práctica se olvida. Se incluirá una enumeración detallada y una demostración del equipo de resucitación. En estas actividades debe participar el personal médico en todos sus niveles, desde el jefe de Servicios hasta los estudiantes de medicina y enfermeras.

El éxito del tratamiento médico depende de la preparación; el médico no solo necesita saber exactamente que debe hacerse, sino también tener un plan-asegurado y equipo disponible para poder afrontar la emergencia. Es necesario imaginar que al ocurrir el paro cardíaco, la persona de más experiencia que se encuentre allí debe asumir el control de la situación y repartir las actividades de los demás, entre otras:

1. Procurar la limpieza de las vías respiratorias y la instalación de una canula endotraqueal.
2. Dar masaje cardíaco, con técnicas del torax cerrado.
3. Verificar que haya una vía venosa permeable o, en su defecto, instalarla con procedimientos de venodísis o venodisección, según el caso.
4. Aplicar medicamentos por vía endovenosa, con la anotación cuidadosa de los mismos (por otras personas).

Para todo esto se necesita una organización bien dirigida evitando la confusión e ineficacia de los mismos del equipo, que tratan de ejecutar una misma actividad, que estorban y descuidan otras actividades vitales en la recuperación del paciente. La acción debe ser automática, pues de otra manera termina en fracaso. El éxito solo se logra cuando se ponen en práctica los pasos previamente ensayados, casi en forma mecánica. La persona que va a enfrentarse a un paro cardíaco será la primera que llegue junto al paciente.

Debe de estar capacitada para iniciar el tratamiento por su cuenta. Tendrá que solicitar ayuda, pero si espera la llegada de una persona más experta - estará perdiendo minutos muy valiosos y disminuirán las posibilidades de supervivencia del paciente.

MASAJE CARDIACO EXTERNO.

El método de masaje cardíaco ideado Knowenhoven, representa una base importante, ya que permite practicar el pasaje sin abrir el tórax y con esto elimina el mayor obstáculo de la resucitación. Para el masaje cardíaco externo no se requiere más equipo que las manos humanas. La presión sobre el esternón comprime el corazón contra los cuerpos vertebrales, y el movimiento lateral es limitado por el pericardio. El corazón se comprime entre el esternón y la columna vertebral y la sangre esforzada hacia afuera. El lactante debe estar en posición de decúbito dorsal sobre una superficie rígida, como una mesa o el piso. La parte posterior de la palma de la mano se coloca sobre el extremo inferior del esternón y con la otra mano se comprime verticalmente hacia abajo sobre ella a una frecuencia de 100 veces por minuto. La presión debe ser suficiente para mover el esternón 2 a 3 cm. hacia la columna vertebral. Entre cada compresión las manos se levantan un momento para permitir que el tórax se expanda. Lo anterior puede ser una técnica conveniente de masaje cardíaco, con torax cerrado para preescolares y escolares, otra modalidad que se adapta magníficamente a la resucitación cardíaca en lactantes, es la siguiente: La parte inferior del esternón se comprime suavemente hacia abajo, con uno o dos dedos, mientras el lactante permanece en decúbito dorsal sobre una superficie firme. Finalmente, un tercer método consiste en tomar en forma de compaz la mitad izquierda del tórax con el pulgar inferior del esternón y los otros dedos actúan como una superficie rígida; de este modo, la cantidad de presión puede ser graduada, cuidadosamente. La presión se debe aplicar exactamente sobre el extremo inferior del esternón y no sobre la región epigástrica o xifoidea. La punción cardíaca para aplicar fármacos la consideramos contraindicada.

Las complicaciones que puedan ocurrir durante el masaje cardíaco son: Fractura de costillas, laceración hepática, rotura de alveolos, neumotórax, etc.

El masaje cardíaco abierto solo se deberá utilizar en casos de deformidad torácica, colección pericárdica y tórax ya abierto.

ION CALCIO.

Aumenta la contractividad cardíaca. La mejor sal es el cloruro, se puede aplicar del 0.5 a 1 ml. de la solución al 10% a lactantes y niños pequeños, debe administrarse lentamente (1 a 2 ml. por minuto) como máxima velocidad, ya que cesa la actividad cardíaca con exceso de calcio). Los niños grandes pueden recibir hasta 10 ml. lentamente. Se repite la dosis cada 3 a 5 minutos en niños mayores y hasta 30-60 minutos en lactantes menores. Presentación: ampolleta de 10 ml.

BICARBONATO DE SODIO.

Al ocurrir el paro cardíaco y dejar de llegar oxígeno a los tejidos, hay un incremento de metabolismo anaeróbico, con la consiguiente producción de ácidos libres y consecuentemente, acidosis metabólica; por esta razón se aplica bicarbonato de sodio a razón de 2 a 4 miliequivalentes por kilogramo por vez, pudiendo repetir la aplicación cada 2 o 3 minutos mientras dura el paro. Es necesario señalar que esta es la única indicación en clínica para administrar bicarbonato directamente.

Presentación: frasco ampola de 50 ml. ampolleta de 10 ml.

ADRENALINA.

Al uno por 1000 es potente estimulante cardíaco actúa directamente sobre los betas receptores del miocardio y sobre las células del marcapaso, tejidos conductores y también efectos periféricos. Por lo tanto, la aplicación de adrenalina puede estimular un miocardio inmóvil, aumentar el gasto cardíaco, mejorar el metabolismo del miocardio y su flujo coronario. Así pues, en caso de paro cardíaco se aconseja administrar por vía intravenosa a razón de un mililitro de una dilución de 1 por 1000, resultado de la combinación de 1 ml. de adrenalina al 1 por 1000 de 9 ml. de solución salina. La dosis adecuada es de 0.1 ml. por kg. de peso por vez.

Presentación: ampolleta de 1 ml.

DEXTROSA.

En caso de que se documente el diagnóstico de hipoglucemia y que éste pueda comprobarse en forma rápida con la práctica del destrostix (glucosa semi---cuantitativa) deberá aplicarse solución glucosada al 50% endovenosa directa, procurando alcanzar niveles de glucemia adecuados en las siguientes horas, - diluida con agua bidestilada, no se debe administrar sin diluir para evitar - una flebitis.

Se debe administrar un gramo de glucosa por kg. de peso. Esto dura entre 6 y - 8 horas.

Si el destrostix es menor de 45 ml. se debe de administrar la glucosa sin - diluir.

Presentación: Frasco ampula de 50 ml.

ATROPINA.

Es útil en pacientes que muestran un pobre débito cardíaco y un alto de blo- queo aurículo ventricular. También ayuda a contrarrestar los reflejos vaga- les producidos por los estimulantes alfa ~~adren~~érgicos. La dosis intravenosa, - es de 0.01 ml. por kg. para niños mayores; para lactantes es de 0.03 ml. - por kg.

Presentación: Ampolleta de 2 ml.

ISOPROTERENOL (ISUPREL)

Es estimulante betadrenérgico y no tiene efectos estimulante alfaadrenérgi- co. Acelera el marcapaso y produce vasodilatación periférica, lo cual bene- ficia al paciente con extensa vasoconstricción. En lactante se usa 0.1 ml. sobre kg. sobre minuto; puede ser aplicado por vfa endovenosa y repetir ca- da 3 o 5 minutos o ser aplicado en infusión continua.

Presentación: Ampolleta de 2 ml.

ANTIARRITMICOS

La xilocaina es útil también y es de corta duración. La dosis en lactantes es de 0.5 a 2 mg. x Kg. pudiendo repetirse cada 10 minutos por vía endovenosa.

Presentación: Frasco ampula de 50 ml.

INDICACIONES PARA ABANDONAR LA RESUCITACION.

1. Tratándose de niños afectados de padecimientos crónicos incurables, como leucemia, padecimientos oncológicos o degenerativos.
2. Cuando el paro cardíaco fue muy prolongado (mayor de 3 minutos) y hay datos clínicos o de laboratorio que el paciente esté descerebrado.
3. Cuando es ineficaz la circulación artificial, o sea que un masaje adecuado debe producir un pulso periférico palpable, una respuesta pupilar aceptable y a veces mejoría de la circulación periférica; por lo tanto, se debe abandonar el masaje cardíaco si después de 30 minutos de estarlo dando, ninguno de estos signos ha reaparecido.

Mientras el miocardio responde al masaje o a las drogas es viable y hay esperanzas de restaurar el latido, pero si éste no existe, la circulación cerebral no puede ser prolongada más tiempo.

Se deben examinar todas las técnicas que se estén llevando a cabo en la reanimación del niño, para asegurarse que no hay deficiencia en ellas; pero si en el estado del miocardio persiste 30 minutos; debe abandonarse la resucitación. A continuación se ofrece un esquema de los pasos que deben seguirse en el manejo del paro cardíaco, haciendo la salvedad que estas medidas han sido propuestas por orden de importancia, pero evidentemente deberán efectuarse en forma simultánea. Aconsejamos que estas medidas han de ser colocadas en un lugar visible de los servicios, Pero más importante aún: -

deberán estar en la mente del médico, que por la índole de su trabajo tenga que enfrentarse a este problema.

PROCEDIMIENTOS EN EL PARO CARDIACO.

A. DIAGNOSTICO.

1. Colapso del paciente.
2. No se auscultan ruidos cardíacos.
3. No se palpan pulsos arteriales.

B. TERAPEUTICA

1. Repartir tareas a los colaboradores.
2. En posición de cúbito dorsal, hiperextender el cuello del paciente, limpiar las secreciones de las vías respiratorias y colocar cánula endotraqueal.
3. Iniciar el masaje cardíaco según la edad del paciente: de 0 a 18 meses - en la mitad del esternón, de 18 meses a 5 años en la unión del tercio medio e inferior del esternón; si tiene más de 5 años en el tercio inferior del esternón.
4. Iniciar la ventilación con oxígeno al 100% con ambú.
5. Establecer una relación entre el masaje cardíaco y la respiración; de 3 a 1 en lactantes y pre-escolares, de 4 a 1 en adolescentes.
6. Canalizar una vena por venoclisis o venodisección e iniciar la aplicación de las sustancias convenientes.

C. PARAMETROS A VIGILAR.

1. Auscultar la reaparición de ruidos cardíacos.
2. Palpar los pulsos periféricos.
3. Verificar el tamaño de las pupilas y su respuesta a la luz.
4. Verificar la correcta posición de la cánula endotraqueal.
5. Corroborar la permeabilidad de la vena que se canalizó.

LO QUE NO DEBE HACERSE EN EL PARO CARDIACO.

1. No esperar a que el experto venga a diagnosticar y a tratar el paro cardiaco.
2. No perder demasiado tiempo auscultando el corazón.
3. No administrar inyecciones intracardiacas a través de la pared del tórax.
4. No utilizar electrocardiograma para el diagnóstico.
5. No tratar de recuperar pacientes desahuciados.

MEDICAMENTOS PARA EL CARRO DE PARO CARDIACO.

1. Bicarbonato de sodio al 10%.
2. Glucenato de calcio al 10%
3. Destroxa al 50%.
4. Digoxina de 2 ml.
5. Xilocaina al 2%.
6. Furosemida.
7. Atropina.
8. Adrenalina.
9. Isoproterenol.

10. Hidrocortisona.
11. Tiobarbiturato.
12. Mangos de laringoscopio.
13. Hojas de laringoscopio 0-1.
14. Adaptadores (foregger)
15. Cánula de Guedel.
16. Equipo de venodisección.
17. Sondas de diversos tamaños.
18. Pinzas de anillos.
19. Jeringas de 5, 10 y 20 cm.
20. Bolsas de Ambú.
21. Guantes.

CUERPOS EXTRAÑOS EN VIAS RESPIRATORIAS.

Frecuentemente el médico general o el pediatra son consultados para atender a un niño que ha aspirado un "cuerpo extraño" (c.e.) el cual al alojarse en la laringe traquea o bronquios ocasiona un síndrome de insuficiencia respiratoria cuya severidad estará en relación al tamaño y naturaleza del objeto broncoaspirado. Este accidente se presenta con más frecuencia entre 1 y 3-años de edad (65%) como lo refieren la mayoría de los autores, ya que es en esta edad cuando los niños toman y se llevan a la boca cualquier objeto - y la risa, el llanto o la tos, pueden hacer que éste sea arrastrado en la - inspiración hacia las vías respiratorias, muchas veces (15%) pasa inadvertido el momento de la aspiración, sin embargo, en la mayoría de las ocasiones un familiar (la mamá) o el mismo niño, si ya habla, nos lo refiere como inicio del problema respiratorio. El antecedente de aspiración de un cuerpo - extraño se ignora o se niega, el inicio brusco de un cuadro de insuficiencia respiratoria en un niño que momentos antes estaba completamente sano debe - hacer sospechar la presencia de un cuerpo extraño en las vías respiratorias.

ETIOLOGIA. Al árbol respiratorio pueden pasar toda clase de cuerpos extraños siempre y cuando sean de menor tamaño que el orificio de la glotis.

Los hay de todo tipo, forma, tamaño y consistencia. Pueden ser orgánicos, - (semillas), inorgánicos (plásticos) o metálicos (alfileres, etc). En nuestro medio lo más frecuente son las incrustaciones, pedazos de amalgama, o - dientes extraídos.

CUERPOS EXTRAÑOS.

Según su naturaleza:

ORGANICOS. De origen animal: huesos, trozos de carne, caparazones de pequeños moluscos, etc.

DE ORIGEN VEGETAL: Semillas de frutas, cereales, etc.

INORGANICOS: Metales, metaloides y plástico. Tachuelas, clavos, casquillos, alfileres, aretes, trozos de juguetes, limas, agujas, incrustaciones, y material de obturación, etc.

SEGUN SU LOCALIZACION. Intrínsecos. Laringe, traquea, bronquios.

Extrínsecos. Hipofaringe, esófago y mediastino.

SEGUN SU ORIGEN. Endógenos. Secreciones, hemorragias y neoplasias.

Exógenos: Materiales diversos procedentes del exterior.

SEGUN SU COMPORTAMIENTO RADIOLOGICO: Cuerpos extraños radiopacos y cuerpos extraños radiolúcidos.

PATOGENIA. La manera de actuar de un cuerpo extraño en las vías respiratorias está en relación a su tamaño natural. Los objetos metálicos y los plásticos al ocasionar poca reacción inflamatoria, son mejor tolerados, dando habitualmente pocos síntomas, durante más tiempo hasta que un estudio radiológico o la sospecha clínica los descubre. En cambio los de origen orgánico (toda clase de semillas o de fragmentos de alimentos) al hidratarse aumenta de tamaño y desprenden sustancias químicas. Todo esto ocasiona aumento en la producción y retención de secreciones, reacción inflamatoria de la mucosa y aparición de infección secundaria, lo que hace que el cuadro clínico sea más aparatoso y el paciente se va agravando día a día.

CUADRO CLINICO. La presencia de síntomas respiratorios de antecedentes de aspiración de un cuerpo extraño son indicativos de este problema. Cuando se ignora el antecedente de aspiración, es el cuadro clínico y la sospecha lo que hacen al médico pensar y descubrir esta patología.

Un cuerpo extraño clavado en la laringe ocasiona: dificultad respiratoria, disfonía, extridor, tos, tiro supraexternal; cuando el cuerpo extraño ha pasado a la traquea, los signos de insuficiencia respiratoria son menores,

persiste la tos, puede haber crisis de insuficiencia respiratoria, la respiración es "rasposa" y en ocasiones puede oírse el ruido de bandera ocasionado por el choque del cuerpo extraño con la cara inferior de las cuerdas vocales; de la traquea, si el cuerpo extraño es pequeño, pasa a los bronquios, de preferencia al derecho por facilidad anatómica, pero también puede pasar al bronquio izquierdo. En el bronquio el cuerpo extraño ocasiona oclusión parcial o total de la luz bronquial, dando lugar a la hipoventilación del lado afectado, persiste la tos, que puede ser espasmódica productiva, signos de dificultad respiratoria variable y pueden aparecer síntomas de signos de infección pulmonar secundaria. En la radiografía de tórax podemos observar zonas de atelectasia, parcial o total, o bien, enfisema obstructivo cuando el cuerpo extraño actúa como válvula.

Cuando no se tiene el antecedente de aspiración de un cuerpo extraño, debe sospecharse este problema en todo niño que estando sano presenta bruscamente un cuadro clínico de obstrucción de vía respiratoria.

TRATAMIENTO.

Ante un niño que ha aspirado un cuerpo extraño no deben practicarse maniobras bruscas y ciegas tratando de que el niño expulse el cuerpo extraño aspirado, ni tratar de extraerlo con los dedos, por el contrario, hay que tratar de tranquilizar al paciente, tenerlo sentado o semisentado, aflojarle su ropita y procurar su traslado a un Centro especializado donde pueda ser atendido.

Generalmente todos los cuerpos extraños alojados en las vías respiratorias, pueden ser extraídos endoscópicamente y muy rara vez se recurre a la toracotomía. La broncoscopia en ocasiones se realiza en forma de emergencia y en ocasiones se prefiere hacerlo en forma electiva al día siguiente, a una hora adecuada, con el paciente en ayuno, premedicado y con el anestésista idóneo, esta conducta depende de la severidad del cuadro clínico.

Una vez extraído el cuerpo extraño el paciente pasa a la unidad de terapia-intensiva, se le mantiene en ambiente húmedo, se le indican antibióticos, -

a y uno transitorio y al cabo de uno a dos días puede ser dado de alta.

CONCLUSIONES.

- a. Es más frecuente en niños de 1 a 3 años de edad.
- b. El médico puede confundir esta patología con infección respiratoria o proceso alérgico.
- c. Los síntomas habituales son tos, disnea, estertores, e hipoventilación-pulmonar.
- d. Una historia larga de neumonía recurrente, atelectasia, o enfisema obstructivo sugiere cuerpo extraño en vías respiratorias.
- e) Deben tomarse radiografías de torax y cuello P.A. y lateral.
- f) Un examen radiológico normal no excluye cuerpo extraño.
- g) Un niño con una bronconeumonía que no responde al tratamiento debe de ser sospechoso de tener un cuerpo extraño.
- h) Un cuerpo extraño en vías respiratorias, puede ser fatal.
- i) El endoscopista y el anestesiólogo deben de trabajar en forma estrecha.

CONCLUSIONES.

Para la curación de las enfermedades con medicamentos requiere una condición esencial: Dosificación. Es decir: determinar la cantidad de porción de una medicina que debe administrarse al enfermo en cada una de las tomas, y la frecuencia de éstas. Debe entenderse, sin lugar a dudas, que ésta (cantidad ó porción) a de referirse, a la real actividad biológica del fármaco.

No hay que olvidar que la MEDICINA es la ciencia y arte de precaver y curar las enfermedades y la TERAPEUTICA es la parte de la medicina que enseña - el tratamiento de las enfermedades. Existe interés por los detalles etiológicos y patogénicos, por la anatomía patológica por la sintomatología, pero la atención se enerva cuando se llega el capítulo terapéutico, como si los detalles farmacológicos no fueran de utilidad en el ejercicio de la medicina. Pero también es necesario la prosecución del medicamento a lo largo de todo su camino intraorgánico: cómo se absorbe, cómo se distribuye, cómo y donde se almacena, cómo se metaboliza y cómo se elimina. Todo un proceso difícil que implica recurrir a las más elaboradas técnicas y emplear la mayor imaginación. Por que los tratamientos se hacen cada vez más exigentes y los enfermos menos sufridos y, además, la actividad de los nuevos fármacos exige su dosificación precisa y su aplicación oportuna, sin embargo, la principal aspiración de la nueva terapéutica, basada en la farmacología, sigue siendo averiguar el mecanismo de acción de las sustancias medicamentosas, lo que presupone conocer la etiología y la patogenia de la enfermedad. Ya se encuentra casi para cada enfermedad su medicamento indicado y útil. Pero el gusto por el estudio de la terapéutica se ha perdido, y el médico no comprende que para hacer uso de los eficaces medicamentos de que hoy dispone es preciso estudiarlos en su composición y en su manera de actuar. en su química y en su mecanismo de acción, --- ejes fundamentales de la curación y de la comprensión de la enfermedad.

La edad es un factor que tiene una gran trascendencia teórica y práctica en la especie humana. A este respecto deberíamos ocuparnos en primer lugar de la especial susceptibilidad del embrión a ciertos medicamentos administrados a la madre, o sea el problema de la teratogenia farmacológica. por que nos parece indudable que desde el punto de vista etiopatogénico, tanto o más que la naturaleza del fármaco eventualmente teratógeno es importante aquí la especial sensibilidad de los tejidos embrionarios en el momento en que el produc-

to ha sido administrado, puesto que la clase de mal formación producida viene determinada, de manera especial por el hecho cronológico. Esta especial -- susceptibilidad propia de un organismo inmaduro es, en cierto modo, conservada por el feto y el recién nacido, especialmente en el prematuro.

Hay que tener como convicción que una medicina que no tiene como fin primordial la curación del enfermo no es medicina, la cual ha de coronarse siempre con el alivio o la curación del enfermo. No hay que olvidar compañeros y estudiantes de Odontología que resulta inaudito que se pretenda ser un buen Cirujano Dentista sin el conocimiento básico de la farmacología imprescindible no sólo para realizar un buen tratamiento, sino para comprender la enfermedad. Se debe asimilar bien la idea de que los conocimientos de terapéutica son aún más esenciales para el ejercicio digno de la medicina que los de -- patología.

Este trabajo tiene una importancia especial por haber llegado al final de la meta deseada, y además como un estímulo personal.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Arellano, cuidados, intensivos en pediatría, Nueva editorial Interamericana S.A de C.V., Méx. D.F, 1982.
- 2.- Asociación de médicos de Hospital Infantil de México, Urgencias en Pediatría, Impresiones Modernas, Méx. D.F, 1982.
- 3.- Clínicas Médicas de Norteamérica, Farmacología Clínica del-control de síntomas, Interamericana Méx. D.F., 1982.
- 4.- Drill, Farmacología Médica, Laprensa Médica Mexicana, Cd. - de México, 1978.
- 5.- Finn, Odontología Pediátrica, Interamericana, Méx. D.F, -- 1976.
- 6.- Goodman, Bases farmacológicas de la terapéutica, Interamericana, Méx. D.F., 1978.
- 7.- Goth, Farmacología Médica, Nueva editorial Interamericana - Cd. de Méx., 1975.
- 8.- Law, Un Atlas de Odontología pediátrica, Editorial Mundi, Argentina, 1972.
- 9.- Leyt, Odontología Pediátrica, Editorial Mundi, Buenos Aires, 1980.
- 10.- McDonal, Odontología para el niño y el adolescente, Editorial Mundi, Argentina, 1975.
- 11.- Nelson. Tratado de Pediatría, Salvat Editores, Barcelona España, 1971.
- 12.- Valdecasa, Bases Farmacológicas de terapéutica medicamentosa, Salvat Editores, Barcelona España, 1976.