

201 940

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



**TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA DE LOS
PROCESOS INFECCIOSOS EN ESTOMATOLOGIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N

Maura . . . Zagal Carreño
Juan Carlos Camacho Cortez

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAG.
CAPITULO I.	
INTRODUCCION HISTORIA DE LA CIENCIA FARMACOLOGICA.....	1
CAPITULO II.	
CONSIDERACIONES GENERALES: HISTORIA.....	6
PROPIEDADES DEL ANTIBIOTICO IDEAL.....	9
CLASIFICACION Y MECANISMO DE ACCION.....	9
RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS A LOS ANTIBIOTICOS.....	11
ELECCION DEL ANTIMICROBIANO.....	16
SINERGISMO O COMBINACION DE ANTIBIOTICOS...	18
INTERACCION MEDICAMENTOSA.....	23
PROFILAXIA DE LAS INFECCIONES.....	26
REACCIONES ADVERSAS A PRODUCTOS QUIMIOTE RAPICOS.....	27
FACTORES PROPIOS DEL HUESPED QUE DETERMI NAN LA RELACION DE LOS AGENTES ANTIMICR <small>Ö</small> BIANOS.....	29
PENICILINAS.	
ANTECEDENTES E HISTORIA.....	35
CLASIFICACION Y MECANISMO DE ACCION.....	36
ABSORCION, DISTRIBUCION, Y EXCRECION DE LAS PENICILINAS G.....	40
PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION DE LA PENICILINA G.....	42
REACCIONES TOXICAS DE LAS PENICILINAS.....	51
PREVENCION Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIO-- NES ALERGICAS A LAS PENICILINAS.....	55
AMPICILINAS Y CONGENERES.....	49
PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION.....	50
ERITROMICINAS.	
ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION.....	59
ADMINISTRACION Y DOSIS.....	60

CEFALOSPORINAS.

HISTORIA Y ORIGEN.....	60
MECANISMO DE ACCION.....	61
ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION.....	62
PRESENTACION Y DOSIS.....	63
TOXICIDAD.....	64
SINERGISTAS Y ANTAGONISTAS DE LAS SULFONAMIDAS.....	70
RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA PARA LAS SULFONAMIDAS.....	71
ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION Y OTRAS -- VIAS DE ELIMINACION.....	72
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, PREPARADOS Y DOSIFICACION.....	76
REACCIONES SECUNDARIAS DE LAS SULFAMIDAS..	82
REACCIONES DE SENSIBILIZACION.....	85
TERAPEUTICA DE LAS SULFAMIDAS.....	88
PROFILAXIA DE LAS SULFAMIDAS.....	91

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL:

QUIMICA: ESPECTRO ANTIBACTERIANO.....	91
MECANISMO DE ACCION.....	92
RESISTENCIA BACTERIANA.....	93
ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION.....	93
PREPARADOS, VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS..	94
EFFECTOS SECUNDARIOS.....	95
USOS TERAPEUTICOS.....	96

CAPITULO III.

ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS	
DERIVADOS DEL PARAMINOFENOL.....	99
PREPARADOS Y EFECTOS FARMACOLOGICOS.....	99
PREPARACION Y DOSIS.....	100
TOXICIDAD.....	100
DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA.....	101
PROPIEDADES QUIMICAS Y FARMACOLOGICAS.....	101
ABSORCION Y DISTRIBUCION.....	102
PREPARACION Y DOSIS.....	103
TOXICIDAD.....	103

SALICILATOS.

HISTORIA.....	106
CLASIFICACION DE ANALGESICOS.....	107
PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS.....	108
ACCION ANALGESICA Y ANTIPIRETICA.....	110
ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION.....	116
PREPARADOS, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION..	118
TOXICIDAD Y SU TRATAMIENTO.....	120

CAPITULO IV.

ANTIINFLAMATORIOS: FENILBUTAZONA.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	124
ABSORCION Y EXCRECION.	
VIAS DE ADMINISTRACION.	
TOXICIDAD Y EFECTOS INDESEABLES.	

OXIFENILBUTAZONA

ABSORCION Y EXCRECION.....	126
DOSIS Y PRESENTACION.	

INDOMETACINA.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	127
ABSORCION, DISTRIBUCION.	
PREPARADOS Y DOSIS.....	128
TOXICIDAD.	

CAPITULO V.

CONCLUSIONES.....	129
BIBLIOGRAFIA.....	130

FARMACOLOGIA

INTRODUCCION: ANTECEDENTES HISTORICOS.

El término FARMACOLOGIA deriva del griego FARMACO; que significa droga, lo asociaban con un dios o un ser superior que tenía — el poder de ejercer efectos mágicos, con hierbas, infusiones o vapores. La palabra LOGOS; significa un exámen razonable.

Una definición de Farmacología frecuentemente usada es: "El estudio de la respuesta de organismos vivientes a estímulos químicos".

Para entender en que consiste la Farmacología es necesario -- apreciar como se han llegado a establecer sus conceptos operacionales -- fundamentales. Más aún, es necesario relacionar la disciplina farmacológica con el campo más amplio de la práctica médica actual y con el de las ciencias biológicas.

El crecimiento de la Farmacología parece verdaderamente -- sorprendente cuando, se considera que la farmacología se impartió por primera vez en una universidad norteamericana hace alrededor de 70 años (Michigan 1891).

Su crecimiento fué lento al principio. Pocas escuelas de medicina siguieron el ejemplo de la de Michigan. La materia era impartida -- como un curso secundario a otra ciencia básica, como la Fisiología. -- Hasta el decenio de 1920, muchas escuelas tenían únicamente materia -- médica, que sólo era un diluido curso de farmacia.

En la actualidad, prácticamente todas las escuelas de medici

na sostienen departamentos separados de Farmacología.

En el pasado, cuando no se podía tratar eficazmente la mayor parte de las enfermedades, lo que era importante era la patogénesis -- de la enfermedad. Ahora que existen terapéuticas medicamentosas efectivas, ha llegado a ser necesario insistir en la curación.

Los médicos de hoy no solo han descrito un nuevo síndrome-- patológico o explicado el mecanismo de una enfermedad sino que hacen un estudio profundo de la acción de las drogas en relación con los síndromes patológicos. Por tanto, la atención de los médicos enfocada directamente sobre la terapéutica de la enfermedad.

La expansión del conocimiento y el aumento de la complejidad de nuestra sociedad, han hecho también posible un crecimiento fenomenal de la industria farmacéutica.

OBSERVACIONES EMPIRICAS.

La farmacología es tan antigua como el hombre mismo. El -- primer hombre primitivo que masticó una planta y observó que, causa-- ba diarrea o somnolencia estaba ya manejando drogas. En ésta simple -- forma se han descubierto muchas drogas. Los más importantes, todavía en uso son Opio, Belladona, Quinina, etc.

Muchos efectos colaterales y tóxicos de las drogas no apare-- cen sino hasta que son usados, por un gran número de personas. La ac-- ción colateral de una droga, que al principio es considerada sin conse-- cuencia, puede resultar finalmente su propiedad más útil.

FARMACOPEAS

Las civilizaciones del pasado, que alcanzaron un alto nivel de organización, contribuyeron a nuestro conocimiento actual con sus compilaciones de drogas. El papiro Egipcio de Ebers (1550 a.c.) contiene muchas preparaciones, algunos de los cuales son usados en forma modificada.

FARMACOGNOCIA. - Es un tratado o estudio que comprende la identificación y preparación de drogas básicas, a partir de sus fuentes naturales y es una rama importante de la farmacia.

Teofrasto (370-286 a.c.) hizo una contribución importante al hacer una descripción Botánica Sistemática.

Galeno (siglo II a.c.), médico importante que escribió profusamente. Clasificó la materia médica por sustancias y añadió sus propios derivados simples. Entre los que estaban la tintura de Opio.

Durante la Edad Media casi no se mejoró el conocimiento médico antiguo. Aunque degeneró en polifarmacia, o sea, la combinación de muchos ingredientes con la esperanza de encontrar un curatodo.

Los Arabes (980-1037 d.c.) ayudaron durante la Edad Media, aumentando el acervo de conocimientos relativos a las preparaciones básicas.

En el Renacimiento también se realizaron trabajos como el reconocimiento, ilustración y descripción de las plantas.

DESARROLLO DEL CONOCIMIENTO QUIMICO.

Antes del siglo XV existió poco conocimiento reconocible como Química. Con el desarrollo de la Alquimia se llegó a conocer un número limitado de compuestos simples y muy útiles. Así, John Rudolph (1604-1688) empleó el Sulfato de sodio como purgante.

A fines del siglo XVIII y durante el siglo XIX fué cuando el conocimiento químico llegó a un punto en el cual pudo hacer contribuciones a la Farmacología.

FARMACODINAMIA.

Rama de la Farmacología que trata del modo de acción de las drogas en el organismo viviente. Comúnmente está basada en enfoques fisiológicos y da lugar a la noción popular que la Farmacología no es sino un retoño de la Fisiología.

Los mecanismos de las funciones corporales, se prestaron grandemente a la descripción y dilucidación de la acción de las drogas. De hecho, los padres de la Farmacología moderna fueron originalmente los investigadores en fisiología.

Actualmente, el gran conocimiento e instrumentación biológica hace posible la dilucidación rápida y eficiente de la acción de drogas en animales y humanos.

Otra contribución de la Fisiología a la Farmacología es el desarrollo de los ensayos biológicos. Una vez que se define el mecanismo

sensitivo de una respuesta biológica, se puede usar este para medir la presencia y potencia de una droga.

ACCION SELECTIVA DE DROGAS.

A partir de un estudio exhaustivo en (1720-1805) Felice Fontana, sobre los venenos de serpientes y otras sustancias tóxicas, llegó a la conclusión de que las drogas actúan preferentemente en un determinado tipo de tejido corporal.

James Blake (1815-1893), estableció que las drogas únicamente son activas cuando llegan a un tejido capaz de responder, realizó estudios iniciales sobre Absorción, Distribución y excreción.

DESARROLLO DEL CONOCIMIENTO BIOQUIMICO.

La selectividad de acción llevó a un enfoque bioquímico. Una de las primeras drogas estudiadas en relación con una enzima fue la Acetilcolina. Pronto se descubrió que ciertas drogas que actúan como la Acetilcolina lo hacen así solo porque inhiben la enzima que normalmente destruye a la Acetilcolina natural presente en el cuerpo.

CURVA DOSIS-RESPUESTA.

Chauncey Leake, ha señalado que la contribución más característica de la Farmacología al conocimiento general, consiste en la formulación de las leyes naturales, que emergen cuando se estudia con cuidado la respuesta de un organismo viviente a dosis graduales de una droga.

El tema general de la dosificación se llama Posología. La dó-

sis de una droga es muy importante; siempre existe el problema de -- administrar la cantidad suficiente que sea eficaz, pero que sea menor- que la cantidad que pueda ser tóxica. A este respecto, es necesario -- tener el conocimiento preciso de la mejor vía de administración de una droga y para un propósito especial.

Los datos de la curva Dosis-Respuesta de una droga constitu- ye la base de la posología y la Farmacología clínica. La toxicidad des- cansa en una forma muy firme sobre los estudios Dosis-Respuesta.

La ciencia de la Toxicología está enlazada con la Farmacolo- gía. Específicamente, se relaciona con naturaleza y efectos de los vene- nos, su descubrimiento y el tratamiento del envenenamiento. Es imposi- ble estudiar drogas sin un examen completo de sus propiedades tóxicas.

ANTIMICROBIANOS

CONSIDERACIONES GENERALES: HISTORIA.

La idea y aún el intento de usar sustancias derivadas de un- microorganismo, vivo para matar a otro (antibiósis) son casi tan viejos como la ciencia misma de la microbiología. De hecho, la aplicación de la terapéutica antibiótica, sin que fuese reconocida como tal, es mucho más antigua; hace más de 2500 años, los chinos ya conocían las propie- dades terapéuticas de la coajada mohosa de soja para los furúnculos y-- otras infecciones del mismo tipo, en las que la empleaban como trata- miento básico.

Pasteur y Joubert, fueron los primeros investigadores que reconocieron la potencialidad clínica de los microorganismos como agentes terapéuticos, y relataron sus observaciones en 1877. Estos autores advirtieron que los Basilos de Antrax no solo no se multiplicaban, sino que morían pronto.

Estos investigadores comentando el hecho de que entre las especies inferiores, "la vida destruye a la vida, aún con más fuerza que entre las especies superiores y las plantas, llegaron a la conclusión sorprendente de que se podían dar al animal grandes cantidades de bacilos del Antrax sin provocar la infección, si se administraban simultáneamente bacterias ordinarias. Esta observación, según los autores encerraba una gran esperanza para la terapéutica.

La época moderna de la quimioterapia de la infección comienza en 1936, con el uso clínico de la Sulfamida. La "Edad de Oro" de la terapéutica principia en 1941 con la producción en masa de la Penicilina, compuesto descubierto en 1929 y la realización de los primeros ensayos clínicos. Aunque los primeros descubrimientos de antibióticos se debieron a la casualidad, se ha procurado seguir, desde el descubrimiento de la Estreptomina por Schartz, Bugie y Waksman (1944), un método cuidadosamente planeado y trazado en forma científica para la investigación de nuevas sustancias de este tipo.

DEFINICION Y CARACTERES.

Los Antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos de diversas especies (Bacterias, Mohos, Actinomicetos), -

los cuales reprimen la proliferación de otros organismos y en muchos casos los destruyen. Actualmente, se conocen centenares de antibióticos y más del 60% son útiles en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Estas sustancias presentan diferencias considerables en sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas, en el espectro antimicrobiano y en el mecanismo de acción.

Con la producción industrial de la Penicilina en los primeros años de la década de los 40s, se hizo posible la terapéutica antibiótica general. Es difícil sobreestimar los aspectos médicos, sanitarios y económico de los antibióticos, pues a partir de su introducción en la terapéutica hemos asistido a una reducción extraordinaria en la morbilidad y mortalidad por un gran número de enfermedades infecciosas.

Además de los antibióticos, nuestro arsenal terapéutico ha adquirido un gran número de fármacos útiles, elaborados por investigadores en el dominio de la síntesis química. Así, la Isoniacida, el ácido para-Aminosalicílico y del Etambutol son valiosos recursos en el tratamiento de la tuberculosis. En realidad, poca distinción debe hacerse hoy entre los compuestos de origen natural y compuestos sintéticos. Si consideramos los adelantos que se han hecho en el conocimiento de la reproducción de los virus y en el estudio de los caracteres de las células malignas, podemos esperar que pronto la quimioterapia de las enfermedades virales y del cáncer, dispondrá de sustancias puramente sintéticas obtenidas por los investigadores que hoy trabajan sobre planes científicamente trazados para estos fines.

PROPIEDADES DEL ANTIBIOTICO IDEAL.

La sustancia antibiótica ideal debe tener las siguientes propiedades:

1).- Habrá de tener actividad antimicrobiana selectiva y eficaz.

2).- Debe ser bactericida y no bacteriostático.

Las bacterias no deben adquirir resistencia contra el medicamento, su eficacia antimicrobiana no debe reducirse notablemente por la acción de los líquidos orgánicos, exudados, proteínas plasmáticas y enzimas tisulares. La absorción, distribución, destino y excreción deben ser tales que permitan alcanzar rápidamente y mantener por largo tiempo concentraciones bactericidas en la sangre, tejidos y líquidos orgánicos. La eliminación urinaria del antibiótico a concentraciones bactericidas adquiere gran valor en las enfermedades del aparato urinario; la excreción no debe provocar lesiones renales. Por último, la cual es potente, también debe tener los muchos caracteres generales convenientes en cualquier agente farmacológico.

CLASIFICACION Y MECANISMO DE ACCION.

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, las Penicilinas, Cefalotina, Cielocerina, Vancomicina,

Ristocetina, y Bacitracina.

2).- Agentes que modifican la permeabilidad de la membrana celular; Polimixinas, Colistemetato y los agentes antimicóticos de Polieno Nistatina y Anfotericina.

3).- Agentes que inhiben principalmente la síntesis de proteína por sus efectos sobre los ribosomas; Cloranfenicol, Tetraciclinas, -- Aminoglucósidos, Antibióticos macrólidos, Eritromicina y Oleandomicina y Lincomicina y su congénere Clindomicina.

4).- Agentes que afectan al metabolismo del ácido nucléico; -- Rifampina y ácido nalidixico.

5).- Antimetabolitos; Sulfonamidas, Trimetoprim, Acido Aminosalicílico y Sulfonas.

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 bacterias Grampositivas y -- Neisserias.

Para que un antibiótico tenga valor práctico, en el tratamiento de la infección, debe actuar sobre los microorganismos invasores sin -- causar daños graves en las células del huésped. Es admirable que se -- hayan logrado elaborar tantos compuestos con actividad selectiva. El resultado primordial de la actividad antibiótica se traduce por un retraso -- en el desarrollo bacteriano. Cuando su concentración es lo suficientemen

te elevada, algunos antibióticos matan las bacterias tanto in vivo como in vitro. Sin embargo, debemos recalcar que los agentes antimicrobianos, aún los más poderosos, no curan, salvo en casos excepcionales, la infección simplemente en virtud de su actividad contra el microorganismo causante y, tal vez los compuestos bactericidas necesitan también la intervención de los mecanismos de defensa humoral y celular del huésped.

RESISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS A LOS ANTIBIOTICOS.

Cada antibiótico posee cierto ~~cam~~ de eficacia, cuyo principal factor determinante es el mecanismo de acción del medicamento. La producción de resistencia del microbio a ésta acción no es un fenómeno general, ni entre los microorganismos ni entre los medicamentos y es mucho más complejo que la resistencia natural. Aún después de 30 años de uso terapéutico de la Penicilina G, no han creado resistencia en estreptococos (Diplococos), Neumococo o Estreptococo Pyógenes del grupo A. Por otra parte, poco después de que la Penicilina G se hiciera de uso común, fueron apareciendo en las enfermedades infecciosas de la especie humana cepas de estafilococo Aereus resistentes al antibiótico, que con el tiempo aumentaron en número por las razones que a continuación se exponen:

- a).- La adquisición de resistencia a un antibiótico entraña un cambio genético estable, heredable de generación en generación.
- b).- Puede actuar cualquiera de los mecanismos que resultan-

de la modificación de la composición genética bacteriana y, de ésta manera las bacterias pueden tornarse resistentes a los antimicrobianos.

Los mecanismos son Mutación, Transducción y Transformación, que participan particularmente en la adquisición de resistencia farmacológica en Cocos Grampositivos. La conjugación puede intervenir en la aparición de resistencia por Bacilos Gramnegativos.

Sea cual sea el mecanismo genético que interviene en la adquisición de resistencia, las alteraciones básicas de sensibilidad o susceptibilidad guarda relación con lo siguiente:

1).- Elaboración de enzimas que metabolizan los fármacos -- como las Penicilinas, Cefalosporinas y enzimas Adenilantes, Fosforilantes y Acetilantes.

2).- Modificación de la permeabilidad de la célula bacteriana al fármaco.

3).- Mayor concentración de un antagonista endógeno de acción farmacológica.

4).- Modificación de la cantidad del receptor del fármaco o, -- de los caracteres de conjugación del compuesto para su blanco crítico.

MUTACION.- Los fenómenos aleatorios o al azar, y la aparición de resistencia en un microorganismo durante el tratamiento sencillamente representa multiplicación selectiva, de los mutantes resistentes que han estado presentes en el comienzo de la infección o, de una cepa resistente introducida desde el medio exterior. La adquisición de resistencia a antimicrobianos por Mutación sigue distintos cuadros crono

lógicos. Con algunos agentes, los microorganismos se tornan a concentraciones crecientes de fármaco de manera gradual o en escalera.

TRANSDUCCION. - La adquisición de resistencia por este medio requiere la intervención de un bacteriófago que transfiera la resistencia de un microorganismo no susceptible a uno susceptible. Un fragmento de DNA que lleva el gen de resistencia se envuelve en la cubierta del fago y , pasa de la bacteria resistencia a la bacteria susceptible, que así se vuelve resistente al medicamento.

TRANSFORMACION. - Por este proceso, la célula bacteriana incorpora de su ambiente, uno o más genes formados por otra bacteria.

CONJUGACION. - Un importante mecanismo para la adquisición de resistencia a un fármaco, es el paso de los factores de resistencia de un organismo a otro durante la conjugación. Esto requiere la intervención de un factor de resistencia (R) y el factor de Transferencia de resistencia (FTR).

La presencia del factor R puede causar la modificación, de los componentes del microorganismo de los cuales depende la susceptibilidad al fármaco o, la síntesis de enzimas que inactivan agentes antibacterianos, (Davies y colaboradores 1971).

De manera principal, se ha comprobado que los bacilos Gram negativos se tornan resistentes a los fármacos por este mecanismo; entre los microorganismos que se ha comprobado de ser capaces de transferir ésta clase de resistencia, a bacterias susceptibles se cuentan: --- Escherichia Coli, Salmonela, Shigela, pseudomonas, etc.

Entre los agentes antimicrobianos contra los cuales se produce resistencia por este método están; las Sulfonamidas, Estreptomina, Tetraciclinas, Cloranficol y Penicilina.

Esta forma de adquisición de resistencia a los fármacos, que tanto interés suscita en farmacólogos y microbiólogos, tiene gran importancia en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por microorganismos resistentes. En algunos casos la resistencia es múltiple en tal grado que el médico ha de recurrir al uso de fármacos menos conocidos y, más peligrosos y aún puede carecer de un medicamento eficaz para el tratamiento de un enfermo.

En general, los microbios insensibles a un fármaco resistente a los agentes antimicrobianos químicamente afines. Las bacterias notables por la Tetraciclina resisten a una acción de productos similares, es decir, puede hacerse un tratamiento mixto con dos o más agentes antimicrobianos, el cual puede retardar la producción de resistencia bacteriana, pues los microorganismos resistentes a un medicamento pueden morir por efecto de otro. Un ejemplo clásico de este principio es el tratamiento farmacológico de la tuberculosis, por ejemplo; la resistencia del basilo de la tuberculosis a un compuesto tuberculostático único como, la Isoniacida se resaga apreciablemente cuando el medicamento se administra con otro agente eficaz, de la índole de Estreptomina o Ectambutol. A este fenómeno se le llama Sinergismo, o sea, la administración de dos fármacos en donde uno potencializa la acción del otro.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO.

No todos los casos de frustración de la terapéutica antimicrobiana son atribuidos a microorganismos resistentes al antibiótico. Un gran número de factores que residen en el paciente, en el agente antimicrobiano y las bacterias, que influyen notablemente en el resultado del tratamiento y son los siguientes:

- a).- Demora en la institución del tratamiento.
- b).- Administración de dosis subclínicas del compuesto antimicrobiano.
- c).- Alteración en el estado metabólico de los microorganismos que alberga el paciente. El estado quiescente (Durmiente) de las bacterias puede ser, causa del fracaso del tratamiento con algunos fármacos que actúan solo sobre células en activa proliferación.
- d).- La medicación y los procesos etiológicos y fisiológicos, que resultan de la infección antagonizan la acción de algunos fármacos, ejemplos. El Cloranfenicol y las Tetraciclinas antagonizan la acción de las Penicilinas; el pus y algunos metabolitos destruyen los efectos de las Sulfonamidas, la acidez o la alcalinidad del medio pueden alterar la acción de sustancias antibacterianas por disociación iónica.
- e).- En algunos casos, ciertas barreras hacen difícil que el medicamento llegue en concentraciones suficientes al sitio de la infección. Por ejemplo, antibióticos comparativamente hidrófilos llegan en medida escasa a algunos sitios como el sistema nervioso central, ojos y próstata.

f).- Lo que finalmente decide la curación, en muchos casos de enfermedad infecciosa, es el estado de los mecanismos de defensa en el organismo del paciente.

ELECCION DEL ANTIMICROBIANO.

La primera pregunta terapéutica básica a que debe enfrentarse el médico y el cirujano dentista, es usar o no usar un antimicrobiano específico, a fin de proporcionar al enfermo un tratamiento más eficaz, se debe poseer conocimientos prácticos acerca de los microorganismos patógenos más comunes. Si bien es preferible conocer los resultados del cultivo bacteriano, antes de iniciar el tratamiento, a menudo resulta poco seguro esperar estos datos, especialmente en las infecciones graves que pueden tener un desenlace funesto antes de haberse diagnosticado su etiología específica.

En muchos casos, aunque dentro de ciertos límites, es posible determinar la naturaleza del organismo causante, por medio de los frotis teñidos de exudados o de líquidos orgánicos y, si esto fuese imposible, se pueden obtener indicaciones importantes sobre la causa específica, analizando los rasgos clínicos de la infección. No obstante, debemos recalcar que en muchos casos es imprescindible un estudio bacteriológico cuidadoso, para modificar el tratamiento y el médico escrupuloso, siempre procurará buscar la ayuda de los expertos en las técnicas bacteriológicas. Incluso si es necesario iniciar el tratamiento antibacteriano sin tener estos datos, deben obtenerse cultivos de ser posible, antes

de la administración farmacológica.

Hasta que se haya logrado determinar la etiología del proceso infeccioso, esto no implica una elección automática del medicamento --- apropiado, puesto que puede haber una amplia variación en la susceptibilidad de las diferentes cepas de algunas especies bacterianas. Para la - elección del antibiótico es esencial el padrón de sensibilidad del microorganismo causante. En ciertos casos, no será necesario realizar las pruebas, pues una larga experiencia ha demostrado que algunos microorganismos siguen siendo muy sensibles a determinados antibióticos, a pesar de haber estado expuestos a ellos durante muchos años. Así, cuando la enfermedad es causada por el Neumococo, Estreptococo Beta-Hemolítico -- del grupo A o del Treponema Pallidum, es obvia la elección de Penicilina G para el tratamiento. Por otra parte, las bacterias que, como Escherichia Coli, proteus, Pseudomona Aeroginosa, Estafilococcus Aureus y del grupo Viridans. Así cuando los Estreptococos presentan una sensibilidad variable, habrán de estudiarse en el laboratorio a fin de determinar su sensibilidad para los diferentes antibióticos.

La naturaleza del padecimiento también influye en la elección, - por ejemplo: El médico y el cirujano dentista, deben saber si un antimicrobiano dado llegará al sitio de infección específica: Un antibiótico administrado por vía oral será de poca utilidad si el enfermo tiene vómitos. - Los preparados inyectables han de evitarse en individuos con tendencia - hemorrágica. En casos críticos, es a veces más prudente dar una combinación de antibióticos, mientras el cultivo y los estudios de sensibilidad-

no hayan revelado cual es el medicamento específico indicado.

Si un paciente presentó anteriormente alguna reacción de hipersensibilidad peligrosa, o bien, de efectos secundarios graves de otro tipo, se evitará siempre que sea posible tratarlo de nuevo con el mismo antibiótico, ya que dejarse llevar por el entusiasmo terapéutico, olvidando el costo del medicamento.

El médico o el cirujano dentista al escoger un compuesto antimicrobiano, debe de considerar siempre si sería posible alcanzar el mismo objetivo, sin aumentar el riesgo con un medicamento relativamente barato en lugar de otro, de igual eficacia pero de dos o diez veces más caro.

SINERGISMO O COMBINACION DE ANTIBIOTICOS.

La terapéutica mixta empezó en cuanto fué posible encontrar en el mercado dos antibióticos. Poco después del descubrimiento de la Estreptomicina, ésta fué mezclada con la Penicilina y se recomendó su uso, especialmente en casos cuya etiología no era fácilmente diagnosticable.

Una base, ha tenido gran aceptación para predecir la acción antimicrobiana de las combinaciones de antibióticos, es la propuesta por JAWETZ y colaboradores en 1951-1952, según la cual la mezcla de un medicamento bactericida con otro (Penicilina y Estreptomicina), suele producir un efecto supraaditivo, pero no un efecto antagonístico. Por otra parte, la adición de un compuesto (Tetraciclina) con un bactericida-

(Penicilina), tiende a disminuir la actividad en vez de producir un efecto aditivo o supra-aditivo.

La administración simultáneamente (pero no en forma de dosis fijas) de dos o agentes antimicrobianos tiene cuatro fines:

1).- Tratamiento de infecciones bacterianas mixtas.- En ciertas infecciones, dos o más microorganismos son los causantes de éstas. En varios casos, las bacterias causantes, aunque de diferentes especies, -- son susceptibles a un solo antibiótico, en tanto que en otras infecciones, -- tienen grados distintos de susceptibilidad para el agente antimicrobiano. -- Esto subraya la necesidad de determinar la susceptibilidad que tiene para el medicamento, cada una de los componentes de la flora bacteriana mixta. Debemos recalcar que cada microorganismo ha de estudiarse por separado, porque las pruebas realizadas con cultivos mixtos suelen llevar a cabo conclusiones erróneas.

2).- Retardo en la aparición de resistencia bacteriana.- Estudios efectuados in vitro han demostrado que cuando un microorganismo se encuentra en contacto al mismo tiempo con dos antibióticos, la aparición de resistencia para cualquiera de los dos se retrasa notablemente, pero no es evitada por completo, si es que el microorganismo es sensible a los dos antimicrobianos. Por ejemplo; se ha demostrado que la administración simultánea de dos o más antibióticos adecuados, reprime considerablemente el desarrollo de la resistencia en el bacilo tuberculoso; por tanto, para el tratamiento de la tuberculosis lo más indicado será la administración de dos por lo menos, cuando el número de microorganismos infectantes --

es grande, se emplean simultáneamente tres tuberculostáticos.

3). - Intensificación de la actividad microbiana en el tratamiento de algunas infecciones específicas. La administración de una combinación de antibióticos produce en ciertas infecciones, aunque no en todas, aumento de la actividad antibacteriana y de la eficacia clínica. Pero en muchas infecciones puede observarse también una falta de intensificación y, aún la disminución de la eficacia terapéutica cuando se emplean estas asociaciones.

Las infecciones en las que la asociación de antibióticos es superior al antibiótico empleado solo. La tuberculosis es el ejemplo más destacado de la superioridad de la quimioterapia combinada, sobre el tratamiento con un solo antibiótico. Las infecciones causadas por estreptococos responden mejor, en muchos casos, el tratamiento con Penicilina más Estreptomina asociado con una Sulfonamida, produce una cifra de curaciones notablemente más alta en la meningitis por, *Hemophilus influenzae* que la obtenida con el antibiótico solo.

Infecciones en las que ciertas combinaciones de antibióticos son inferiores al medicamento empleado solo. La adición de un antibiótico de amplio espectro a la Penicilina G, en el tratamiento de la meningitis neumocócica conduce a un resultado terapéutico, netamente inferior al que produce la administración de Penicilina sola.

Ocurre con frecuencia que la acción terapéutica de dos o, más agentes antimicrobianos administrados justamente es impredecible. Tal tratamiento no es en muchos casos tan bueno como el que se hace solo-

con el más eficaz de los fármacos.

4).- Tratamiento de infecciones graves cuya etiología específica no pudo ser diagnosticada.- El uso más generalizado de las combinaciones de antibióticos se halla, en el tratamiento de infecciones cuya etiología no es evidente. Con frecuencia, vemos que el Médico y el Cirujano Dentista decide emplear la quimioterapia cuando sospecha una infección en su enfermo y, como no puede determinar de inmediato la causa exacta, prescribe varios antibióticos con la finalidad de que esto "cubrirá" la situación. Pero frecuentemente ocurre que la causa del proceso infeccioso es un virus, contra el cual son ineficaces los agentes antimicrobianos.

En algunos casos, la administración de combinaciones de antibióticos produce el ensanchamiento del espectro, como se ha demostrado con la asociación de Penicilina y Estreptomicina o, de Eritromicina y Sulfisoxazol.

Los datos obtenidos no pueden aplicarse a los preparados de "dosis fijas", porque no han sido suficientemente estudiados. Si, en ausencia de un informe bacteriológico completo, se quiere administrar una combinación de antibióticos en "dosis completas", se debe decidir, basándose en los caracteres clínicos de la enfermedad, su historia detallada y las investigaciones iniciales de laboratorio (si es posible las preparaciones teñidas). No sólo que el enfermo presente una infección bacteriana, sino también cuales son los microorganismos, que más frecuentemente estén implicados en la enfermedad. Nunca se debe emprender -

la quimioterapia antes de haber comenzado todas las investigaciones -- bacteriológicas necesarias.

INCONVENIENTES DE LA ADMINISTRACION DE AGENTES ANTIMICROBIANO CON "DOSIS FIJAS".

La administración combinada de antimicrobianos con "dosis fijas", en su mayoría ha sido eliminada por varios motivos. Estas combinaciones exponen al tratamiento insuficiente porque existe la tendencia a, emplear la mezcla en la misma dosis total que se daría en un solo fármaco. Las mezclas ofrecen una falsa seguridad de un espectro más amplio de acción, pero la realidad reducen el campo de actividad antibiótica al introducir agentes menos eficaces, y menos cantidad de los más activos que si estos se eligieran cada uno por su valor propio, en la dosis apropiada para el fin deseado. Reducen el efecto terapéutico que podría esperarse de las dosis convenientes de cada sustancia o, de la -- acertada elección del medicamento contra el microorganismo que es causante de la enfermedad.

EL MANEJO DE ANTIMICROBIANOS.

El medicamento prescrito con mayor frecuencia es el antibiótico las estadísticas realizada en nuestro país señalan que de 7 recetas -- prescribiendo antibiótico de cada 10 ésta cifra del 70% difiere mucho.

La antibioticoterapia se enfrenta a la práctica a problemas -- muy diversos tales como la aparición de mutantes resistentes, su difu-

sión epidémica y toxicidad.

Una clasificación por modos de acción permite para un grupo tan importante como el de las penicilinas saber que las hay inyectables u orales de espectro medio y amplio pero que todas son bactericidas -- actúan sobre un elemento.

La pared celular exclusivo de la bacteria y al que no tenerla, la célula humana ocasiona su falta de toxicidad y por lo tanto el poder tener grandes libertades posológicas en función de la deseada curación - así mismo todos son capaces de producir alergias.

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA.

Hay muchas posibilidades de interacción medicamentosas adversas debido al basto número de fármacos disponibles y de múltiples medicamentos tomados por las personas mediante prescripciones o adquiridos sin receta.

Un paciente puede empeorar por tomar un medicamento equivo cado por tomar muy poco o demasiado o por medicamentos que potencia- lizan o inhiben la acción de otro.

Los medicamentos pueden causar interacciones adversas por -- varios mecanismos incluyendo 1).- interferencia mecánica en la absor-- ción, 2).- Competencia por absorción, 3).- Competencia por el transpor- te o por la retención 4).- Competencia por el lugar de acción 5).- Inte- racción de los productos de degradación 6).- Interferencia en el meca-- nismo de degradación 7).- Competencia por la excreción 8).- Actividad- enzimática provocada por medicamentos que afecten a otro 9).- Interac-

ción indirecta o efecto combinado.

1.- Interferencia mecánica con la absorción.- Esto puede ocurrir por el paso más rápido o más lento a través del aparato gastrointestinal, como cuando el paciente toma también laxantes o medicamentos anticolinérgicos.

2.- Competencia por la absorción.- Cada célula absorbente -- del aparato gastrointestinal puede consumir solo una cantidad limitada -- dentro de la linfa o del torrente sanguíneo; si se sobre-carga con medicamentos, el mecanismo de absorción se sobresatura y el paciente no recibirá la terapia esperada del medicamento. Dado que muchos medicamentos son ácidos, esto es particularmente importante. Los antiácidos también pueden influir en la absorción de medicamentos ácidos.

3.- Competencia por el transporte o la retención.- Muchos -- medicamentos son transportados en la sangre unidos a las proteínas del suero, si se administran dos medicamentos que compiten por el sitio de unión su efecto puede alterarse.

4.- Competencia por el lugar de acción o sitio.- El medicamento actúa y la adrenalina es liberada de las terminaciones nerviosas, produce efecto y es absorbida por dichas terminaciones.

La reserpina bloquea la resorción. Por esto, si a un paciente a quien se está administrando reserpina para la hipertensión se le aplican gotas nasales de neosinefrina, su presión arterial se elevará en forma notable por falta de absorción de adrenalina.

5.- Interacción de los productos de degradación.- Este meca-

mismo se usa terapéuticamente en la reacción antabuse-alcohol. La adición del alcohol a los productos de degradación del antabuse produce formaldehído haciendo que el paciente se sienta enfermo, la misma reacción puede ocurrir cuando un paciente que toma continuamente Antabuse toma también medicamentos que contiene alcohol, tales como elixires.

6.- Interferencia en el mecanismo de degradación.- Muchos medicamentos detoxificados y metabolizados en el hígado. En pacientes con enfermedades del hígado el efecto de este medicamento puede ser muy incrementado por la lenta excreción del organismo porque la dosis terapéutica es mucho menor que la normal.

7.- Competencia por la excreción.- Si dos drogas están compitiendo por ser excretadas a través de los túbulos renales que solo tienen áreas excretorias limitadas, los niveles sanguíneos de uno o ambos medicamentos podrán estar aumentados.

8.- Actividad enzimática provocada por un medicamento que afecta a otro. Algunos medicamentos son capaces de estimular la formación o destrucción de enzimas, tal como ocurre cuando se administran anticoagulantes con barbitúricos. Estos estimulan la destrucción enzimática de los anticoagulantes con warfina y por lo tanto, disminuye el efecto anticoagulante.

9.- Interacción indirecta o efecto combinado.- Los efectos digitales están íntimamente relacionados con niveles de potasio en el suero. Porque el efecto digitalítico aumenta si disminuye el potasio. Esto ocurre con frecuencia cuando el paciente digitalizado también recibe diuréticos -

y pierde líquido y también potasio. Entonces se intoxica digitalmente - con la misma dosis de digital que había estado recibiendo.

PROFILAXIA DE LAS INFECCIONES.

Las sustancias antimicrobianas se vienen usando para prevenir las infecciones en situaciones diversas, porque se supone que si un medicamento bueno es para destruir los microbios, que han invadido un organismo, también servirá para impedir la invasión. Con estos criterios, se emplean, no siempre con prudencia, para los siguientes fines:

1).- Para proteger personas sanas, aisladas o en grupos, contra la invasión de microorganismos específicos a los que estuvieron expuestos.

2).- Prevenir una infección bacilar secundaria en pacientes con enfermedad aguda, provocada con frecuencia por Virus, que no responden a medicamentos antiinfecciosos.

3).- Disminuir el peligro de infección en sujetos con padecimientos crónicos.

4).- Inhibir la propagación de infección localizada para prevenir la infección general, en enfermos que sufrieron traumatismo accidental o quirúrgico.

Las siguientes generalidades son válidas cuando se administran antibióticos con fines profilácticos (Weinstein, 1954):

1).- Si se utiliza un solo medicamento poderoso, para evitar la implantación de un microorganismo determinado, o para erradicarlo -

inmediatamente poco después de su fijación, entonces la quimioprofilaxis es, salvo excepciones muy útiles.

2).- Si la finalidad de la profilaxis es prevenir la colonización o la infección o ambas cosas, por todos y cada uno de los microorganismos que puede haber en el medio interno o externo del enfermo, entonces el fracaso será la regla.

Por ejemplo, la Penicilina es muy eficaz para prevenir la invasión por Estreptococos del grupo A o, para impedir la gonorrea después de un contacto infectivo. Por el contrario, la administración de cualquier medicamento anti-infeccioso no impedirá la invasión bacteriana o micótica, en un recién nacido o en un paciente con un aumento de peligro de infección, en cada caso por diversos motivos.

Una medida que puede disminuir la frecuencia de infección sobreañadida estriba, en utilizar quimioprofilaxis solo por breve tiempo -- inmediatamente antes de operar, durante ciertas intervenciones quirúrgicas y por más de 24 hrs. una vez completada la operación.

REACCIONES ADVERSAS A PRODUCTOS QUIMIOTERAPICOS.

Las reacciones producidas por drogas antiinfecciosas son de tres tipos generalmente. No hay diferencia de concepto entre efectos tóxicos y reacciones de hipersensibilidad, causada por antimicrobianos y otras clases de drogas. Sin embargo, son más distintivas las alteraciones biológicas y metabólicas en el huésped, incluyendo en la flora bacteriana normal, infecciones sobreañadidas e interferencia con la nutri--

ción. Estos efectos pueden provocarse en grados variables por la administración de cualquiera de los antimicrobianos.

Aunque virtualmente todos los pacientes que reciben dosis terapéutica de agentes antimicrobianos, sufren alteraciones en la población microbiana normal del intestino, vías respiratorias superiores y aparato genitourinario, unos presentan signos de infección agregada, como resultado de éstos cambios. Este fenómeno de la manifestación bacteriológica o, clínica de una nueva infección aparecida en el curso de la quimioterapia de la enfermedad original; es más frecuente y potencialmente muy peligrosa porque los microorganismos causantes de la nueva enfermedad suelen tener Cepas de; Proteus, Estafilococos resistentes, Pseudomonas, Cándida y Hongos, verdaderos fármacos antiinfecciosos actuales.

Los factores que intervienen en patogénesis de sobreinfección—son los siguientes:

- 1).- Niños menores de 3 años.
- 2).- Presencia de una enfermedad pulmonar crónica o aguda, distinta de la tuberculosis.
- 3).- La amplitud de la actividad antimicrobiana del medicamento usado solo o en mezcla.

Cuanto mayor sea esa amplitud más probabilidades hay de que un componente de la microflora normal se vuelva predominante, propagándose y provocando la infección. Por lo tanto, la frecuencia de infecciones agregadas es más baja con las Penicilinas G y más elevada con las Tetraciclina y el Cloranfenicol o con la mezcla de antibióticos de amplio es--

pectro.

El tratamiento adecuado de las infecciones agregadas comprende de los puntos siguientes:

- 1).- Interrumpir inmediatamente la administración del antibiótico.
- 2).- Tomar un cultivo de la infección sospechosa.
- 3).- Administrar un antibiótico activo contra el nuevo microorganismo patógeno.

En algunos casos es posible prevenir la sobreinfección, repitiendo los cultivos de material de las vías respiratorias superiores y, de las heces durante la quimioterapia, y si un microorganismo se vuelve predominante o aparece como el único componente de la flora, se administrará un medicamento al que este sea sensible.

FACTORES PROPIOS DEL HUESPED QUE DETERMINAN LA RELACION DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS.

Aunque la naturaleza de la infección determina en gran medida la clase de tratamiento antimicrobiano, hay factores propios del huésped, completamente ajenos a la enfermedad, que a veces son determinantes primarios no solo del tipo del fármaco que conviene emplear, sino también de la dosis, vía de administración, riesgo y carácter de los efectos adversos y resultado terapéutico.

Entre tales factores están:

EDAD. - Tiene un papel muy importante en el riesgo de algu

nas reacciones en la vía de administración y, en el efecto terapéutico.- Esto es grandemente influenciada por el estado de la función renal; la madurez de ésta función se alcanza cuando el individuo cuenta con 1 año.

El tipo de reacción a un antimicrobiano está determinado por la edad en algunos casos. Como el hígado del recién nacido contiene -- cantidad insuficiente de Transferasa Glucorónilo, enzima que interviene en la inactivación del Cloranfenicol, por conjugación con el Urdina Difosfato (U.D.P.), Acido Glucosónico, la muerte puede resultar por excesiva concentración de un medicamento tóxico, Biológicamente activo y no--conjugado que se ha dosificado en forma impropia.

La Ictericia Nuclear (Kernicterus) puede seguir a la administración de Sulfisoxazol, en el recién nacido porque el fármaco compete con la Bilirrubina, por los lugares de fijación en la Albúmina Plasmática. Los dientes de los niños pequeños son muy susceptibles a tomar coloración parda y, la hipoplasia del esmalte si se dan al niño Tetraciclinas en el período de 2 meses a 2 años. Los trastornos en el crecimiento de los huesos pueden ser producidos en los niños por los antibióticos--de este grupo.

EMBARAZO.- Este entraña un aumentado riesgo de alteraciones, a algunos medicamentos en la madre y el feto. La mayoría de -- estos medicamentos atraviezan la barrera placentaria. En el embrión--hay el riesgo de que la Estreptomina origine, la pérdida de la audición del niño. La Tetraciclinas administradas en la segunda mitad del-

embarazo, período en que se forman las coronas de los dientes, causan daños en estos órganos, etc.

ALERGIA ATOPICA.- Las personas que tienen antecedentes de alergia atópica son muy propensas a contraer, hipersensibilidad a -- los medicamentos antibacterianos, hayan o no sido expuestos a ellos.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO.- Los pacientes con enfermedad del Sistema Nervioso, localizada o difusa son más propen-- sos a tener ataques que los individuos normales, cuando se traten con dósis masivas (40 80 millones de unidades diarias) de Penicilina G.

La penetración de Cloranfenicol en el líquido cefalorraqui--- deo se dificulta en el hidrocéfalo. Los Aminoglucósidos, la Polimixina y la Colistina pueden provocar Paro Respiratorio Periférico, en pacien-- tes anestesiados especialmente si han recibido un agente bloqueador --- neuromuscular.

FLORA MICROBIANA INDIGENA.- Los microorganismos que causan sobreinfección son, por lo común, especies de la flora microbia-- na normal, que habitan en el intestino y en las vías respiratorias su-- periores. En algunos casos los microorganismos proceden del ambiente exterior y se incorporan a la flora indígena o residente. La microflora normal puede condicionar la respuesta al tratamiento en situaciones es-- peciales.

FUNCION HEPATICA.- Los medicamentos antimicrobianos - que son metabolizados, inactivados o concentrados en el hígado pueden-

causar respuestas anormales, en personas con función hepática alterada. Por ejemplo; El nivel sanguíneo de Cloranfenicol se eleva en tales pacientes, de lo que pueden resultar reacciones por toxicidad. En individuos con Cirrosis Hepática o están convalecientes de hepatitis, pueden producir efectos adversos, la Tetraciclina administrada por boca en dosis de 2 grs. diarios, etc.

FUNCION RENAL. - Es uno de los principales determinantes de la respuesta a los medicamentos antimicrobianos. No solo requiere reflexiva consideración al elegir el fármaco, sino que además influye en la determinación de la dosis y, en el riesgo de reacciones originadas en el riñón y en otros órganos.

Todo médico que emplea agentes antimicrobianos debe conocer el modo de inactivación y, excreción de éstas sustancias. Es importante determinar el estado de la función renal no solo antes del tratamiento, sino también, todo el tiempo que éste dure, si es que se quiere evitar efectos locales, cuando se emplean fármacos potencialmente tóxicos, en especial los medicamentos que pueden causar lesiones renales.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED. - Probablemente el factor más importante en la administración de la eficacia terapéutica de los agentes antimicrobianos es, el estado de los mecanismos de defensa del huésped, así los humorales como los celulares. La insuficiencia del tipo, cantidad y calidad de las inmunoglobulinas, la hiper-

sensibilidad tardía alterada y la fagocitosis ineficiente, obrando con ineficiencia o en variada combinación, pueden redundar en fracaso terapéutico del medicamento apropiado y de suyo eficaz. Esto puede suceder en el Linfoma, en el cáncer de varios tipos, en la uremia, vasculitis, enfermedad granulomatosa de la infancia y en los trastornos que envuelven inmunorepresión, anormal actividad de inmunoglobulinas o insuficiencia fagocitosis.

Frecuentemente se olvida que la actividad normal de los mecanismos de defensa, es absolutamente necesaria para la eficacia terapéutica, de todos los fármacos antimicrobianos. Los Bacteriostáticos nunca, por definición, erradican los microorganismos susceptibles; no obstante, con estos fármacos se logran curaciones de algunas enfermedades infecciosas y, no hay recidiva después de terminado el tratamiento. Esto prueba la real existencia de defensas en el paciente, los que, actuando, sobre los microbios lesionados y debilitados por uno de aquellos medicamentos, son los que finalmente limpian la infección el organismo.

DOSIS INADECUADA DE ANTIBIOTICOS.- Los errores en la dosificación pueden ser de dos tipos:

- a).- La administración de dosis excesivas.
- b).- Empleo de dosis subóptimas (subclínicas)

CONFIANZA EN LA QUIMIOTERAPIA POR SUPRESION DEL DRENAJE QUIRURGICO.

Confiar únicamente en los antibióticos para curar ciertas -- infecciones es, asignarles una tarea que no siempre podrán lograr. --- Generalmente, el problema surgen en estados que presentan cantidad -- considerable de exudado purulento o, de tejido infectado necrótico o --- avascular. Por lo que, para obtener resultados satisfactorios, es necesario asociarla con el drenaje quirúrgico o con la extirpación de la -- lesión.

FALTA DE INFORMACION BACTERIOLOGICA ADECUADA.

Se ha comprobado en pacientes que la mitad de las series - terapéutica antimicrobiana, se administran sin el apoyo del laboratorio microbiológico.

Los cultivos bacterianos se obtienen con demasiada rareza-- y los resultados, con mucha frecuencia no se tienen presentes para seleccionar y aplicar la terapéutica medicamentosa. La terapéutica medica- mentosa antimicrobiana debe individualizarse basándose en la situación- clínica, la información microbiológica y las consideraciones farmacoló- gicas.

ANTIMICROBIANOS

PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS.

HISTORIA Y ANTECEDENTES:

Desde Pasteur se conoce la antibiosis y, desde este siglo se intento dar uso clinico limitado a las sustancias antibióticas, está forma de tratamiento de las enfermedades decayó posteriormente en parte por la toxicidad de las sustancias usadas, por su ineficacia y finalidad.

En 1928 Sir Alexander Fleming, torno al campo olvidado de la antibiosis, se inicio en la época moderna de los antibióticos, durante el curso de una investigación bacteriológica en los laboratorios del St.-Mary's Hospital, en Londres observó que se había producido una zona libre de bacterias en torno a un moho, que había contaminado un cultivo que causaba la lisis de las bacterias, que lo circundaban cultivando en caldo aquel hongo, se mostraba notablemente inhibitorio y aún bactericida in vitro de varios microorganismos. Ante la idea de encontrar un antibiótico más eficaz y menos tóxico que los conocidos entonces, preparó un extracto del moho confirmando su primera observación de que destruía, selectivamente algunas especies bacterianas sin afectar a los leucocitos. Como el moho pertenecía al género *Penicillium*, Fleming dió el nombre de penicilina a la sustancia antibacteriana producida por el moho. Diez años después la penicilina adquirió la categoría de medi-

camento de acción general en el organismo humano, merced a los brillantes trabajos de un grupo de investigadores dirigidos por H.W. Florey en la universidad de Oxford iniciados en 1939. La extracción y purificación del principio activo derivado del moho resulto extremadamente difícil, además esta labor fue relegada a un segundo plano por el descubrimiento y espectaculares resultados terapéuticos de las sulfamidas, la penicilina volvió a despertar interés en 1940.

La penicilina es uno de los antibióticos más importantes, su descubrimiento fue un tanto fortuito, su perfeccionamiento y sus aplicaciones terapéuticas fueron el resultado de un plan bien programado y diestramente realizado, este antibiótico es el más extensamente usado para el tratamiento de la infección, al principio la penicilina se obtenía de cubas de fermentación, luego mediante operaciones químicas efectuadas con su molécula, se han producido gran número de congéneres naturales y semisintéticos y, hoy se obtienen varias penicilinas como medicamento muy valioso.

MECANISMOS DE ACCION.- La penicilina es considerada como un agente bactericida, su poder destructivo directo se manifiesta contra células de multiplicación activa.

Este fármaco que actúa sobre la pared bacteriana, penicilinas y cefalosporinas.

Todos los antibióticos de este grupo tienen una estructura química muy semejante, comparten el ácido penicilámico y sus propie-

dades diferenciales se basan en una cadena lateral que difiere de uno a otro específicamente la penicilina bloquea la formación de un polímero mucopeptídico que por lo menos el estafilococo está formado por N-acetil murámico, N-acetilglucosamina, glicina, ácido D-glutámico, L-lisina, D-alanina y L-alanina.

La penicilina también bloquea en parte la síntesis de otro componente importante de las paredes celulares de los cocos gram positivos el ácido teicoico, en los estafilococos este ácido es un polímero de N-acetilglucosamina, fosfato de ribitol y D-alanina. Las paredes de los bacilos gramnegativos aunque son más complicadas también contienen mucopéptidos, la inhibición de la síntesis de mucopéptidos en los bacilos gramnegativos requiere de concentraciones elevadas de penicilina al igual que la inhibición del desarrollo de bacilos gramnegativos requiere de concentraciones más elevadas que para bacilos grampositivos.

Se pueden distinguir cuatro grupos de penicilinas.

1.- Penicilinas naturales:

- a).- penicilina G sódica.
- b).- penicilina G potásica.
- c).- penicilina G procaína.
- d).- penicilina G benzatina.

Estas penicilinas son producidas por alguna variedad de penicillium, en tanques de fermentación cuando mucho se les modifica agre-

gando alguna sustancia química al medio del cultivo. Tiene en comun en ser de espectro relativamente estrecho a dosis convencional actúa - sobre gérmenes grampositivos en dosis muy grandes afectan a los --- gramnegativos estas penicilinas son elección en el tratamiento de infecciones en la mayoría de las cepas de staphylococcus aureus, gonococos, meningococos, neumococos, corynebacterium diphtheriae, bacillus ---- antbracis, especies del género clostridia, actinomyces israeli, streptobacilium, treponemapallidum. Las penicilinas naturales los ácido y las ácido resistentes actuan sobre el estreptococo beta hemolitico y sobre el estreptococo alfa hemolítico. Las penicilinas naturales solo son activas por via parenteral, no se pueden administrar por via oral ya que son destruidas en el medio ácido del estomago.

2.- Penicilina ácido resistentes:

- a).- Fenoximetilpenicilina o penicilina V.
- b).- Fenoximetilpenicilina potásica o penicilina V-K.

Estas penicilinas difieren de las naturales solamente en su - estabilidad en medio ácido y su buena absorción de intestino, por lo tanto su uso oral es más convincente, están preparadas químicamente pa--ra evitar la destrucción de la penicilina en el estomago.

3.- Penicilinas -penicilinas resistentes:

- a).- Meticilina
- b).- Oxacilina.

c).- Dicloxacilina.

Estas penicilinas semisintéticas se obtienen dirigiendo la cadena lateral de una penicilina natural y conjugando en su lugar una nueva cadena lateral. Las penicilinas así obtenidas puede diferir de la original en su espectro o, como las de este grupo en su resistencia a alguna enzima debemos agregar que son menos efectivas que las penicilinas G contra algunos de los germen grampositivos, en cambio no son destruidas por la penicilinas del estafilococo resistente a ella, la nafcilina es más resistente y además tiene una gran afinidad por la penicilinasasa.

Así se protegen a las penicilinas naturales de una cierta cantidad de enzimas. La oxacilina y las cloxacilinas son efectivas contra prácticamente todas las cepas de estafilococos, la dicloxacilina es particular es muy estable en medio ácido y se absorbe completamente en el intestino por lo que su uso oral produce concentraciones buenas hématicas.

4.- Penicilinas de Espectro Amplio:

- a).- Ampicilina
- b).- Ampicilina sódica
- c).- Amoxilina.
- d).- Metampicilina.
- e).- Pivampicilina.

Estas son las penicilinas semisintéticas en las que la nueva-

cadena lateral confiere propiedades antibacterianas que no tenían las penicilinas naturales. De hecho es la droga de elección para el tratamiento de los padecimientos causados por los gérmenes.

La hetacilina es un producto de condensación de la ampicilina con acetona su absorción es más lenta que la ampicilina y por lo tanto se obtiene con ella niveles sanguíneos un poco más bajos que duran un poco más. La hetacilina tiende a metabolizarse y convertirse en ampicilina para tener actividad biológica.

La carbenicilina es una penicilina semisintética que difiere de la ampicilina solamente en la sustitución del radical lateral amino por un carboxilo. Este cambio le confiere actividad bactericida en contra de un gran número de cepas proteus y de pseudomonas, también es efectiva en contra de algunas cepas de E. coli resistentes a otras drogas.

ABSORCION, DISTRIBUCION, Y EXCRECION DE LAS PENICILINAS G.

Su absorción por vía bucal aproximadamente un tercio de la penicilina G es absorbida en el estómago, el jugo gástrico de pH 2.0 destruye rápidamente el antibiótico, como la ácidos gástrica del recién nacido a término (después de 24 a 48 hrs) la absorción tiene lugar principalmente en el duodeno con tal rapidez que la concentración máxima en la sangre se alcanza en 30 a 60 minutos dos tercios más llegan al colon sin ser absorbidas y en el son activados por bacterias solo una

pequeña cantidad es escretada por heces.

La dosis bucal de penicilina es el cuádruplo o quintuplo de la dosis intramuscular.

Debe asegurarse que la dosis sea suficiente y que se tome no menos de media hora antes de la comida. Los alimentos estorban la absorción entérica de la penicilina, quizá por absorción del antibiótico sobre las partículas de aquellos.

La absorción por vía intramuscular de la penicilina G es más veloz, y la persistencia de los niveles sanguíneos alcanzados dependen de muchos factores: la dosis, el vehículo la concentración forma física y solubilidad de la sal o del éster de la penicilina G, otros factores especialmente el de la excreción renal influye en la altura y duración de los niveles del antibiótico en el plasma.

En la mayoría de los pacientes diabéticos el nivel de la penicilina G alcanzado en el plasma después de la inyección intramuscular es inferior al observado en los pacientes no diabéticos por poca absorción, el diabético que necesita recibir penicilina G por vía parenteral siempre debiera recibir la droga por vía intravenosa.

DISTRIBUCION. - La penicilina G se distribuye en todo el organismo, su volumen de distribución es aproximadamente al 50% del agua corporal total, más del 90% de la penicilina G de la sangre está en el plasma y menos del 10% en los eritrocitos, aproximadamente el 65% esta unida en forma reversible a la albúmina plasmática.

EXCRECION.- Normalmente la penicilina G es rápidamente excretada por el organismo principalmente por los riñones y en pequeñas cantidades por la bilis y otras vías. La rápida excreción renal del antibiótico es la razón de que se requieran medios especiales para prolongar la permanencia del medicamento en el cuerpo entre ellos el uso de sales insolubles de depósito y la administración de probenecid.

PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION DE LA PENICILINA G.

La penicilina G cristalina es sumamente soluble en agua y a sido administrada por todas las vías inimaginables, al elegir un preparado de penicilina entre el gran número se deben considerar los siguientes puntos:

- 1.- Eficacia del compuesto elegido contra el microorganismo causante de la infección.
- 2.- Vías de administración que ha de usarse.
- 3.- Fin de administración del fármaco terapéutica o profiláctico.
- 4.- Riesgo conocido de los efectos secundarios.
- 5.- Costo del preparado.

Los preparados actualmente de que se dispone actualmente son:

- 1.- Penicilina G en solución acuosa para uso parenteral.

2.- Preparados de penicilina G para depósito intramuscular de absorción lenta.

3.- Penicilina G para ingestión.

Penicilina G procaína.- La suspensión estéril de penicilina-G procaína se expende en ampulas que contiene 300,000 , 600,000 y -- 1 000 000 de unidades administrada en dosis de 600 000 cada 6 a 12hrs. es suficiente en infecciones leves o moderadas las dosis mayores de -- 600 000 unidades cada 6 a 12 hrs. consiguen sólo ligeros incrementos-- séricas. Encontramos también preparados en frasco ampula de 200 000 a 20 millones de unidades.

Penicilina G benzatinica se encuentra en suspensión acuosa-- y se expende para inyección para via intramuscular en ampolletas que contienen 300 000 unidades por ml. de 10 ml. la larga persistencia de niveles terapéuticos de penicilina en la sangre después de una dosis -- intramuscular adecuada reduce el costo del tratamiento la necesidad -- del traumatismo local.

Penicilina G para la vía bucal.- su ingestión aventaja para-- evitar el traumatismo de la inyección, además las reacciones de hipersensibilidad son mucho menos frecuente, está vía solo debe usarse en infecciones en las que es eficaz, este medicamento debe administrarse 30 minutos antes de las comidas. Los preparados vienen en tabletas- de penicilina G potásica, tabletas para solución y penicilina G benzatf- nica tabletas se expenden en comprimidos de 50 000 unidades a un mi-

llon. Para uso pediátrico se preparan sales secas de penicilina mezcladas con saborizantes y amortiguadores puede mezclarse con jarabe-agua o leche.

Consideraciones terapéuticas, - Todo paciente no alérgico a la penicilina y tiene una infección causada por microorganismos sensibles a ella debe ser tratado con este medicamento, ningún otro será tan eficaz. Los detalles del tratamiento de penicilina dependen de la causa de la infección algunos gérmenes son muy susceptibles y responden a cantidades pequeñas de penicilina parenteral de absorción parenteral o penicilina oral la duración del tratamiento varia mucho, tiene gran importancia el diagnóstico etiológico del germen causal por método clínico y bacteriológico.

PENICILINAS SEMISINTÉTICAS.- De acuerdo al estudio de estos compuestos se trató de obtener congéneres que carecieran de los siguientes inconvenientes:

- 1.- La inestabilidad en el contenido ácido del estómago.
- 2.- La rápida excreción renal.
- 3.- La susceptibilidad a la inactivación por las penicilinas y por ende la ineficacia en las infecciones causadas por estafilococos que producen esta enzima.
- 4.- Limitación del espectro antibacteriano, con particular referencia a las bacterias gramnegativas.
- 5.- Escasa capacidad de penetración en el líquido cefalorra-

quideo.

6.- Propensión a inducir hipersensibilidad a los pacientes.

Se entiende como penicilina semisintética a todo congénere-- obtenido por incorporación de precursores específicos en los cultivos-- del moho o por modificación químicas de las penicilinas.

PENICILINAS V.- Este congénere de la penicilina es el aná-- logo fenoximetílico de la penicilina G es mejor absorbente en el tubo -- digestivo está destinada a la administración por vía bucal no es susti-- tuto de la penicilina parenteral.

PREPARACIONES Y DOSIS.- Se presenta en tabletas de feno-- ximetilpenicilina de 125 y 300 mgs. Cápsulas de 125 y 250 mgs. de -- fenoximetilpenicilina. En cantidades de 1, 2 y 3 grs. en envases de 40, 80, y 60 ml.

La penicilina debe administrarse solo por vía oral aunque -- existen preparaciones para uso parenteral.

FENETICILINA.- Congénere de la penicilina. Es el fárma-- co que comparte con la fenoximetilpenicilina la estabilidad en el medio-- ácido y la mejor absorción en el conducto digestivo.

PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION.- Hay tres pre-- parados oficiales de este compuesto: feneticilina potásica para solución-- bucal, comprimiendo de feneticilina potásica se expenden los preparados para su ingestión de 250 mgs. y feneticilina potásica N.F.

METICILINA.- Por ser muy susceptible a la degradación á--

cida debe administrarse por vía parenteral, la vía intramuscular es la apropiada para usarse por corto tiempo su administración prolongada -- puede provocar dolor local y la formación de abscesos estériles.

La meticilina es bactericida para casi todas las cepas de -- staph aureus productoras de penicilina que son 15 a 80 veces más susceptibles a la penicilina G. La meticilina es totalmente ineficaz contra --- bacterias gramnegativas algunas de las cuales incluso la inactiva. La - meticilina se emplea por vía bucal porque es mal absorbida en el intestino y es fácilmente destruida por el contenido ácido del estómago, este medicamento no penetra fácilmente el líquido cefalorraquídeo, en pacientes con meningitis, se halla este líquido en cantidades significantes pero no confiables para esperar el buen resultado.

La meticilina es excretada enalterada por la orina aproximadamente en igual proporción que la penicilina G, una dosis intramuscular es eliminada por esta vía en 4 hrs.

PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION.- Su inestabilidad y su rápida excreción contraindican su administración intravenosa continúa a menos que las soluciones sean amortiguadas por un pH neutro.

Meticilina sódica para inyección se presenta en ampulas de - 1,4 o 6 grs. de la sal la solución que se ha de inyectar no ha de contener otras drogas pues son incompatibles con la meticilina en solución. La dosis no debe ser menor de 1.0 a 1.5 grs. cada 4 horas.

La única indicación clínica de la terapéutica con meticilinas es el tratamiento de infecciones estafilocócicas de moderada o alta gravedad.

ISOXAZOLIPENICILINAS: Oxaxilinas, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina.

Estas penicilinas congéneres semisintéticas farmacológicamente similares se estudiarán juntas. Todas son relativamente estables en el medio ácido y se absorben por vía digestiva todas son resistentes a la rotura por penicilinasas, estas drogas no son sustitutos de penicilina G.

Propiedades farmacológicas.- Son inhibidores potentes del crecimiento de una gran parte de estafilococos productores de penicilinasas. La oxacilina y las cloxacilinas son más potentes que la meticilina, se absorben rápidamente e incompletamente por el tubo digestivo, la absorción es más eficaz cuando se ingieren con el estómago vacío. Las isoxazolilpenicilinas son rápidamente eliminadas por el riñón, también hay eliminación hepática.

PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION.- La oxacilina sódica se halla en el comercio por vía oral en capsulas de 250 y 500 mgs. la droga debe administrarse preferentemente una a dos horas antes de las comidas para asegurar mejor su absorción. Dosis diaria para adulto de oxacilina de 2 a 4 grs. dividida en cuatro tomas, para niños de 50 a 100 mgs. por Kg. de peso por día, la oxacilina en inyec

ción se halla en el comercio de 250 a 500 mgs. y 1 gr. para adultos - puede administrarse un total de 2 a 12 grs. al día y para niños de 100 a 300 mgs./Kgs. de peso al día en inyecciones intravenosa e intramuscular cada cuatro a seis horas.

La cloxacilina sódica se halla en el comercio en capsulas -- de 250 mgs. y como solución por vía oral de 125 mgs. C/5 ml. Dosis para adulto de 250 por vía oral c/6 hrs. para infecciones ligeras moderadas, para infecciones graves de 500 mlgs. ó más c/6 hrs., la dosis para niños de 50 mgs. por kg. de peso divididas en cantidades iguales c/6 hrs. para niños que pesan 20 kgs. ó más se recomienda la misma dosis que para adultos.

DICLOXACILINA SODICA.- Es muy estable en pH ácido, soluble en agua se encuentra en el comercio en capsulas de 250 y 125 mgs. y como suspensión 62.5 mgs./5 ml. Dosis para adultos y niños que -- pesan más de 40 kg. es de 250 mgs. ó mas c/6 hrs. para niños que pesan más de 40 kgs. se remienda 25 mgs./kgs. peso administrada --- c/6 hrs.

NAFCILINA.- Está penicilina semisintética es muy resistente a la penicilinasas y es eficaz contra cepas de staph aureus. Sus propiedades farmacológicas es que es más efectiva que la meticilina, su -- absorción por via oral no es tan eficaz ya se administre después de las comidas ya se administre con el estomago vacio. La nafcilina se une -- a la proteína plasmatica aproximadamente de 90% en cosa de 10% de --

una dosis bucal de nafcilina aparece en la orina, la mejor vía de eliminación es la excreción biliar.

Preparados y vías de administración.- Nafcilina sódica se expende en capsulas de 250 mgs. y en solución para vía bucal en ampulas de 500 mgs. la dosis indicada orales y parenterales es la misma que para la oxacilina.

AMPICILINA.- y congéneres.- es un compuesto semisintético derivado del ácido 6-aminopenicilámico por su mayor espectro de eficacia antimicrobiana. La ampicilina es desintegrada por la penicilinasas por lo tanto carece de valor en el tratamiento de infecciones por estafilococos u otros microorganismos que elaboran esta enzima.

Propiedades farmacológicas.- Esta droga reprime la proliferación de bacterias grampositivas y gramnegativas, hemophilus influenzae y el grupo viridans de estreptococo suelen ser inhibidos por concentraciones muy bajas de ampicilina. A igual de peso los enterococos son aproximadamente dos veces más sensibles a ella que a la penicilina G.

La ampicilina es estable en medio ácido y bien absorbida en el tubo digestivo. La ingestión de alimentos antes de tomar el antibiótico produce una absorción menos completa. Aproximadamente la cuarta parte de la dosis oral es eliminada por el riñón en las primeras seis hrs. que siguen a la ingestión, aproximadamente 70 % de una do-

sis intramuscular ó intravenosa de 0.5 grs. es eliminada por la orina en el mismo tiempo.

PREPARADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION.- Ampicilina se expende en capsulas de 250 y 500 mgs. en uso parenteral tenemos presentación en frasco ampula de 125 mgs. a 4 grs. en forma de suspensión para su ingestión de 125 ó 250 mgs./ 5ml. La dosis varia de --- acuerdo con el tipo y la gravedad de la infección tratada según el estado renal y la edad, la dosis depende de la función renal, los lactantes-pequeños requieren dosis pequeñas mientras que los niños mayores pueden recibir dosis grandes como los adultos, para infecciones moderadas para adultos es de 2 a 4 grs. diarios divididas en cuatro porciones, en infecciones graves es preferible la via parenteral en dosis de 4 a 8 grs. al día.

AMOXICILINA.- Es una penicilina semisintética sensible ---- a la penicilinas es sensible en medio ácido y se administra por vía -- oral, el espectro de la amoxicilina se parece al de la ampicilina a --- excepción que la amoxicilina parece ser menos eficaz que la ampicilina-para shigelosis.

La amoxicilina se absorve por tubo digestivo más que la ampicilina. La amoxicilina se halla en el mercado en capsulas de 250 y-- 500 mg. en suspensión por vía bucal de 125 y 250 mgs/5 mls. y como-gotas pediatricas de 50 mgs/ml. dosis de 250 a 500 mgs. en el adulto-divididas en tres tomas.

HETACILINA.- Su espectro es el mismo que el de la ampicilina le corresponde más del 90 % de la actividad biológica de la hetacilina. Su ingestión de alimentos antes de la droga hace más lenta su absorción.

Presentación.- se halla en el comercio en cápsulas, suspensión y gotas pediátricas por vía oral y en preparados para administración por vía parenteral intramuscular e intravenosa estos preparados -- contienen lidocaína. La dosis indica suelen ser demasiado bajas tanto -- como la ampicilina.

REACCIONES SECUNDARIAS Y TOXICAS DE LAS PENICILINAS.

Las penicilinas como todos los agentes antimicrobianos provocan diversos efectos aviesos, las reacciones inician desde muy leves - hasta las más graves incluso mortales, se inicia después de la administración de cualquier vía afectando la mayor parte de tejidos y órganos -- en forma difusa.

A pesar de no considerarse una reacción tóxica siempre verdadera debe tenerse en cuenta la posibilidad del superdesarrollo de los gérmenes penicilino-resistente de la microflora normal y el aumento de la susceptibilidad a la invasión de cepas de microorganismos resistentes de origen exótico. La administración de penicilina en inyección especial de la penicilina G trae consigo una tromboflebitis en la zona admi-

nistrada en la zona de una inyección intravenosa puede disminuirse diluida y usando agujas pequeñas y cambiando el sitio de infusión cada 24 a 48 hrs. La penicilina administrada directamente sobre los tejidos y-- en especial sobre el sistema nervioso central aplicada a la corteza directamente o la instalación intraventricular provoca anomalías electroencefalográficas y convulsiones por lo que está vía a sido abandonada-- o por lo menos se a reducido. También puede producir intoxicación -- cationica en pacientes urémicos que reciben dosis altas de penicilina - sódica ó patásica a dosis de 20 millones de unidades.

La lesión accidental de un nervio durante la inyección puede ser seguida por una neuropatía local la administración accidental de penicilina procaína en una vena puede producir parestesia circumoral o-- generalisada y aún convulsiones. La administración de cualquiera de-- las penicilina orales va seguida en muchos casos de aumento de la frecuencia de las deposiciones con emisión de heces espumosas y blandas esta toxicidad es principalmente durante la administración de ampicili-- na inician a partir del segundo o tercer día de su ingestión dura de --- 24 a 72 hrs. después ceden en ocasiones tiene que ser interrumpida o-- abandonada, puede producir náuces, pirosis, vómito y prurito anal o - vulvar puede presentarse desarroyo de levadura y mohó.

Reacciones de hipersensibilidad.- El mecanismo común de la partogénesis de los efectos aviosos de cualquier clase de penicilina es-- la hipersensibilidad, éstas reacciones varían en frecuencia de 0.7 a --

10% de los valores se cree que la penicilina es la causa más general de alergia a los medicamentos de acuerdo a sus manifestaciones tenemos que abarca toda la gama de reacciones por alergia y mecanismo-inmunitarios, puede observarse reacciones de hipersensibilidad en cualquier dosis y forma de penicilina, por otra parte la ocurrencia de un fenómeno insaseable no implica necesariamente la repetición del efecto en sucesivas exposiciones, tenemos que existen pacientes que han tenido manifestaciones indeseables cutáneas leves o moderadas pueden recibir de nuevo el agente que las provocó y no mostrar reacción alérgica, las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse sin que haya habido administrado anteriormente el medicamento o inmediatamente después de administrada la dosis primera especialmente en individuos que han tenido reacciones alérgicas con otras sustancias, en algunos casos la reacción es leve y desaparece las manifestaciones durante el transcurso de la administración del medicamento en otras es más seria y requiere que se suspenda el medicamento y en el más grave es necesario prohibir todo el futuro el uso de la penicilina porque hay riesgo de muerte y el paciente debe ser advertido de ello. A ocurrido episodios mortales de anafilaxia por la ingestión de pequeñas dosis, también se ha observado la sensibilización a las penicilinas con manifestaciones como; erupciones cutáneas de varios tipos; escarlatiforme, morbiliforme, urticarial, vesicular y bulosa, las lesiones purpúricas son raras, la purpura de Henoch-Schoenlein con afección renal es una rara compli-

cación, se puede obtener dermatitis por contacto que también puede resultar de aplicaciones tópicas imprudentes. La dermatitis más grave es la exfoliativa y el eritema exudativo multiforme de tipo eritemo-papular ó vesículo-buloso estas lesiones pueden producir el síndrome característico de Steven-Johnson, su frecuencia parece ser máxima después del uso de ampicilina aproximadamente 9 por 100.

La sensibilización de la penicilina en la cavidad oral conduce a lesiones como; glositis aguda, estomatitis grave, con pérdida de membrana mucosa de los carrillos, lengua saburral, lengua negra o parda y queilosis tales características resultan después de la administración oral y pueden aparecer cuando se reciben por vía parenteral.

Las características generales de hipersensibilidad tenemos como: fiebre, puede ser alta o sostenida, remitente o intermitente, calosfríos que puede desaparecer de 24 a 36 hrs. después de que se suspendido el medicamento. En pacientes con enfermedad renal la penicilina puede producir nefropatía con sedimentos urinario anormal o glomerulonefritis aguda, las reacciones más graves de hipersensibilidad producidas por la penicilina son el angioderma, anafilaxia y el fenómeno de Arthus, el angioderma va acompañado de hinchazón de labios lengua, cara y tejidos periorbitales acompañados de poca frecuencia por respiración asmática y ronchas gigantes.

PREVENCION Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ALERGICAS A LAS PENICILINAS.

El análisis de las reacciones indeseables revela 3 hechos:

- 1.- Una reacción local o generalizada anterior a la penicilina.
- 2.- Falta de investigación de reacciones previas por parte del médico.
- 3.- Falta de preparación del médico para hacer frente a la reacción cuando está se presenta.

El último punto revela que a muchos pacientes se le administra el antibiótico y están corto tiempo en el consultorio por lo consiguiente las manifestaciones se presentan cuando el paciente a salido a la calle debe esperarse por lo menos una hora entre la inyección y la partida a su casa.

Debe evitarse el medicamento en pacientes con historia de antecedentes de reacciones alergicas, asma fiebre del heno, ronchas, eczema, por lo tanto se informará al paciente para que pueda informar a otros médicos o dentistas y evitar así otras exposiciones al antibiótico.

Todo médico que use la penicilina debe estar preparado para tratar una reacción grave, estas incluyen la administración inmediata de soluciones intravenosas continua y de acceso a la circulación y en caso de choque tener listas ampulas de adrenalina, hidrocortizona y an-

thistaminicos, equipo para despejar las vías aéreas en caso de obstrucción respiratoria, intubación traqueal o la rápida traqueotomía estas medidas preparatorias deben estar en la cabecera del paciente que recibe penicilina y debe ser parte del consultorio de todo médico o cirujano dentista. Si a pesar del antecedente en la historia clínica y el antibiótico ideal es penicilina debe administrarse primero por vía oral.

USOS PROFILACTICOS. - Está indicado en infecciones estreptocócicas, en pacientes con antecedentes de fiebre reumática se ha demostrado eficaz y el uso de la penicilina, no está claramente especificado pero se cree que esta droga en combinación con otros agentes terapéuticos en la profilaxis de las infecciones de heridas posoperatorias a las intervenciones quirúrgicas graves, el estrecho espectro de actividad de la meticilina la hace una droga adecuada para estos casos, sin embargo todavía no existen estudios sistemáticos para comprobar su eficacia.

CARBENICILINA E INDANILCARBENICILINA. - Derivado del ácido 6-aminopenicilámico sensible a la penicilina. Es indicada para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas*, *Proteus* resistentes a la ampicilina y algunos microorganismos gramnegativos, su contraindicación es el rápido desarrollo de resistencia bacteriana en el tratamiento si no se emplea a grandes dosis.

Las carbenicilina debe administrarse por vía parenteral ya que no se absorbe por el tubo digestivo, está indicada en infecciones

causadas por *G. escherechi coli*, *enterobacter* y *salmonela*.

La distribución de la carbenicilina es similar a las otras penicilinas. La eliminación de la carbenicilina en individuos con función renal normal es excretada en dos horas, la carbenicilina es eliminada por los tubulos renales.

PRESENTACIONES Y DOSIS.- Se halla en el comercio en inyecciones que contienen de 1, 2, 5, ó 10 grs. La dosis diaria para adultos con infecciones graves es de 25 a 30 grs., cuando se administra por vía intravenosa la dosis puede ser de 2 a 2.5 grs. cada dos horas. En pacientes con insuficiencia renal grave la dosis no sera mayor de 2 grs. cada 8 a 12 horas.

INDANILCARBENICILINA.- Congénere de la carbenicilina -- resiste al ácido y es adecuado por vía oral, el espectro antibacteriano es el mismo que el de la carbenicilina ya que in vitro se convierte en carbenicilina, se elimina rápidamente por la orina por lo tanto su empleo principal es para tratar infecciones de vías urinarias causadas por *proteus*, *pseu aeruginpsa* y *E. coli*.

La indanilcarbenicilina se absorbe rápidamente a nivel del intestino delgado, su concentración plásmatica alcanza al cabo de una hora aproximadamente después de ingerir 500 mgs. parte de la droga es eliminada por la bilis y parte es destoxicada por el hígado.

LA INDANILCARBENICILINA.- Se halla en el comercio en--

PRESENTACIONES DE PENICILINAS GENERALES.

NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS
1.- PENICILINA G POTASICA	LAKESIDE DE 5 y 10 millones	5 MILLONES C/6 HRS.
2.- PENICILINA G SODICA	CRYSTAPEN AMP. DE 500,000 U. Y 1 MILLON	500,000 U.C/6 hrs.
3.- FENOXIMETILPENICILINA	PENTID TAB 250 mgs.	250 mgs. c/6 hrs.
4.- FENOXIMETILPENICILINA POTASICA	PENTID V-K TAB DE 250 mgs.	250 mgs. c/6 hrs.
5.- PENICILINA G PROCAINA	PENPROCILINA AMP DE 400, 800, 1, 200, 000 MIL UNIDADES.	400,000 U.c/6 hrs.
6.- PENICILINA G BENZATINICA	BENZETACIL AMP. DE 600,000 y 1, 200,000 U.	1,200,000 U.c/15 dfas.
7.- OXACILINA	PROSTAFILINA AMP. DE 250 mgs.	250 mgs. C/6 hrs.
8.- DICLOXACILINA	POSIPEN AMP. de 250 y 500 mgs. y CAPSULAS DE 125 y 250 mgs.	250 mgs. C/6 hrs.
9.- AMPICILINA	PEMBRITIN CAPSULAS DE 250-500 y suspensión DE 125 y 250 mgs.	500 mgs. c/6 hrs.
10.- AMPICILINA SODICA	PEMBRITIN CAPSULAR DE 125, 250, 500 mgs. Y 1 GRS.	500 mgs. c/6 hrs.
11.- AMOXILINA	AMOXIL CAPSULAR DE 250, 500 mgs. SUSPENSION 125 y 250 mgs.	250 mgs. C/6 hrs.
12.-METAMPICILINA	METAMPICILINA RECORDATTI CAPSULAS DE 250, SUSPENSION DE 125 mgs. AMPULAS DE 125, 250, 500 mgs.	250 mgs. C/6 hrs.
13.- PIVAMPICILINA	ALFACILINA CAPSULAR DE 350 mgs.	350 mgs. C/6 hrs.
14.- CARBENICILINA	PYOCILIN AMPULAS DE 1 Y 5 grs.	25 mgs. C/6 hrs.
15.- HETACILINA	OERSAPEN CAPSULAS 250 y 500 mgs. SUSPENSION DE 125 Y AMPULAS DE 250 y 500 mgs.	500 mgs. C/6 hrs.
16.- PENICILINA G SODICA	CRYSTAPEN VIA I.V.	10 a 20 MILLONES C/24 hrs.

tabletas que contienen 500 mgs. cada 6 horas, la droga es de precio elevado.

ERITROMICINA:

Integrante del grupo de los macrólidos en base estolato, estiarato, etilsuccinato y otros, se expende como ésteres y es bacteriostático y bactericida actúa contra *Staphylococcus* (+) como neumococo, estreptococo y estafilococo, *Corinebacteria*, *Neisseria*, *Hemophilus* y micoplasmas.

Resistencia.- debe usarse asociado porque la mayor parte de las cepas funcionales han mutado a R especialmente al estafilococo - hay R cruzados con otros integrantes del grupo.

Vías de administración.- oral y ev. metabolismo. La eritromicina base es destruida por ácidos el esterearato es ácido resistente y se absorbe en el aparato gastrointestinal se distribuye ampliamente por tejidos menos en líquido cefalorraquídeo y sistema nervioso central.

Excreción.- gran cantidad se pierde por heces fecales el mayor porcentaje se excreta por bilis y solo el 5% en orina uso clínico, dosis, indicaciones y contraindicaciones.

De elección solo en algunas infecciones por *Corinebacterias* - a eritromicinas, portadores de difteria, septicemia por difteroides sustitución de penicilina en individuos hipersensibles en infecciones - ----

de estreptococos.

Dosis.- oral 0.5 gr. c/ 6 hrs.

adulto 40 mgs. X K6 de peso día

niños 0.5 gr. c/8 a 12 hrs.

Contraindicaciones

Debe usarse con cuidado en pacientes con úlcera gástrica

Hipersensibilidad a la eritromicina

Insuficiencia renal o hepática, ocasionalmente se puede producir molestas gastro intestinales o leves. Reacciones de urticaria -- que ceden al disminuir la dosis.

CEFALOSPORINAS.

Historia y origen.- Se inician en 1948 en la costa de Sarda, los filtrados de los cultivos in vitro de este hongo inhibieron la proliferación de Staph aureus y las infecciones estafilocócicas y la fiebre tifoidea en el hombre. Se descubrieron tres tipos de antibióticos;

a).- Cefalosporina P. activo solo para microorganismos -- grampositivos.

b).- Cefalosporina N. un derivado de penicilina con una cadena lateral derivada del ácido alfa-aminoadipico eficaz para bacterias grampositivos y gramnegativos.

c).- Cefalosporina C menos potente que la N con el mismo campo de eficacia antimicrobiana.

Su origen tenemos que se obtiene del género cefalosporium, la que mas se emplea es la cefalosporina C.

Acción farmacologica.- La cefalosporina actua sobre cocos-grampositivos como el estafilococo aún el resistente a la penicilina, ac-túa sobre el estafilococo piogenos y el Ibirians y sobre el neumococo, sobre basilos grampositivos sobre todo el género clostridium y sobre-el bacilo difterico, sobre cocos gramnegativos sobre el gonococo y --meningococo, estreptococo coli, klebsiella, pneumonae y shigella, espi-roquetas (treponema pallidium).

Mecanismos de acción.- desintegra la pared celular de las-formas jóvenes en crecimiento logaritmico.

Resistencia bacteriana.- Son muy raras las cepas resistentes a las cefalosporinas y las que se han formado es por la resistencia --a la meticilina y dicloxacilina ya que entre ellas y las cefalosporinas--hay resistencia cruzada, en una porción menor se han encontrado ce--pas que producen cefalosporinasa inhibiendo a la cefalosporina.

La cefalosporina puede actuar como farmaco nefrotxico por lesión tibular, las cefalosporinas son ligeramente dolorosas por la pe-queña irritación local que produce cuando se aplica por vía endovenosa la cefalotina sódica se debe diluir en 50 cc a fin de evitar una flebitis.

Indicaciones terapeuticas.- Las cefalosporinas estan indica-das en infecciones por estafilococos resistentes a la penicilina como en la osteomielitis, neumonia, empiema, abscesos pulmonares, septicemia.

En lesiones por estreptococos y germenés resistentes a este como es sinusitis, faringitis, septicemia, fiebre puerperal.

Las cefalosporina seran antibióticos de segunda elección en infecciones por gonococo, meningococo, salmonella, E. coli shigela -- se puede considerar de primera elección en klebsiella pneumonae..

Vías de administración.- La cefalotina sodica, cefaloridina y la cefazolina se aplican únicamente por vía parenteral, inician su -- acción a los 15 o 30 minutos de aplicados y prolongan su acción hasta 6 horas.

La cefaloridina puede prolongar un poco más su acción, la cefalotina es la que dura menos de 4 horas pudiendo prolongarse hasta 6 horas, la cefalexina puede prolongar su acción en un promedio de - acción de 6 horas se aplica únicamente por vía oral inicia su acción-- entre 30 y 60 minutos.

La cefradina se administra por vía oral y parenteral y tiene un promedio de 6 horas.

Absorción.- Se distribuye en el torrente sanguíneo y se --- combina a la albumina, la cefaloxina un 60%, la cefradina un 20%, la cefalexina un 15%, y la cefradina un 6%, se distribuyen en todo el or-- ganismo al igual que las penicilinas, con las meninges normales permi te el paso de cantidades pequeñas al líquido cefaloraquídeo.

Metabolismo.- casi no se metaboliza.

Eliminación.- Del 60 a 80 por 100 de una dosis de cefalo--

tina es eliminada sin alteraciones con la orina por secreción de los tubulos renales, del 20 a 30 por 100 del medicamento se convierte en el cuerpo en el metabolito O- desacetilado débilmente antibacteriano que es excretado en la orina. La cefazolina es eliminada fundamentalmente por filtración glomerular con una desintegración de 100 minutos, la secreción tubular renal y biliar desempeñan un papel secundario, el 60 -- por 100 de una dosis administrada aparece en la orina.

La cefaloridina es eliminada aproximadamente el 75 por 100- por la orina.

Presentación y dosis:

1.- Cefalotina sodica (Keflin) frasco ampula de 500 mgs. y 1 gr. y 2 grs. dosis 500 mgs. cada 6 hrs. niños 40 mgs. por kg. de peso por día en 4 tomas.

2.- Cefaloridina (keflodin).- frasco ampula de 250, 500 mgs. y 1 gr. dosis 500 mgs. c/6 hrs. niños 40 mgs. por kg. de peso por -- día en 4 tomas.

3.- Cefazolinas.- (keflos) ampula de 250 500 mgs. y 1 gr., dosis 500 mgs. cada 6 horas, niños igual que la anterior.

4.- Cefalexinas orales (ceforan).- suspensión cucharaditas - de 5 ml. que contiene 125, 250 mgs. capsulas 250 y 500 mgs. dosis - 250 mgs. cada 6 horas niños 20 mgs. por kg. de peso por día cada 6- horas.

5.- Cefradinas (veracef).- capsulas de 250 500 mgs., sus--

pensión una cucharadita de 5 ml. contiene 125 y 250 mgs. frasco ampula 250 y 500 mgs. dosis 250 mgs. cada 6 hrs. niños igual a la anterior.

TOXICIDAD.- La nefrotoxicidad de la cefaloridina se identifica por la albuminuria, cilindruria, oliguria, con aumento de la creatinina y de la urea pudiendo llegar a la anuria y muerte por necrosis tubular. Las cefalosporinas orales pueden ocasionar ardor epigástrico, náuseas, vómitos y diarreas. Las manifestaciones alérgicas son muy raras si se presenta son en forma de urticaria.

Otras reacciones adversas de estos antibióticos son; dolor, induración local abscesos estériles o esfacelo en el sitio de la inyección intramuscular de cefalotina, la infusión por vía intravenosa puede producir tromboflebitis, se puede administrar esta droga junto con una pequeña dosis de hidrocortisona para mejorar un poco la reacción, se ha observado que entre otras reacciones durante el tratamiento se encuentran aumentos pasajeros de transaminasa y fosfatasa alcalina en suero, alucinaciones, nistagmo, y encefalopatía reversible. Las cefalolisina, cefalexina, y las cefalosporinas administradas por vía oral puede producir náuseas, vómitos y diarreas.

Actualmente se dispone de siete cefalosporinas semisintéticas, cuatro por vía parenteral y tres por vía oral, se recomienda familiarizarse solo con dos de estos agentes uno para vía parenteral y uno por vía oral, tomando en cuenta que hay pocas diferencias entre--

cefalotina, cefazolina y cefapirina; la cefaloridina es nefrotoxica. De los tres compuestos disponibles para vfa oral la cefalexina o cefradina es mayor que la cefaloglicina.

SULFAMIDICOS.

Los medicamentos del grupo de las Sulfamidas, fueron los primeros agentes antimicrobianos eficaces que se emplearon sistemáticamente en la prevención y curación de las infecciones bacterianas del hombre. Su descubrimiento produjo una rápida y marcada declinación en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas que ceden al tratamiento con éstas sustancias. Las Sulfonamidas fueron -- los agentes fundamentales de la quimioterapia antibacteriana; en algunos casos, son más eficaces que otros agentes antimicrobianos.

El término Sulfonamida o Sulfamida es empleado aquí como nombre genérico de los derivados de la Paraaminobencenosulfonamida (Sulfonilamida).

HISTORIA.- Aunque Gelmo (1908), en el curso de sus investigaciones sobre los coloridos azoicos, descubrió la Sulfonilamida, transcurrió un cuarto de siglo para que se utilizara en las infecciones bacterianas humanas.

En 1932, Domagk, junto con Klarer y Mietzsa, observó -- que la Prontosil protegía al ratón contra las infecciones por Estreptococo y otros gérmenes. Por lo que se reconoce a Domagk el descu---

bridor del valor quimioterápico del Prontosil.

En 1933, Foerster comunicó el primer caso clínico, un niño de 10 meses con Septicemia Estafilocócica, que fué tratado con Prontosil y tuvo una curación asombrosa.

En Francia, los Trefouel, Nitti y Bouet (1935), trabajando con Fourneau en el instituto de Pasteur de Paris, comunicaron su importante hallazgo de que, por rotura del enlace azo en los tejidos, el Prontosil liberaba Para-aminobenzenosulfonamida, que consideraron como la porción quimiote rápida de la molécula.

Los investigadores ingleses Colebrook y Kenny y Buttle y Col (1936); informaron de sus resultados clínicos favorables obtenidos con el Prontosil y la Sulfonilamida en caso de Septicemia general y infecciones por Meningococos. Los desarrollos principales son los siguientes;

1.- La introducción de congéneres que permanecen sin absorberse en su mayor parte, en el tubo digestivo y, por lo tanto, producen alteraciones locales en la flora microbiana.

2.- La producción de Sulfonamidas muy solubles en la orina y, por lo tanto, de baja toxicidad renal.

3.- El descubrimiento de que la asociación de Sulfonamidas ofrece ciertas ventajas.

4.- Establece el desarrollo de un Sulfamídico administrado-

al mismo tiempo con Trimetoprim, en la terapéutica de infecciones específicas.

QUIMICA: La Sulfamidas, en su mayoría son relativamente-insolubles en agua, pero sus sales sódicas son fácilmente solubles.

RELACION ENTRE LA ESTRUCTURA QUIMICA Y LA ACTIVIDAD.

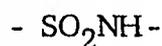
Los requisitos mínimos para la acción antibacteriana están - todos incluidos en la Sulfonamida misma.

El grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ su carácter importante es que el azufre esté directamente unido al anillo bencénico.

El grupo Para $-\text{NH}_2$ cuyo nitrógeno se denomina N, es indispensable y solo puede ser reemplazado por radicales que se convierten en grupo amino en los tejidos.

Sulfanilamida

Sulfadiazina



Sulfametoxazol

Sulfisoxazol



Sulfacetamida

Italiasulfatiazol



La acilación del grupo amino situado en posición. Para anula la actividad in vitro; pero puede ocurrir una de -sacilación in vivo-- acompañada de un retorno de la potencia como el caso de los derivados Succinil y Ftalilsulfatiazol.

Las sustituciones realizadas en el grupo NH_2 de la amida, cuyo nitrógeno es N, tienen efecto variable sobre la actividad antibacteriana de la molécula. La sustitución con núcleos aromáticos heterocíclicos en N' origina compuestos muy potentes. Bell y Rblin (1942), -- llegaron a la conclusión de que cuanto más negativo sea el grupo SO_2 -- de una Sulfonamida substituída en N'; mayor era su actividad bacterios-tática.

EFFECTOS SOBRE LOS AGENTES BACTERIANOS

Las Sulfonamidas tienen un amplio campo de actividad anti-- bacteriana contra los organismos grampositivos y gramnegativos. Salvo algunas excepciones, existe una correlación directa entre su eficacia in vitro e in vivo. En general, las Sulfonamidas en el organismo del enfermo solo producen efecto bacteriostático y a los mecanismos celula--

res y humorales de defensa del huesped compete la erradicación final de la infección.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO.

Entre los microorganismos muy susceptibles in vitro a las Sulfonamidas están los:

Estreptococo Pyógenes del grupo A, Estreptococo neumococo, Algunas Cepas de Bacillus Anthraus, Hemophilus, Actinomyces, Brucella, Vibrio Cholerae, Nocardia.

Aunque por muchos años se emplearon con éxito las Sulfonamidas en las infecciones Meningocócicas, después de la segunda guerra mundial se ha visto una creciente propagación de cepas resistentes.

Algunas cepas de Escherichia Coli aisladas de infecciones del aparato urinario son muy susceptibles a las Sulfonamidas. Nocardia Asteriodes, Anterobacter, Aerógenes, Pseudomonas Aeruginosa y Proteus, aunque a veces sensible in vitro. Raramente responden bien cuando son causa de enfermedad.

La Borrelia, Treponema Pallidium, Mycobacterium Tuberculosis Plasmódium, Cándida, Cryptococos, Hongos Verdaderos y Virus no son inhibidos por los Sulfamídicos.

MECANISMOS DE ACCION

La teoría más valiosa a este respecto es la de Woods - - -

Fildes, la cual se basa en el antagonismo competitivo entre el ácido - Para - Aminobenzoico (PABA) y Sulfanilamida y supone que este medicamento impide la utilización normal de este ácido por la bacteria. -- Las Sulfonamidas inhiben el desarrollo bacteriano al impedir que el -- Acido Para- Aminobenzoico sea incorporado a la molécula del Acido-- Pteroilglutámico (APG). Los organismos sensibles son aquellos que -- deben sintetizar su propio ácido Pteroilglutámico, en tanto que las bacterias que no necesitan este ácido o que pueden utilizar ácido Pteroil-- glutámico preformado no son afectados por las Sulfonamidas.

Los Sulfamídicos no afectan las células animales por este-- mecanismo ya que requieren Acido Pteroilglutámico preformado que no pueden sintetizar. Por lo tanto, pueden compararse a las bacterias - resistentes a las Sulfonamidas que también necesitan Acido Peroilglu-- támico preformado.

Brown (1962), utilizando extractos de Escherichia Coli sin - células, encontró que las Sulfonamidas también pueden utilizarse como substratos alternativos por el sistema enzimático para lograr productos que probablemente son análogos de formas reducidas al Acido Pteróico.

SINERGISTAS Y ANTAGONISTAS DE LAS SULFONAMIDAS.

Uno de los fármacos más activos que produce un efecto --- supraaditivo asociado con las Sulfonamidas es el Trimetoprim. Este - compuesto es un inhibidor poderoso y selectivo de la reductasa de Dihy_.

dro folato microbiano. La administración simultánea de un Sulfamídico y Trimetoprin introduce bloqueos seriados en la vía por virtud de la cual los microorganismos sintetizan Tetrahidrofolato a partir de moléculas precursoras.

El Acido Para- Aminobenzoico (PABA) es uno de los principales antagonistas de la Sulfamida. Algunos anestésicos locales que contienen Acido Para - Aminobenzoico antagonizan éstas drogas in vitro e in vivo. El antagonismo de ellas y este ácido logran una aplicación práctica de laboratorio para mejorar la confianza que merecen los informes bacteriológicos.

RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA PARA LAS SULFONAMIDAS

Las bacterias susceptibles a las Sulfonamidas pueden adquirir una resistencia al medicamento tanto in vitro como in vivo. En 1940, por primera vez se apreció realmente la importancia clínica de la resistencia a la Sulfamida al observar que disminuía notablemente en número de curaciones de la gonorrea tratada con estos medicamentos.

Las bacterias resistentes a las Sulfamidas se supone que nacen por mutación al azar y selección. También se ha demostrado la transferencia de resistencia por factor R en bacterias gramnegativas. La resistencia adquirida, un vez que ha alcanzado su intensidad máxima, suele ser persistente e irreversible, especialmente cuando -

es producida in vivo. La adquisición de resistencia in vivo tiene poco o ningún efecto sobre la virulencia ni sobre los caracteres inmunológicos o antigénicos específicos de los microorganismos.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia a las Sulfonamidas es probablemente consecuencia de que varía la constitución enzimática en la célula bacteriana, caracterizada por:

1.- Aumento de la capacidad para destruir o inactivar el medicamento.

2.- Una vía metabólica o alternativa para la síntesis o degradación de un metabolito esencial.

3.- Aumento en la producción de un metabolito esencial o de un antagonista del medicamento.

Woods (1940), fué el primero en sugerir que la resistencia de algunas bacterias a las Sulfamidas se basa en su facultad de sintetizar suficiente cantidad de Acido Para-aminobenzoico para antagonizar el efecto del medicamento.

ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION

Con excepción de la Sulfonamida especialmente destinadas para acción local en el intestino, los demás medicamentos de esta clase se absorben rápidamente y en cantidades suficientes en el conducto-

gastrointestinal. Con frecuencia, la absorción es tan rápida que al cabo 30 mins. se encuentra la substancia en la orina. El sitio principal de absorción es el intestino delgado y parte del medicamento se absorbe también en el estómago. La absorción en otros puntos, como vagina, vías respiratorios y piel raspada, es variable y constante. Sin embargo, puede penetrar en el organismo cantidad suficiente del medicamento para provocar reacciones tóxicas en individuos susceptibles o para producir la sensibilización. La inyección subcutánea de cantidades adecuadas de una solución de sales sódicas de Sulfonamidas establece rápidamente niveles sanguíneos de actividad antibacteriana.

COMBINACION CON LAS PROTEINAS.

Todas las Sulfonamidas se encuentran unidas en grado variable a las protefnas del plasma. Esto depende de la hidrofagia de cada droga y su pK; a pH fisiológico, las drogas de pK elevado muestran muy poca fijación protéica y viceversa. El grado de fijación disminuye en pacientes con insuficiencia renal grave.

DISTRIBUCION.- Las Sulfonamidas se distribuyen en todos los tejidos del organismo. El necesario para llegar al equilibrio con el plasma (2- 4 hrs.) varía según los tejidos y los compuestos. Las Sulfonamidas penetran rápidamente en los líquidos pleural, peritoneal, sinovial, ocular y otros similares, alcanzando concentraciones corres

pondientes al 50 y 80% del nivel sanguíneo determinado simultáneamente

Como el contenido protéico de estos líquidos suele ser bajo, el medicamento se encuentra en su forma libre y activa.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO.- Después de la administración general de dosis suficientes, las sulfonamidas alcanzan concentraciones en el líquido cefalorraquídeo que son eficaces contra las infecciones meníngeas. Tanto la velocidad como el grado de difusión varía según el medicamento y dependen de muchos factores, como el nivel sanguíneo, la cuantía de la unión con la albúmina del plasma, el grado de acetilación y el grado de inflamación meníngea. Como los compuestos acetilados se combinan en mayor proporción con la albúmina del plasma y, por lo tanto, se difunden menos, la relación entre el medicamento libre y acetilado es mayor en el líquido cefalorraquídeo que en la sangre.

FETO.- Las sulfonamidas atraviezan fácilmente la placenta y penetran en la circulación fetal. El equilibrio entre la sangre materna y la fetal se alcanza, generalmente, 3 hrs. después de la ingestión de una sola dosis. Las concentraciones que se obtienen en los tejidos fetales bastan para causar efectos antibacterianos y tóxicos. El medicamento aparece más lentamente en el líquido amniótico que en la sangre del feto.

METABOLISMO.- Las sulfonamidas sufren cambios metabóli-

cos en grado variable en los tejidos, especialmente en el hígado. Se produce la acetilación y la oxidación. Se supone que los productos -- metabólicos de las sulfonamidas, en especial los de oxidación, son la causa de numerosas reacciones tóxicas generales, sobre todo de las -- lesiones cutáneas y de los fenómenos de hipersensibilidad.

La acetilación es perjudicial, puesto que el producto resultante no solo carece de actividad antimicrobiana, sino que conserva la potencialidad tóxica de la sustancia progenitora. Además, las formas acetiladas de algunas sulfonamidas, por ser menos solubles, originan -- cristaluria y contribuyen a las complicaciones renales. Como la acetilación es función del tiempo, la fracción conjugada aumenta considerablemente cuando se prolonga la permanencia del medicamento en el organismo, como sucede en los enfermos con función renal alterada.

EXCRECION.- Las sulfonamidas son completamente eliminadas del organismo, en parte sin alteración y en parte como productos metabólicos. En su mayoría se elimina con la orina y la semi--- desintegración de los sulfamídicos en el cuerpo depende por la función renal.

ELIMINACION RENAL.- Cada sulfonamida, tanto libre como acetilada, es tratada de modo característico por el riñón. En todos los casos, el factor principal es la filtración glomerular, hay resorción tubular, en grado variable, de las sulfonamidas; la sulfonamida casi no se resorbe. Las variaciones considerables observadas -

en la velocidad de eliminación renal explican las diferencias en el tiempo de acción de las diferentes sulfonamidas. En general, el ritmo de excreción se acelera cuando disminuye el valor de la constante de iniciación del fármaco en medio ácido.

OTRAS VIAS DE ELIMINACION

Con la excepción de las sulfonamidas usadas para la quimioterapia intestinal, solo pequeñas cantidades de estos medicamentos se encuentran en las heces después de la administración por vía oral. Después de la ingestión de dosis suficientes se encuentran concentraciones terapéuticas en los líquidos prostáticos y de las vesículas seminales, hecho importante en el tratamiento de infecciones de la próstata y de la uretra posterior. La concentración de la sulfonamida en la leche humana es semejante a la del plasma. Las sulfonamidas también son secretadas con el sudor, las lágrimas, la saliva, la bilis y el líquido intestinal.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, PREPARADOS Y DOSIFICACION DE LAS DIFERENTES SULFONAMIDAS.

Las sulfonamidas se clasifican en 4 grupos según su rapidez de absorción y excreción:

1).- Compuestos de absorción rápida y excreción rápida. -- sulfadiazina y sus congéneres, mezclas de diacinas solas o con una --

sulfonamida semejante y sulfisoxasol.

Según Schnitzer y sus colaboradores (1946), este es una sulfonamida de absorción y excreción rápidas que poseen la misma actividad antibacteriana que la sulfadiazina. Como su elevada solubilidad suprime gran parte de la toxicidad renal inherente al empleo de los viejos sulfamídicos prácticamente han venido a substituir a los agentes menos solubles, por lo tanto, el sulfisoxasol debe considerarse el prototipo de este grupo.

Como el sulfisoxasol se distribuye únicamente en el agua extra celular del organismo esto podría explicar el hecho de que su concentración en el plasma, después de una dosis dada, sea el doble de la que se obtiene con la sulfadiazina. Tanto la forma libre como la acetilada del medicamento son mucho más solubles en la orina, con los valores de pH encontrados en la clínica, que las formas respectivas de la sulfadiazina.

Aproximadamente el 95% de una dosis es eliminada por el riñón en 24 hrs. Así las concentraciones de la droga en la orina son mucho mayores que las de la sangre y pueden ser bactericidas. La dosis diaria recomendada para los niños es de 150 mg/kg. de peso: la mitad de ésta se administra como dosis inicial, después no pasar de 6 grs. en 24 hrs.

Para adultos la dosis inicial es de 2 a 4 grs. enseguida de 1 gr. c/4 a 6 hrs.

Adultos.- infección leve 2 grs. inicialmente, después 1 gr.
cada 12 hrs.

infección grave: 2 grs. inicialmente, después 1 gr. cada 8 hrs.

Sulfadiazina.- Se absorbe pronto en el conducto gastrointes-
tinal y alcanza la concentración máxima en la
sangre en 3 o 4 hrs. cerca del 55% del medicamento se encuentra --
unido con las proteínas del plasma cuando la concentración es de 10mg/
100 ml. si el nivel de proteínas plasmáticas es normal.

La Sulfadiazina se elimina con facilidad por los riñones tan-
to en su forma libre como acetilada, al principio con rapidez, después
lentamente durante 3 o 4 días. El medicamento se encuentra en la --
orina en 30 min. después de la ingestión. Del 15 al 40% de la Sulfa-
diazina excretada está en forma acetilada. La fracción acetilada del-
medicamento se escruta más rápidamente que la forma libre, y la ad-
ministración de alcalinos acelera la depuración renal de ambas formas
al disminuir su resorción tubular.

Preparados: Sulfiacina USP se obtiene como tabletas oficia---
les de 325 a 500 mg. de la droga o inyección de Sulfadiazina
Sódica, solución acuosa estéril y contiene 250 mg/ml.

2): Sulfonamidas de absorción rápida y excreción lenta. Sul-
fametoxipiridacina y Sulfadimetoxina. Estas substancias presentan la -
ventaja de mantener concentraciones eficaces en el plasma cuando se -
administran solo una o 2 veces al día, hecho explicado por sus propie-

dades de absorción rápida y excreción lenta.

3).- Sulfonamidas poco absorvidas: El Succinilsulfatiazol (Sulfasuxidina) y el Ftailsulfatiazol (Sulfatalidina): Se absorven muy poco -- desde el tubo digestivo. Ambos son productos conjugados y por lo --- tanto, inactivos hasta que son hidrolizados por las bacterias intestinales liberando sulfatiazol. Por este motivo se han utilizado en el tratamiento de algunas infecciones intestinales y para disminuir el número total de microorganismos en el intestino antes de una intervención quirúrgica en él. Tales drogas nunca esterilizan el tubo intestinal.

A pesar de la absorción muy limitada de cada una de éstas drogas, o el sulfatiazol derivado en el colon, se producen a veces efectos indeseables generales incluyendo fiebre y reacciones alérgicas.

La interferencia con la flora normal del intestino puede poner en peligro la síntesis bacteriana de vitamina K, y originar Hipoprotrombinemia y hemorrágica. Por lo tanto, se recomienda administrar vitamina K a pacientes que reciben estos productos.

Si se utiliza cualquiera de éstas drogas que se absorben poco debe preferirse el ftailsulfatiazol; sus dosis son menores, resulta -- eficaz incluso en presencia de diarrea acuosa y produce heces blandas -- más bien semilíquidas.

La dosis lineal inicial antes de la cirugía intestinal es de -- 125 mg/Kg. de peso al día, de 6 a 8 hrs., la dosis diaria no debe pasar de 8 gr. a menos de existir una diarrea acuosa en cuyo caso pue --

de tenerse que duplicar la dosis. La dieta ha de ser pobre en residuos y debe evitarse el aceite de parafina

4). Sulfamídicos para usos especiales: Sulfacetamida.- Es el derivado N' acetil substituido de la sulfanilamida. Su solubilidad en el agua es unas 90 veces mayor que la de la sulfadiacina. Se utiliza en el tratamiento de infecciones oftálmicas. Las reacciones de sensibilidad al medicamento son raras, pero no debe usarse en pacientes — que se sabe son hipersensibles a las sulfamidas.

DOSIS: De solución sulfacetamida sódica para aplicación local en el ojo es de 1 a 2 gotas al 10 al 30% cada 2 hrs. en caso de infección grave; si la infección es crónica, se instala la misma cantidad 3 o 4 veces al día.

PREPARADOS: Sulfacetamida Sódica. USP (Sulfamida sódica, Pleph, Isopto Cetamide); Solo en aplicación tópica en el ojo, en forma de solución oftálmica (10, 15, y 30%) y pomada oftálmica (10%).

Sulfatiazol y clorhidrato de fenazopiridina (Azo-Glaurisin) - Este preparado es una mezcla 10:1 de sulfatiazol y Clorhidrato de fenazopiridina, en la que se combina la acción antibacteriana de la sulfamida con la acción analgésica local de la fenazopiridina en el aparato ---urinario. Está indicado especialmente en las infecciones dolorosas de las vías urinarias con disuria urente, urgencia de micción y polaquiuria. La dosis del preparado en adultos es de un gr. cada 6 hrs; en comprimidos de 500 mg.

Salicilazosulfapiridina (Azulfidine): Usado por gastroenterólogos para tratar pacientes afectados con colitis ulcerosa leve o moderadamente grave (4 a 8 grs. al día). Esta droga se usa para el tratamiento de casos relativamente leves de Enteritis regional y Colitis Granulomatosa. La salicitozalsulfapiridina se desintegra en el intestino, dando sulfapiridina que es absorbida y acaba siendo eliminada por la orina, y 5 aminosalicilato, que alcanza concentraciones elevadas de las heces.

Las reacciones tóxicas incluyen anemia con cuerpos de Heinz, hemólisis aguda en pacientes con deficiencias de deshidrogenasa de 6 - fosfato de glucosa y agranulocitosis. El 20% de los pacientes tratados con ésta droga presentan náuseas, fiebre, artralgias y exantemas. No está demostrado que este compuesto altere la microflora intestinal de personas con colitis ulcerosa.

MEFEDINE.- Esta sulfonamida, es eficaz en aplicación tópica a quemaduras, en la que ha evitado la invasión por diversas bacterias gramnegativas y grampositivas; Pseudomonas aeruginosa, pero no debe usarse en el tratamiento de la infección ya establecida.

La crema se aplica con precauciones de asepsia, en capa de 1 a 2 mm. sobre toda la extensión de la piel quemada, como se absorbe rápidamente, se aplica 2 veces diarias. Antes de la aplicación, debe limpiarse la herida y quitar el detrito. El tratamiento se continúa 60 días; y es preferible efectuar un injerto a 35 - 40 días.

Al absorberse la crema se convierte en para-carboxibencensulfamida y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 4 hrs. Los efectos adversos son: dolor intenso en lugares de aplicación, reacciones alérgicas y pérdidas de líquido por evaporación a nivel de la superficie quemada, pues no se utiliza cura oclusiva. La droga y su metabolito primario inhiben la anhidrasa carbónica. La orina se vuelve alcalina y puede producirse acidosis metabólica, también se observa taquipnea e hiperventilación compensadoras con alcalosis respiratoria.

Sulfadiacina Argéntica (Silvadene): Inhibe el crecimiento in vitro de muchas bacterias y hongos, incluyendo algunas especies resistentes a los sulfamídicos. Este compuesto se utiliza tópicamente en el tratamiento de quemaduras y libera lentamente plata en concentraciones que son selectivamente tóxicas para los microorganismos.

La droga impide la invasión y puede erradicar *Pseudomonas Aeruginosa* y otros microorganismos sensibles de las quemaduras, pero quizá sea superior a otros antimicrobianos para mejorar la supervivencia después de quemaduras extensas. Su aplicación es menos frecuente e indolora y no produce acidosis metabólica.

REACCIONES SECUNDARIAS DE LAS SULFAMIDAS

Todas las sulfamidas son medicamentos potencialmente peligrosos. Pueden afectar cualquier sistema orgánico, a menudo de diferentes maneras y en grado variable. La aparición de una reacción se-

cundaria aumenta las probabilidades de una respuesta grave a la administración ulterior de un medicamento congénere. La frecuencia global de reacciones adversas es de 5%.

Algunos efectos tóxicos son una contraindicación absoluta para continuar el uso de estos agentes; ésta categoría de reacciones comprende la fiebre medicamentosa y las reacciones que afectan la sangre, médula ósea, riñones, hígado, piel y nervios periféricos.

TRASTORNOS DEL SISTEMA HEMATOPOYETICO.

Las discrasias sanguíneas se observan raramente pero, puede ser de índole tan grave que debe suspenderse enseguida la administración del medicamento y comenzar el tratamiento apropiado.

ANEMIA HEMOLITICA AGUDA

El mecanismo de ésta complicación producida por las sulfamidas no siempre es patente. En algunos casos se cree es un fenómeno de sensibilización; en otros la hemólisis está ligada a un defecto eritrocítico en la actividad de la deshidrogenasa del glucosa 6 - fosfato.

Una segunda aplicación de sulfamidas a enfermos que tuvieron un episodio de hemólisis, provocados por estos medicamentos, causará en el 65% de los casos recidiva de anemia. Los individuos de raza negra son más susceptibles a ésta reacción que los blancos y los niños más que los adultos.

Las náuseas, vértigos, fiebre, ictericia, palidez, hepatomegalia y choque pueden aparecer de repente. Se observa un descenso marcado en la cifra de eritrocitos y del nivel de hemoglobina, que puede ser del 50 al 70% en unas cuantas horas. Los principales hallazgos de laboratorio, son: Leucocitos, Reticulocitosis, Bilirrubinemia, Urobilinuria y cilindros de hemoglobina en la orina; en algunos casos, la necrosis renal tubular sigue a la hemoglobinuria.

AGRANULOCITOSIS.- Su frecuencia en enfermos que toman sulfadiazina es baja (0.1%); también se ha observado en pacientes tratados con otras sulfamidas. Probablemente es un fenómeno de sensibilización. El efecto tóxico de la médula ósea se manifiesta por la detención de la maduración de los mieloblastos.

ANEMIA APLÁSICA.- Esta complicación grave es extremadamente rara con las sulfamidas. Se caracteriza por supresión total de la actividad de la médula ósea con anemia profunda, granulocitopenia y trombocitopenia. El trastorno es, probablemente, la consecuencia de un efecto mielotóxico directo y puede ser mortal.

TROMBOCITOPENIA.- La administración de sulfopirimidinas solo raras veces se acompaña de trombocitopenia grave al grado de provocar hemorragias. Con más frecuencia se observa un descenso leve y transitorio en la cifra de plaquetas.

Su mecanismo se desconoce.

EOSINOFILIA.- Puede ocurrir como efecto aislado la Eosinofilia Periférica, que desaparece pronto después de suspender la administración de la sulfamida y puede acompañar a --- otras manifestaciones de hipersensibilidad a estos medicamentos.

TRASTORNOS EN EL APARATO URINARIO

El principal factor causante del trastorno renal provocado -- por las sulfamidas es la formación y el depósito de agregados de cristales en los riñones, cálices, pelvis, uréteres o vejiga; éstas precipitaciones son el origen de irritación y obstrucción. La nefrosis tóxicas -- y las reacciones de hipersensibilidad son mecanismos que participan raramente en la patogénesis de los trastornos de las vías urinarias; en algunos pacientes puede sobrevenir la anuria y la muerte sin que sea posible descubrir la presencia de cristaluria o hematuria, la autopsia de estos enfermos revela necrosis tubular o angitis necrosante.

REACCIONES DE SENSIBILIZACION.

La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad a las sulfonamidas es muy variable. Conviene determinar si la reacción secundaria observada es realmente efecto de sensibilización o si es efecto tóxico directo del medicamento.

Las reacciones vasculares que afectan a varios órganos, en-

ellos el corazón, son poco frecuentes en el curso de un tratamiento con sulfamidas.

Entre las manifestaciones cutáneas y mucosas, atribuidas a la sensibilización, se han citado erupciones de tipo morbiliforme, escarlatiniforme, urticarial, erisipeloide, penfigoide, purpúreo y petequeial, eritema nudoso, eritema multiforme tipo Stevens-Johnson, síndrome de Behcet, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad.

Aunque la sensibilidad localizada conduce generalmente a la reaparición de dermatitis cuando se administra de nuevo la sulfamida (Oral parenteral), también puede producir un estado de hipersensibilidad general difusa. Las erupciones medicamentosas suelen observarse después de la primera semana del tratamiento, pero son más precoces en individuos ya sensibilizados; en algunos casos, se presentan por primera vez al cabo de 3 semanas después de iniciado el tratamiento. La aparición simultánea de fiebre, malestar y prurito.

Un síndrome parecido a la enfermedad del suero puede aparecer de 3 a 17 días después de iniciado un tratamiento con sulfamidas. Los signos principales son: fiebre, artralgias, erupción urticarial, conjuntivitis, broncospasmos y leucopenia; los enfermos sensibilizados con anterioridad a estos medicamentos presentan, a veces, reacciones de tipo anafilactoide.

La fiebre medicamentosa es una reacción secundaria del tratamiento con sulfamidas y se debe, probablemente, a sensibilización. La

fiebre suele aparecer súbitamente del 7° al 10° día del tratamiento con sulfamidas. La fiebre en algunos casos, se acompaña, de cefalea, escalofríos, malestar, prurito y erupción cutánea.

Existe sensibilidad cruzada entre diferentes sulfamidas, en el 20% de los casos, aparecen manifestaciones de hipersensibilidad después de la administración del que provocó inicialmente la respuesta.

HEPATITIS.- La necrosis focal o difusa del hígado por toxicidad directa o sensibilización con la droga se observa en 0.1% de los pacientes. La hepatitis aparece 3 o 5 días después de iniciado el tratamiento. Los signos principales son: cefalea, náuseas, vómito, fiebre hepatomegalia, ictericia y pruebas de laboratorio de disfunción hepatocelular. El síndrome puede evolucionar hacia la atrofia amarilla aguda y la muerte. La aparición de la hepatitis no depende ni de la dosis del medicamento ni de la enfermedad hepática preexistente. La lesión hepática puede progresar aún después de la suspensión del tratamiento.

OTRAS MANIFESTACIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

La administración de sulfonamidas puede suscitar otras reacciones secundarias, entre ellas el bocio y el hipotiroidismo, la artritis y trastornos neuropsíquicos. No altera la coordinación ni el tiempo de reacción. La neuritis periférica es una complicación muy rara de la terapéutica sulfamídica. Anorexia, náuseas y vómitos se observan -

en el 1 o 2% de los individuos que toman sulfamidas.

La edad del paciente puede ser un factor determinante de las reacciones de varias sulfamidas. Las enzimas que acetilan los sulfamídicos están poco desarrollados en el recién nacido. Además, la administración de sulfisoxazol a prematuros puede originar el desarrollo de ictericia nuclear al desplazar la bilirrubina de las proteínas plasmáticas.

TERAPEUTICA DE LAS SULFAMIDAS.

El campo de las sulfamidas terapéuticamente ha disminuido por el empleo de nuevos fármacos y por el inevitable aumento de la resistencia de las especies bacterianas a estos medicamentos. Sin embargo, su empleo se introdujo de nuevo debido a la combinación de Trimetoprim y sulfametoxazol.

INFECCIONES DE VIAS URINARIAS.

Los sulfamídicos y la combinación de Trimetoprim-sulfametoxazol son muy útiles para el tratamiento de vías urinarias.

DISENTERIA BACILA

Por la frecuencia de cepas resistentes se utiliza un antibiótico como Penicilina o Cloranfenicol según la sensibilidad de los microorganismos. Cuando el microorganismo es susceptible a sulfamida se --

usa la Sulfadiacina o el sulfisoxazol en dosis de 4 grs. iniciales y 1 gr. cada 4 hrs.

INFECCIONES MENINGOCOCICAS.

Es frecuente la resistencia de *N. Meningitidis* a las sulfamidas. Las enfermedades provocadas por meningococos deben tratarse con grandes dosis de Penicilina G o Ampicilina; si una epidemia se comprueba por meningococos sensibles a los sulfamídicos, puede emplearse sulfasoxazol o sulfadiacina en dosis intravenosa de 1 gr. cada 12 hrs. en 4 dosis. Para niños será de 0.5 grs.

MENINGITIS POR HEMOPHILUS INFLUENZAE

La terapéutica de elección para ésta enfermedad es la ampicilina. Cuando hay resistencia a ampicilina se administra cloranfenicol por vía intravenosa.

NOCARDIOSIS

Las sulfamidas son muy usadas en el tratamiento de infecciones provocadas por *Nocardia Asteroides*. Si se prescribe sulfadiacina su dosis será de 4 a 6 grs. diarios y se continúa ésta dosis durante varios meses después de haber dominado todas las manifestaciones patológicas.

ACTINOMICOSIS

Se debe tratar con Penicilina G, cuando se fracasa, se recurre al uso simultáneo de sulfamidas. En algunos casos será indispensable realizar la extirpación quirúrgica de las zonas afectadas para lograr la curación de la enfermedad.

TRACOMA Y CONJUNTIVITIS DE INCLUSIONES

Las sulfamidas son los medicamentos a elección para el tratamiento de tracoma, se administra por vía oral o localmente en el saco conjuntival. Cuanto más precoz sea el tratamiento, habrá mejores resultados y los síntomas locales desaparecerán en pocos días. El --- paño, la queratitis, las granulaciones conjuntivales, el estropión, la -- triquiosis, la iritis y las lesiones corneales responden más rápidamente que los de la conjuntiva.

DERMATITIS HERPETIFORME (ENFERMEDAD DE DUHRING)

Para el tratamiento de ésta enfermedad se utiliza la sulfapiridina. Se inicia el tratamiento con 0.5 grs. cada 6 hrs. y se aumenta la dosis gradualmente hasta 4 o 5 grs.

En los en que se fracasa este plan, se utiliza el fármaco dapsona, su dosis es de 25 a 50 mg. al día.

PROFILAXIA DE LAS SULFAMIDAS

Como la eficacia de algunos antibióticos en la prevención de algunas infecciones bacterianas ha disminuído, las sulfamidas han sido buenos substitutos y suelen incluso resultar preferibles.

Las sulfamidas son efectivas en la prevención de las recidivas de la fiebre reumática, pero su toxicidad y la posibilidad de infección por estreptococos resistentes, hace que sea preferible el uso de la Penicilina. Se recomienda una dosis de sulfadiazina de 1 gr. cada 12 hrs. los niños que pesen menos de 27 kgs. se les administra la mitad del tratamiento. Cuando ocurren reacciones secundarias aparecen en las primeras 8 semanas. Es necesario hacer cuentas leucocitarias cada semana.

TRIMETOPRIM- SULFAMETOXAZOL

La introducción de Trimetoprim en combinación con Sulfametoxazol constituye un adelanto importante en el desarrollo de antimicrobianos clínicamente eficaces y representa la aplicación práctica de una consideración teórica, o sea, si dos drogas actúan sobre etapas sucesivas en la vía de una reacción enzimática obligada de una bacteria, el resultado de la combinación será supraaditivo.

QUIMICA: ESPECTRO ANTIBACTERIANO

El espectro antibacteriano del trimetoprim es similar al del

sulfametoxazol, aunque el primero suele ser de 20 a 100 veces más potente que el segundo.

Entre las cepas sensibles al trimetoprim - sulfametoxazol -- tenemos:

Neumococo, Nocardia Meningítidis, Estafilococo Aureus, Estafilococo Epidermidis, Escherichia Coli, Salmonella, Shigela, Estreptococo Pyógenes, Brucella Abortus, etc.

Es evidente la interacción sinérgica de los compuesto del --- preparado incluso cuando los microorganismos son resistentes al sulfamídico y/o moderadamente resistentes al trimetoprim Sin embargo, se logra un grado máximo de sinergia cuando los microorganismos son sensibles a ambos compuestos.

MECANISMO DE ACCION

La actividad antibacteriana de la combinación de trimetoprim-- y sulfametoxazol resulta de sus interacciones las etapas de la vía enzimática para la síntesis de Acido Tetrahidrofólico. La sulfamida inhibe la incorporación de Acido Para- aminobenzóico (PABA) en el Acido Fólico y el trimetoprim inhibe la reducción de dihidrofolato o tetrahidrofolato. Esta última es la forma de folato esencial para reacciones de transferencia de un carbono.

Se logra toxicidad selectiva para microorganismos en dos formas. Las células de mamíferos utilizan folatos preformados de la dieta

y no sintetizan el compuesto. Además, trimetoprim es un inhibidor -- muy selectivo de la reductasa de dihidrofolato de organismos inferiores. Esto es de vital importancia, ya que ésta función enzimática es crucial para todas las especies. Por lo tanto, la interacción sinérgica entre-- sulfamídico y trimetoprim es previsible teniendo en cuenta sus mecanismos de acción respectivamente.

RESISTENCIA BACTERIANA.

Se observa poca resistencia bacteriana al trimetoprim - sulfametoxazol. Pues si un microorganismo es resistente a alguno de los compuestos, puede ser muerto por el otro. La resistencia en bacterias gramnegativas se asocia con la presencia de factores R que pueden ser transferidos a microorganismos susceptibles por conjugación. También se ha comprobado que la resistencia a concentraciones altas de sulfamídicos y a concentraciones moderadas de trimetoprim es transferida de la misma manera.

ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION

ABSORCION.- Después de una sola dosis oral preparado --- combinado, el trimetoprim se absorbe más rápidamente que el sulfametoxazol. La administración simultánea de -- las drogas puede hacer más lenta la absorción del sulfametoxazol. Suelen lograrse concentraciones sanguíneas máximas del trimetoprim a las

2 hrs. en la mayoría de los pacientes, mientras que las concentraciones máximas de sulfametoxazol suelen observarse a las 4 hrs. después que se aplica la dosis oral.

DISTRIBUCION.- El trimetoprim se distribuye y se concentra rápidamente en los tejidos; cantidades relativamente pequeñas se unen a la proteína plasmática en presencia de sulfametoxazol. La droga penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. Se descubren concentraciones elevadas de cada elemento de la mezcla en la bilis.

ELIMINACION.- Hasta el 60% del trimetoprim administrado y el 25% del sulfametoxazol, se eliminan con la orina en 24 hrs. También se eliminan metabolitos de trimetoprim. Los ritmos de eliminación y las concentraciones urinarias de ambos compuestos disminuyen en pacientes con uremia.

PREPARADOS, VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS

TRIMETOPRIM.- SULFAMETOXAZOL (BACTERIUM SEPTA)

Se obtiene en tabletas de 80 mg. de trimetoprim y 400 mg. de sulfametoxazol. Dosis para adulto; 2 tabletas cada 12 hrs. durante 10 a 14 días para tratamiento de la mayoría de infecciones. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina mayor 30 ml/min. se dosifica 2 tabletas cada 24 hrs. Si el aclaramiento es menor de 15ml/min no debe administrarse este prepara

do. No se recomienda tratamiento en niños menores de 12 años.

EFFECTOS SECUNDARIOS.- No está demostrado que trimetoprim-sulfametoxazol, provoque deficiencia de folato en normales. Sin embargo, el margen entre toxicidad para bacterias y el hombre puede ser relativamente estrecho cuando las células del paciente son deficientes en folato. En tales casos, trimetoprim-sulfametoxazol puede desencadenar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia.

El 75% de los efectos secundarios se refieren a la piel, rara es la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens - Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, que se presentan primariamente en individuos de edad avanzada.

Las reacciones gastrointestinales son náuseas y vómitos, la diarrea es rara. La glositis y la estomatitis son más frecuentes, se ha observado ictericia ligera y pasajera, que parece presentar las características histológicas de la hepatitis colestática alérgica. Los pacientes que tuvieron ictericia hubo en su historia clínica hepatitis infecciosa.

Las reacciones del sistema nervioso central consisten en cefaleas, depresión y alucinaciones, producidos por los sulfamídicos. Hay reacciones hematológicas como anemias (incluyen la aplásica, la hemolítica y la macroutica) trastorno de coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura de Henoch - Schönlein y sulfohemoglobinemia. La administración simultánea de diuréticos con trimetoprim-sulfametoxazol-

puede aumentar el peligro de trombocitopenia, especialmente de edad avanzada con insuficiencia cardiaca; es posible la muerte.

USOS TERAPEUTICOS.

INFECCIONES DE VIAS URINARIAS.- Los sulfamídicos son muy útiles para el tratamiento de vías urinarias bajas. Es importante distinguir entre infecciones que afectan al riñón e infecciones localizadas en vías urinarias bajas. Para el tratamiento de infecciones no complicadas de vías urinarias bajas, se utiliza por ser muy eficaces biológicamente, el trimetoprim-sulfametozol, la dosis será de 2 tabletas cada 12 hrs. durante 10 días.

INFECCIONES RECURRENTES.- Son muy difíciles de tratar con buen resultado. Un estudio de pacientes con este tipo de enfermedad estriba en establecer primero si la cronicidad depende de la reinfección con nuevos microorganismos o si los mismos microorganismos persisten provocando recaída a pesar de la terapéutica. La recaída con el mismo microorganismo suele ser más grave sugiriendo la existencia de un foco de infección en vías urinarias altas difícil o imposible de erradicar. Los motivos de ésta persistencia son:

1).- Obstrucción funcional o mecánica que impide la evacuación completa de la vejiga urinaria.

2).- Resistencia de los microorganismos a los antibióticos - de uso común.

3).- Trastornos de las defensas normales del huésped, como ocurre en pacientes con diabetes sacarina.

4).- Cualquier combinación de estos hechos.

Estos pacientes deben valorarse cuidadosamente para excluir cualquier obstrucción remediable.

Los microorganismos que intervienen incluyen: Escherichia-Coli, Enterobacter (aerobacter) Alcaligenes, Klebsiella, Cocos grampositivos (enterococo) y mezclas de microorganismos.

La terapéutica para éstas enfermedades es, tan pronto se establezca el diagnóstico se administra 1 gr. de sulfisoxazol cada 6 hrs. durante 10 días. Si no ha habido efecto, se interrumpe el tratamiento sulfamídico y se substituye por otro antimicrobiano. Cuando el número de microorganismos en la orina ha disminuído a menos de 10,000/ml, la dosis de sulfisoxazol se reduce a 1 gr. cada 12 hrs. y se continúa durante 3 meses. Se termina el tratamiento, una semana después se efectúa el recuento de bacterias en la orina. Si se halla en los límites normales, se repite el recuento cada 3 meses.

INFECCIONES GENITALES.- Trimetoprim es eficaz para tratamiento de uretritis gonocócicas aguda en ambos sexos. - Planes terapéuticos:

1).- 2 tabletas dos veces al día, durante 5 días.

2).- 4 tabletas dos veces al día, durante 2 días.

3).- 6 tabletas una vez al día, durante 3 días.

4).- 3 tabletas dos veces al día, durante 3 días.

Estas dosificaciones son tan eficaces como una sola dosis de 4.8 millones de unidades de Penicilina G procaínica junto con una probenid. La droga carece de efecto para evitar sífilis en caso de incubación o cuando ya se ha establecido.

INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS. - El trimetoprim - sulfametoxazol no es muy eficaz en el tratamiento de faringitis aguda por *Streptococo Pyógenes*, hay mejor respuesta con Penicilina G. Se han tratado con esta combinación infecciones pulmonares con administración de 2 tabletas 6 veces al día o 4 tabletas 3 veces al día, con esto se disminuye la fiebre, la purulencia y volumen del esputo, y el número de bacterias en él, en pacientes con exacerbaciones aguda de bronquitis crónica.

El trimetoprim- sulfametoxazol puede ser un agente profiláctico eficaz en este tipo de enfermedades. Se han tratado con buen resultado unos pocos casos de abscesos pulmonares, neumonía y bronquiectasia.

ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS

DERIVADOS DEL PARAMINOFENOL; ACETAMINOFEN Y FENACETINA.

Estas drogas se estudiarán juntas a pequeñas diferencias en su metabolismo y su toxicidad su acción terapéutica son casi idénticas, son alternativas eficaces de la aspirina, su empleo analgésico y antipirético, éstas drogas son empleadas para casi el mismo propósito que los salicilatos, aunque su uso es para el alivio de dolores y adolorimientos ordinarios, sin embargo, en contraste con los salicilatos éstas sustancias están desprovistas de propiedades antiinflamatorias o antireumáticas, y nos son empleadas específicamente en el tratamiento de la fiebre reumática, artritis reumatoide o la gota.

Propiedades físicas y químicas.- La fenacetina tiene forma de cristales blancas en escamas o en polvo cristalino blanco, es inodora de sabor amargo.

Efectos farmacológicos.- El acetaminofen y la fenacetina tiene efectos analgésicos y antipiréticos semejantes a la aspirina, su acción primaria es en el hipotálamo y en el tálamo en terminaciones centrales de los nervios que conducen estímulos dolorosos, estos medicamentos alivian el dolor moderado como la cefalalgia, dismenorrea y muchos trastornos musculares articulares y de nervios periféricos, no mejoran el dolor que nace del espasmo del músculo liso en vísceras huecas así mismo disminuye la fiebre por efectos directo sobre el centro-termoregulador que aumenta la disipación del calor corporal.

Absorción y excreción.- Se absorben inmediatamente después de su administración por vía oral, estos medicamentos experimentan -- metabolismo principalmente por las enzimas microsómicas hepáticas; el acetaminofen su concentración plasmática alcanza el máximo en 30 a 60 minutos y se distribuye de manera uniforme en la mayor parte de los -- líquidos corporales. su excreción.- alrededor de 3 por 100 del acetami-- nofen se excretan sin modificaciones por la orina y el 80 por 100 por -- la orina después de haberse conjugado en el hígado.

Preparación y dosis. - (fenacetina) se presenta en polvo en cápsulas y tabletas es dosis promedio para adultos de 300 mgs. a dó-- sis diaria de 2.4 grs. y no exceder.

Acetaminofen.- se presenta en tabletas de 120 y 325 mgs.-- elixir y jarabe 120 mgs. dosis bucal de 325 a 650 mgs. cada cuatro -- horas adultos y niños mayores, dosis total no debe excederse de 2.6 grs. para niños de corta edad y peso, el acetaminofen no debe administrarse-- durante más de 10 día.

TOXICIDAD.- Las dosis terapéuticas aconsejadas de acetami-- nofen y fenacetina suelen ser toleradas adecuadamente, en ocasiones -- suelen ocurrir erupciones dérmicas y otras reacciones alérgicas, como lesiones eritomasas o urticaria pero más grave cuando se presenta-- fiebre medicamentosa y lesiones de la mucosa, el efecto mas perjudi-- cial es la sobre-dosis de acetaminofen y la fenacetina es la necrosis-- hepática.

A grandes dosis puede ocasionar disminución en la presión sanguínea depresión de la frecuencia respiratoria y la intoxicación fatal puede causar la muerte por falla respiratoria, el hígado y el bazo son lesionados.

DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA AMINOPIRINA Y ANTIPIRINA

Son pirazolonas íntimamente relacionadas y son drogas antipiréticas y analgésicas, la aminopirina es más potente y ha desplazado a la antipirina de su uso ordinario.

La antipirina y la aminopirina se introdujeron en la medicina a fines del siglo XIX como antipiréticos y posteriormente se usaron de manera amplia como analgésicos y antiinflamatorios, sin embargo se a--límitado al reconocer su toxicidad mortal sobre la médula ósea, y también ha perdido favor la antipirina. Los dos fármacos han desaparecido de la escena terapéutica pero la antipirina aún se emplea en algunos paises por lo regular en mezclas analgésicas.

Los caracteres químicos y propiedades farmacológicas; la antipirina y la aminopirina son derivados íntimamente afines de la fenilpirazolona; estos derivados de la pirazolona tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias semejantes a las de los salicilatos, deben su efecto antipirético primariamente a que aumenta la velocidad de disociación de calor del cuerpo probablemente actúan sobre el centro termorregulador en el cerebro, con la antipirésis mediada principal

mente a través del control de la vasodilatación de los vasos sanguíneos periféricos y disminución de la producción de calor, la respuesta de los pacientes febriles es mucho mayor que la de las personas saludables, - 1 a 3 grs. de antipirina, disminuyeron la temperatura corporal sólo en - 0.3 a 0.8°C en pacientes febriles, la temperatura disminuyó 3.5 a 4.7o °C, en una hora en dosis similares.

ABSORCION Y DISTRIBUCION.- La antipirina es como arma-farmacológica para estimar el agua corporal total y la actividad de axi-dasa microsómica hepática de función mixta. Se absorbe rápida y de-manera prácticamente completa del tubo digestivo, suele alcanzar concen-traciones plasmáticas máximo en uno o dos horas, se conjuga en menos-de 10 por 100 de las proteínas plásmáticas y se distribuye en diversos--tejidos proporcionalmente a la concentración de agua; alrededor del 30 - a 40 por 100 del fármaco se convierte en 4-hidroxi antipirina, este meta-bolito se conjuga rápida y casi completamente con ácido glucurónico y - quizá ácido sulfúrico, y se excreta por la orina, Se elimina por la -- orina sólo aproximadamente 5 por 100 de la antipirina no modificada.

Cuando se da aminopirina al hombre casi toda es alterada -- en el cuerpo, los niveles plasmáticos disminuyen a la velocidad de 10 a 30% por hora, la mayor parte de la droga es desmetilada a 4 aminoanti-pirina, un antipirético y analgésico activo y excretado. También se re-cupera algo de hidroxiantipirina conjugada, la aminopirina tiene un prin-cipio de acción más lento pero una duración de acción más larga que la

antipirina que puede ser explicado en parte por la desmetilación a un -- metabolito intermediario analgésico. El producto de degradación N-ace-- til-4-aminoantipirina tiene algunas ventajas sobre la antipirina en la me-- dición del agua corporal.

PREPARACION Y DOSIS:

La aminopirina se presenta en tabletas de 0.3 grs. la dosis-- usual es de 0.3 a 0.6 grs. la antipirina se presenta en polvo.

Existen varias mezclas comerciales de aminopirina y antipi-- rina con acetofenetidina, cafeína, barbitúricos y otras drogas. El de-- rivado de la antipirina se presenta con el nombre Dipyron su acción-- y toxicidad son parecidas a las de la aminopirina.

TOXICIDAD.- Su administración a grandes dosis por períó-- dos largos produce agranulocitosis, que se caracteriza por una disminu-- ción marcada en la cuenta de neutrófilos, inicia con lesiones locales -- en la boca, ulceraciones de las membranas, mucosas e irritación de la garganta. Pueden aparecer erupciones cutáneas en personas suscepti-- bles después de la administración de pequeñas dosis, consiste en man-- chas pigmentadas redondas y eritomasos generalmente se encuentran -- alrededor de la boca, nariz y genitales, la erupción puede desaparecer-- dejando áreas pigmentadas.

A diferencia de los salicilatos los derivados de las pirazolo-- nas no son ácido orgánicos se conjugan en medida escasa a las protef--

nas plásmaticas y no tienen propiedades uricosúricas, no causan irritación gástrica ni producen los efectos acidobásicos ni metabólicos del salicilato.

La antipirina causa inducción del sistema de enzimas microsómicas hepáticas y modifica la biotransformación de otros fármacos entre ellos, anticuagulantes de uso bucal, se exige que los preparados de aminopirina y dipirona llevan una advertencia en los marbetes enunciados que el fármaco puede causar agranulocitosis mortal.

SALICILAMIDA

La salicilamida, amida del ácido salicílico, ha dejado de ser fármaco oficial, sus efectos no son confiables, probablemente sean ineficaces las dosis pequeñas que contienen las mezclas analgésicas y sedantes que se expenden sin receta del facultativo.

La salicilamida tiene efectos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios semejantes a los salicilatos, también tiene efectos sedantes e hipotensores, sin embargo, el fármaco se inactiva muy rápidamente durante la absorción y la circulación inicial por el hígado, las concentraciones del fármaco que se administre son proporcionalmente bajas después de dosis pequeñas en la forma en que se administre, la salicilamida puede inhibir el metabolismo de otros medicamentos por el hígado.

COMBINACIONES MEZCLAS ANALGESICAS

La aspirina, el acetaminofen y la fenacetina se mezclan entre sí con otros muchos fármacos, entre ellos cafeína, sedantes y analgésicos opioides. La administración simultánea de un opioide y un analgésico antipirético, por ejemplo, codeína y aspirina tiene papel valioso en la analgesia, sin embargo no se ha comprobado que la mezcla de aspirina, codeína y fenacetina brinde ventajas en comparación con la aspirina administrada exclusivamente.

Las dosis adecuadas de opioides eficaces por vía oral se suman de manera semejante al efecto analgésico de la aspirina, una dosis de opioide que se administra por sí sola brinda analgesia incierta se suma de manera indiscutible al efecto analgésico de la aspirina aunque la dosis eficaz de un opioide se suma al efecto analgésico del acetaminofen al igual que la aspirina se necesita comprobación clínica.

MEZCLAS DE ANALGESICOS ANTIPIRETICOS. - Las mezclas de acetaminofen, o fenacetina a menudo con cafeína y otros medicamentos se brinda mayor analgesia causa menores efectos perjudiciales, o ambas cosas que la aspirina administrada por sí sola, en la mayor parte de los estudios dice que el alivio del dolor por una mezcla analgésica no es mejor que el producido por aspirina.

Todos los analgésicos antipiréticos en combinación se toleran adecuadamente en dosis aconsejables, la diferencias en la frecuencia de molestias gastrointestinales sus efectos suelen ser menores e incostan

tes de importancia práctica.

SALICILATOS.

Historia.- Los salicilatos se encuentran entre los remedios más antiguos y ocupan un lugar importante dentro de la terapéutica moderna, la escasez y el alto precio de la quinina durante el tercio del siglo XIX motivó la búsqueda de antipiréticos de síntesis. Se introdujeron en la medicina muchos compuestos que aunque difieren considerablemente de la química y de los efectos químicos y en la falta de eficacia antipalúdica comparten con ella la capacidad de producir efectos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios.

Los salicilatos y algunos más han sobrevivido y tienen utilidad comprobada no solo como antipirético sino también como analgésico y antiinflamatorio. El salicilato de metilo se puede encontrar en hojas, corteza y frutos de muchos árboles y plantas éstas fuentes botánicas fueron conocidas por Hipócrates hace aproximadamente 2 400 años y fueron usadas por Galeno en el siglo II para tratar ciertas enfermedades locales como, úlceras, fístulas y erisipelas.

El primer reconocimiento de estas sustancias fue hecha por el Sr. Stone presidente de la gran sociedad en 1763, encontró que el sabor amargo de la corteza de los sauces tenía acciones de la corteza del árbol de la quina.

A principio del siglo XIX se inicio el estudio de los salicila-

tos, aislándose en su estado puro, la primera preparación del ácido salicilico se obtuvo a partir de salicilina aunque el ácido salicílico se había preparado por oxidación de salicilaldehído y más tarde por hidrólisis -- del ácido antranílico no se dispuso generalmente de él sino hasta después de su síntesis realizada por Kolbe a partir del fenol en 1874.

El salicilato de sodio fue usado por primera vez como antipirético en la fiebre reumática por Buss en 1875. En 1879 se observó que los salicilatos que aumentaba la excreción urinaria del ácido úrico y Campbell utilizó en 1879 ésta propiedad en el tratamiento de la gota. Posteriormente, se introdujo a la práctica médica la aspirina (ácido acetilsalicílico) que había sido preparado en 1853 por Gernardt.

Los primeros datos farmacológicos sobre la aspirina aparecieron en 1899 hoy es usada más ampliamente y en mayor cantidad que cualquier otro agente terapéutico.

Los salicilatos más conocido como aspirina o ácido acetilsalicílico es el analgésico, antipirético y antiinflamatorio más ampliamente empleado de otros fármacos con efecto semejante. Los salicilatos y fármacos afines difieren de manera importante en la toxicidad y en consecuencia, en el uso terapéutico, pocos son lo suficientemente inócuos para compartir la utilidad de la aspirina como analgésico, antipirético de finalidad general, los analgésicos se clasifican como:

- a).- antipiréticos no narcóticos.
- b).- antiinflamatorios y analgésicos suaves.

La diferencia entre los opioides o los narcóticos analgésicos es que los opioides administrados por vía parenteral, alivian la mayor parte de tipos y grados de dolor, exclusivamente por el mecanismo central, sus uso se acompaña de tolerancia importante, dependencia física y posibilidades de uso. En cambio la aspirina y los agentes semejantes a salicilatos administrados por vía oral, alivian únicamente el dolor benigno o moderado en su mayor parte por efecto antiinflamatorio periférico; no se caracteriza por tolerancia importante, ni por predisposición a la dependencia física.

La mayor parte de los agentes semejantes a los salicilatos son demasiado tóxicos para emplearse como analgésicos y antipiréticos generales y su toxicidad también limita su valor como agente antiinflamatorio. Aún no se ha descubierto el agente óptimo antiinflamatorio y antireumático, la aspirina sigue siendo el fármaco de elección en este sentido.

Propiedades físicas y químicas.- El ácido salicílico: forma cristales blancos y esponjosos, tiene un sabor dulzón seguido por un pongente y es inodoro. Se disuelve una parte en 460 partes de agua, pero es más soluble en solvente orgánico.

El salicilato de sodio: la sal más usada forma microcristales blancos, es incolora e inodora y tiene un sabor salino, es muy soluble en agua y en etanol y glicerol, las soluciones acuosas se decoloran algo con el tiempo mucho mas si son alcalinas.

Acido asetilsalicílico (aspirina): forma cristales blancos estable en el aire seco pero se hidroliza gradualmente en el aire húmedo a ácidos salicílicos y acético tiene un olor ligero a ácido acético. Es más soluble en agua que el ácido salicílico y mucho mas solubles en solventes orgánicos. En solución se descompone a una velocidad que depende del pH siendo menos susceptible a la hidrólisis y a un pH aproximadamente de 2.5 en el cual se establece por días, diversas sales -- aceleran la velocidad de hidrólisis. La aspirina es estable en alcoholes, glicoles y otros solventes orgánicos y se han preparado varios elixires -- que son adecuados para empleo hospitalario en corto tiempo. Efectos -- sobre el sistema nervioso central: la acción de los salicilatos es anti -- pirética o reducción de una temperatura corporal elevada, a la dosis -- terapéutica, las drogas usualmente no tienen efecto sobre la temperatura corporal normal y solo afectan al paciente con fiebres. En dosis -- tóxicas los salicilatos actúan como agentes piréticos probablemente por -- una acción metabolica periférica.

En las personas normales la temperatura se mantiene dentro de los límites estrechos gracias a un balance entre los mecanismos productores de calor y los disipadores del mismo.

Encontramos un mecanismo coordinador del hipotálamo compuesto de varios centros, una de las cuales es el regular la temperatura corporal, la fiebre puede deberse a muchas causas como condiciones -- inflamatorias infecciones, neoplasias del sistema nervioso central en la --

vencidad del tercer ventrículo, capsula interna, bulbo raquídeo parte superior de la médula espinal, o deshidratación, particularmente en niños pequeños.

También puede ser producida por drogas y otras sustancias químicas. Durante la fiebre operal el mismo mecanismo regulador de la temperatura como en la salud, pero evidentemente el nivel de regulación se encuentra más alto, durante la fase de iniciación de la fiebre, la reacción es similar a la que ocurre durante el enfriamiento. Se provoca actividad muscular adicional y puede presentarse escalofrío, al mismo tiempo los pequeños vasos y los capilares de la piel pueden palidecer y la sudación se reduce al mínimo.

Acción: analgésica: muchos farmacólogos han sostenido que la capacidad de los salicilatos para aliviar el dolor es medida centralmente, en gran parte debido a que la coordinación antipirética y analgésica se encuentra en las mismas áreas del hipotálamo. Un criterio útil para la evaluación de una droga analgésica es su capacidad de frenar la influencia de estímulos nocivos sea por acción directa en los nervios aferentes y sus terminaciones.

Las clases de dolor susceptibles a alivio por salicilatos son poco intensos de origen circunscrito o difuso; particularmente susceptibles son, cefalalgias, mialgias, artralgiyas y otros dolores que nacen en estructuras tegumentarias y no en las vísceras. Los salicilatos tienen efecto máximo inferior que los analgésicos narcóticos y en con-

secuencia se utilizan solo para dolores de intensidad moderada. Los salicilatos se usan más ampliamente para analgesia de cualquier otra clase de medicamento, tiene la ventaja de que el uso crónico no origina tolerancia ni adicción y la toxicidad es menor que la de analgésicos más potentes los salicilatos alivian el dolor por efectos periféricos y sobre el sistema nervioso central.. Los efectos han sido plenamente comprobados por Lim (1966).

El alivio del dolor resulta de la causa del mismo en el sitio de origen que a menudo presenta inflamación. Los salicilatos, al inhibir la síntesis de prostaglandinas que ocurre en los tejidos inflamados—impiden la sensibilización de los receptores del dolor a estímulos mecánicos o a sustancias químicas de la índole de bradicinina que al parecer participa como mediador en la respuesta dolorosa. Se cree que al actuar los salicilatos a nivel del sistema nervioso central se apoya en hecho de que los analgésicos no causan trastornos mentales, hipnosis ni cambios en las modalidades de la sensación excepto el dolor, los salicilatos tampoco modifican las vías reticulares que participan en la vigilia en el dominio de la atención que causa el dolor.

La eficacia analgésica de los salicilatos es débil, la valoración de este efecto a planteado muchos problemas, sin embargo un análisis cuidadoso ha comprobado que los salicilatos poseen propiedades analgésicas notas y útiles. El dolor patológico, es más susceptible al alivio con salicilatos que el dolor producido experimentalmente,.

Antipiresis: Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal la cual suele ser rápida y eficaz en pacientes febriles pero rara vez es demostrable cuando la temperatura es normal. La regularización de la temperatura corporal exige balance entre la producción y la pérdida de calor.

Actualmente hay tres métodos generales en uso para probar la efectividad de un agente analgésico:

- a).- Probar los efectos del agente sobre la reacción animal a los estímulos.
- b).- Medir los efectos reductores del dolor en pacientes que experimentan dolor espontáneo.
- c).- Medir los efectos reductores de dolor en el paciente que experimenta dolor.

Se intenta explicar la acción de las drogas analgésicas solo a partir de su efecto sobre el balance hídrico de los tejidos aunque el cambio del balance hídrico de los tejidos no es cuantitativamente grande esto puede explicar la acción de la aspirina al reducir el dolor, el edema parece ser común a muchos tipos de dolor que son aliviados por los salicilatos y se ha notado hasta en músculos doloridos, en vista de estas observaciones se ha admitido que los analgésicos reducen el dolor mediante la reducción del edema asociado.

Efectos neurológicos diversos: a dosis altas los salicilatos tienen efectos tóxicos en el sistema nervioso central que consiste en es

estimulación seguida de depresión, puede haber mareo, confusión, sumbido de oídos, sordera a los tonos altos, delirio, psicosis, estupor y coma.

Los salicilatos producen náuseas, vómitos que resultan de estímulos receptores accesibles desde el líquido cefalorraquídeo posiblemente en la zona quimiorreceptora desencadenante o de disparo bulbar.

APARATO RESPIRATORIO; los salicilatos en la respiración son de mucha importancia porque contribuye a producir trastornos graves en el equilibrio ácido-base que se caracteriza por el envenenamiento producido por este. Los salicilatos no afectan la respiración, sin embargo, aumenta en frecuencia y profundidad a grandes dosis de salicilatos dá por resultado una acción estimulante central, la frecuencia puede ser tan alta como 38 por minuto, aumentan el consumo de oxígeno y la producción de bióxido de carbono. La aumentada respiración alveolar compensa el aumento de producción de bióxido de carbono, el aumento inicial de la ventilación alveolar se caracteriza principalmente por la mayor profundidad de la respiración y solo ligero aumento en la frecuencia respiratoria.

La mayor parte de las pruebas afirman que primero hay una hiperventilación debida a estimulación central que lleva un tipo de alcalosis por déficit de bióxido de carbono con una orina alcalina y un bajo nivel sanguíneo de bicarbonatos. Más tarde, se desarrolla una acidosis por déficit de bicarbonato, cuando ya se encuentra un envenenamiento--

por salicilato de metilo y es común encontrar hiperpnea y disnea y --- un aumento marcado en la frecuencia respiratoria.

Efectos gastrointestinales; La ingestión de salicilatos puede - producir malestar epigástrico, nauseas, vómitos, pudiendo causar úlcera - gástrica y aún hemorragia. Numerosos datos indican que el paciente -- puede sangrar abundantemente después de la ingestión de salicilatos en-- personas que toman varias dosis terapéuticas al día a menudo se mani-- fiesta por pérdida de sangre en las heces y puede originar anemia por - deficiencia de hierro, en la mayoría de los casos la pérdida sanguínea -- no es de importancia. La acidez gástrica tiene un papel importante y-- también participan otros factores como desorganizar la barrera gástrica - normal corta la difusión retrógrada de iones que a su vez pueden lesio-- nar a los capilares de la submucosa la cual va seguida de necrosis y - hemorragia, incluye también la secreción de moco gástrico protector de - la misma.

Efectos hematológicos; A dosis altas, los salicilatos pueden--- producir hipoprotrombinemia. Quick, encontro que la ingestión de 85 --- mgs., por kg. de peso durante 6 días aumenta el tiempo de protrom-- binemia en 8 de 10 sujetos que se les administraba pero no hubo efecto-- sobre el tiempo de sangrado, cuenta de plaquetas o consumo de protrom-- bina. Es común algunos cambios en la velocidad de sedimentación des-- pués de la administración de salicilatos, el fibrinogeno del plasma pue-- de reducirse en proporciones con la dosis total administrada más que -

con niveles plasmáticos de salicilatos.

La alteración del contenido del fibrinogeno del plasma debida a una acción directa sobre el plasma y sobre la función hepática, ya -- que se cree que los cambios en la velocidad de sedimentación estan aso-- ciados con la actividad de los procesos de la actividad de los procesos-- de la fiebre reumática, no puede diferenciarse claramente elefecto de los salicilatos sobre la velocidad de sedimentación de su efecto sobre el -- proceso reumático mismo.

Efectos metabólicos; Smith investigó los efectos de los salici-- latos sobre el metabolismo, los salicilatos no solo estimulan directa--- mente la respiración sino que también aumentan el consumo de oxígeno. Diversas enzimas son inhibidas por los salicilatos incluyendo la transa-- minasa ácida glutámico oxalacética, descarboxilasas glutámicas e histi-- dina; y deshidrogenasa succínicas, isocítrica-cetoglutárica y málica.

Se ha informado que la separación de la formación de fosfa-- to activo puede alterar la permeabilidad de la membrana y permitir --- que las enzimas salgan a la sangre. Estas inhibiciones pueden no es-- tar relacionadas al fenómeno de separación ya que el dinitrofenol no -- inhibe a la transaminasa glutámico piróvico.

Salicilatos y el embarazo; dosis cercanas a la mortal para - el embrión y muy tóxicas para la madre tienen efecto teratógeno, pero no hay pruebas de que los salicilatos en dosis terapéuticas causen daño al feto, su uso no está contraindicado en mujeres embarazadas, sin --

embargo, el tratamiento crónico con dosis grandes de salicilato pueden - causar artritis reumatoide, aumenta la duración de la gestación y la -- frecuencia de la posmadurez y a la larga parto espontáneo, probable--- mente por inhibición de la síntesis de prostoglandinas.

Absorción; la absorción se lleva a cabo con rapidez en el - tubo digestivo y la parte superior del intestino delgado en menos de 30 minutos de ingerir una dosis en buena concentración en la sangre, al- canza el máximo en dos horas y luego disminuye gradualmente. Su ve locidad de absorción es regida por muchos factores particularmente ra- pidez de desintegración y disolución si se administra en tabletas. En- contraste con la rápida absorción de la parte superior del aparato ---- gastrointestinal, los salicilatos son absorbidos muy lentamente cuando - se dan por el recto aunque pueden localizarse concentraciones mesura- bles en la orina 15 minutos después de su administración. La absor-- ción ocurre por difusión pasiva principalmente de las moléculas liposo- lubles no disociadas a través de las membranas gastrointestinales por lo cual está bajo su efecto del pH gástrico, al aumentar el pH del sa- licilato está más ionizado y ello tiende a disminuir la velocidad de ab- sorción; sin embargo, el aumento del pH también aumenta la solubilidad del salicilato lo que tiene efecto opuesto sobre la absorción. El ácido acetil salicílico se absorbe rápidamente la piel intacta sobre todo ---- cuando se aplica en lanolina, y han ocurrido envenenamiento por em-- plear esta mezcla en grandes áreas cutáneas.

Distribución; después de absorberse se distribuye rápidamente en los tejidos y de los líquidos extracelulares principalmente por procesos pasivos que dependen del pH.

Se ha encontrado en el líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, y peritoneal en la saliva y en la leche. El transporte activo que experimentan los salicilatos es llevado a cabo por un sistema de capacidad baja y saturable para salir del líquido cefalorraquídeo a través del plexo carotideo, estas substancias fácilmente cruzan la barrera placentaria y solo indicios aparecen en el sudor, bilis y heces fecales.

Una gran parte de los salicilatos en la sangre están unida a proteínas plasmáticas de esta manera casi el 85% está unida a la albúmina mientras que el resto se adhiere a las alfa y beta albúminas.

El salicilato no se acumula en los tejidos patológicos, como las efusiones articulares de la fiebre reumática aguda, no hay pues una distribución selectiva en los lugares del efecto terapéutico.

Excreción; El salicilato administrado es excretado principalmente por el riñón, del 80 al 95% de la dosis total administrada es eliminada y en ínfimas cantidades se elimina por la saliva y otras vías. La excreción del salicilato es muy variable, si la orina es alcalina hasta 85% del fármaco ingerido se elimina como salicilato libre, pero si es ácido la cantidad desciende mucho hasta el 5% aproximadamente. La velocidad de excreción durante el primer día puede reducirse hasta el 15% en la fiebre reumática así como otras patologías,

incluyendo nefritis, tuberculosis y alcoholismo. Se sabe desde hace -- tiempo que a los pacientes toleran mejor los salicilatos cuando se les dá simultáneamente bicarbonato de sodio, ya que este último disminuye la tendencia a la náusea y el vómito con frecuencia se ha distribuído -- este efecto benéfico del bicarbonato de sodio a una reducción del efecto irritante local en el aparato gastrointestinal. El bicarbonato de sodio-- aumenta la excreción urinaria de salicilato en los niños a tal grado que los niveles sanguíneos a las 4 hrs. después de su administración pue-- de ser solo la mitad de los alcanzados sin bicarbonato de sodio.

Preparaciones y dosis, vías de administración:

a).- ácido acetilsalicílico (aspirina); se presenta en tabletas, comprimidos o cápsulas de 0.3 y 0.6 grs. que es la dosis para adul-- tos, se dispone de tabletas que contienen 0.3 grs. de aspirina más una base efervescente, tabletas de aspirina de 80 mgs. para niños y suposi-- torios hasta de 0.9 grs. cápsulas de 300 mgs.

b).- salicilato de sodio; es un polvo hidrosoluble blanco de -- sabor salino y dulce se expende en tabletas de 300 a 600 mgs.

c).- salicilato de metilo; líquido incoloro amarillo o rojizo-- que tiene olor y sabor a la gauteria se emplea solo para contrairrita-- ción cutánea en pomada y linimentos.

d).- ácido salicílico; polvo cristalino blanco de sabor dulce,-- es poco soluble en agua pero muy soluble en alcohol, se reserva para-- aplicaciones locales como queratolítico en emplastos y en colodión y es

componente de pomada de ácido benzoico y ácido salicílico.

La dosis del salicilato depende de la enfermedad la ordinaria de salicilato y aspirina es de 0.3 a 1.0 grs. para adulto y puede repetirse cada 4 horas en la fiebre reumática aguda se emplean dosis mayores. Para niños la dosis es de 100 a 125 mgs/kgs. de peso al día cada 4 horas a 6 la dosis se disminuye gradualmente con intervalos semanales a 60 mgs/kgs de peso diarios se continúa solo el tiempo necesario.

La vía de administración es casi siempre oral raramente tiene ventajas la parenteral. En niños que no retienen el medicamento en el estómago se puede administrar rectal en cantidades de 2% en solución delgada de almidón o de goma de ocaña. Los salicilatos se usan más en forma de tabletas o de cápsulas se toman con un vaso completo de agua para disminuir la irritación gástrica.

Usos terapeuticos; los salicilatos tienen pocos usos locales mucho generales; no es un conocimiento preciso del mecanismo al que se debe el beneficio terapéutico.

Usos generales; se reserva en que las causas la fiebre puede ser nociva y para los pacientes que experimentan considerablemente alivio cuando bajo la fiebre, el curso de la enfermedad del paciente puede enmascarse cuando se alivian los síntomas y se reduce la fiebre con un antipirético.

Analgesia; el salicilato es útil en el alivio no específico de

algunas formas de dolor, cefalea, artritis, dismenorrea, neuralgia, para este fin se prescribe en las mismas dosis y formas que para la --- antipiresis.

El salicilato no modifica el curso del resfriado común ni de las infecciones respiratorias superiores, puede ser que el paciente se sienta mejor porque disminuye la fiebre y alivia la cefalea y dolores musculares, pero si tal mejoría sintomática mueve al paciente a deambular y ejercer sus actividades mientras dura la infección, el fármaco hace más mal que bien.

INTOXICACION POR SALICILATOS:

Se considera el abuso de este medicamento y su fácil adquisición: no se puede extrañar la gran frecuencia de reacciones tóxicas al salicilato, por fortuna la mayor parte de estos casos son leves y sin -- consecuencia; con todo, el envenenamiento con salicilatos puede causar la muerte y no conviene considerar éstas sustancias como inocuas.

TOXICIDAD.- El abuso y su fácil adquisición traen como -- consecuencia frecuente reacciones tóxicas que no nos puede extrañar es tas intoxicaciones con salicilato. La mayoría de estos casos son leves y sin consecuencia; pero no conviene tratar estas sustancias como inocuas ya que el envenenamiento por salicilato puede causar la muerte.

La insuficiencia renal y hepática y la hipoprotrombinemia u- otro trastorno hemorrágico aumentan la posibilidad de un envenenamiento

to por salicilato.

Los síntomas gastrointestinales se puede presentar como malestar epigástrico, náuseas, vómito, anorexia y con frecuencia dolor abdominal. El riesgo más importante de la intoxicación por salicilato es el desequilibrio ácido-base y de las estructuras electrolíticas del plasma, cuanto mayor es la dosis del fármaco mayor tiempo dura la intoxicación más intenso son los efectos metabólicos y la acidosis.

Las hemorragias petequiales son un rasgo llamativo que se advierte en la necropsia. La purpuratrombocitopenica es una complicación rara.

En niños pequeños, la hipoblicemia puede ser una consecuencia de la intoxicación por salicilatos y debe ser considerado en los niños signos importantes como el coma, convulsiones, colapso cardiovascular.

Los síntomas de envenenamiento por salicilatos de metilo es más frecuente en niños, los síntomas sobresalientes son excitación central, hiperpnea intensa e hiperpirexia, el olor de este fármaco se percibe fácilmente en el aliento, la orina y el vómito, el salicilato de metilo debe mantenerse siempre fuera del alcance de los niños.

El envenenamiento con ácido salicílico libre difiere por la intensa irritación que produce los síntomas gastrointestinales son más acentuados, las principales intoxicaciones con salicilato de fenilo son debidos al fenol que se libera por hidrólisis probablemente en los tejidos.

Todos los salicilatos excepto el salicilato de fenilo producen el mismo tipo de intoxicación, a la intoxicación leve con salicilato se llama salicilismo y ocurre solo cuando se administran repetidamente grandes dosis, el síndrome completo consiste en cefalea, mareos, zumbido de oídos, audición disminuida, visión obscurecida, confusión, somnolencia, sudoración, sed, hiperventilación, náuseas, vómitos y a veces diarreas, cuando la intoxicación es más intensa se caracteriza por trastornos del sistema nervioso central, erupciones cutáneas y alteraciones considerables del equilibrio ácido-base, puede ver erupción cutánea pero es rara si la administración de salicilato no a durado más de una semana.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION: el tratamiento es en base a los síntomas pero no es del todo satisfactorio, el paciente puede sucumbir a pesar de toda la ayuda que se brinde, la administración por salicilato se suspende en cuanto se sospeche de intoxicación, se le debe hospitalizar, si el envenenamiento es por salicilato de metilo pues se ha visto que en los niños aparece una hora después de que se informó a los padres de que es segura la recuperación.

Se toman muestras de sangre para determinar el salicilato del plasma y estudiar el equilibrio ácido-base y los electrolitos, la hipertermia y la deshidratación son el peligro inmediato para la vida el tratamiento inicial debe encaminarse a corregir y a mantener la función renal adecuada, la aplicación para disminuir la fiebre por medios-

físicos, cuando el paciente está en acidosis corregir el pH sanguíneo -- es indispensable considerar que la acidosis produce desplazamiento del salicilato del plasma al cerebro y a otros tejidos, la alcalosis invierte este fenómeno y también aumenta la excreción del salicilato. Debe administrarse por vía intravenosa solución de bicarbonato para combatir la acidosis y si es posible para mantener la diuresis alcalina todo intento por aminorar la hiperventilación que produce el salicilato administrado en barbitúricos o un narcótico es peligroso y puede producir rápidamente acidosis y coma. Para los fenómenos hemorrágicos a veces es menester transfundir sangre entera y vitamina K. Deberá emprenderse métodos para eliminar con rapidez el salicilato del organismo.

La hipersensibilidad a los salicilatos suele manifestarse en forma de erupciones cutáneas y fenómenos anafilácticos que ocurren con pequeñas dosis de salicilato, el hecho que alguna persona haya ingerido salicilato sin experimentar efectos indeseables no garantiza que no habra reacciones alérgicas si vuelve a ingerir el fármaco, la aspirina es el compuesto que con mayor frecuencia las produce. La hipersensibilidad al salicilato de sodio y al ácido salicílico es poco frecuente y la sensibilidad cruzada entre estos fármacos y la aspirina ocurre pocas veces.

ANTIINFLAMATORIOS

FENILBUTAZONA.- Es un congénere de la antipirina, aminopirina se introdujo en 1949 para tratar artritis reumatoide y trastornos afines, este medicamento es muy eficaz, pero su toxicidad impide el tratamiento a largo plazo.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.- Sus usos terapéuticos-- son eficaces como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, son semejantes a los salicilatos difiere mucho en sus efectos tóxicos de ambas sustancias al igual que la aminopirina.

EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS.- Este medicamento inhibe la biosíntesis del sulfato de mucopolizacáridos que depende del A T P-- en el cartílago.

EFFECTOS ANTIPIRETICOS.- La eficacia analgésica es menor que los salicilatos a causa de su toxicidad.

EFFECTOS ANALGESICOS.- La fenilbutazona no debe utilizarse como analgésico o antipiretico con fines generales.

EFFECTOS SOBRE EL AGUA Y ELECTROLITOS.- Su administración produce retención importante de sodio, floruro, disminuye el volumen urinario, la excreción de potasio no se altera por ello ocurre en algunos pacientes descompensación cardíaca y edema pulmonar, la expansión del volumen del plasma explica en parte la anemia que ocurre durante su administración.

ABSORCION Y EXCRECION.- Se absorbe por el aparato ---- gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximo en dos - horas, son excretadas lentamente por la orina.

VIAS DE ADMINISTRACION.- La fenilbutazona se presenta-- en tabletas de 100 mgs., dosis de 300 a 600 mgs. divididos en tres o - cuatro tomas, es recomendable ingerirlos con leche o con los alimen-- tos para disminuir la intolerancia gástrica. El tratamiento con ésta - droga debe cesar al aparecer una reducción en los elementos formes - de la sangre. A dosis mayores no tiene gran eficacia.

USOS TERAPEUTICOS.- Se utiliza para tratar la gota agu-- da, artritis reumatoide y trastornos afines.

TOXICIDAD.- Del 10 al 45% de los pacientes se observan - reacciones indeseables y del 10 al 15% se suspende el medicamento.

EFFECTOS INDESEABLES MAS FRECUENTES.- Nauseas ---- vómitos, malestar epigástrico, erupción, diarrea, fiebre, vértigo, in-- somnio, euforia, nerviosismo, hematuria, visión borrosa, retención de-- agua, y electrolitos, edema, irritación en la garganta.

FORMAS MAS GRAVES.- Como intoxicación, úlcera péptica-- con hemorragia o perforación, reacciones de hipersensibilidad, postra-- ción marcada y leucopenia grave, los cambios sanguíneos son los más-- serios como, la agranulocitosis que puede aparecer a cualquier tiempo-- después de haber iniciado la administración de la droga. Está discri-- cia sanguínea puede tener un principio rápido y no parece estar asocia--

Su toxicidad es igual a la fenilbutazona.

DOSIS Y PRESENTACION.- se expende en tabletas de 100 - mgs. dosis de 300 a 400 mgs. divididos en tres o cuatro tomas en - 24 hrs. se deben ingerir con los alimentos para disminuir la irrita--- ción gástrica.

INDOMETACINA.

Es un producto con propiedades antiinflamatorias su toxicidad suele limitar su empleo.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.- Tiene propiedades antiinflamatorias y antipiréticas, el antagonismo entre la indometacina-- y la aspirina a motivado la hipótesis que pudiera ocurrir antagonismo semejante durante el tratamiento.

USOS TERAPEUTICOS.- Es eficaz en la artritis y en la gota aguda aunque la indometacina es más potente que la aspirina, aunque los efectos no son mejores que los salicilatos. Las propiedades analgésicas es diferente de su efecto antiinflamatorio, la dosis adecuada-- se a tolerado, sin embargo, por su potencia, la toxicidad de este medicamento no se tolera como analgésico ni antipirético en general, sin - embargo es útil como antipirético en la enfermedad de HODGKIN si la fiebre no a cedido con otros fármacos.

ABSORCION Y DISTRIBUCION.- Se absorbe rápido y casi--- completamente por el aparato gastrointestinal después de su ingestión -

alcanza su concentración plasmática máxima en tres horas en ayunas, y más tardía cuando su ingestión es después de los alimentos.

PREPARADOS Y DOSIS.- Su presentación en cápsulas para su uso oral de 25 a 50 mgs. dosis de 25 mgs. dos veces al día puede incrementarse 25 mgs. más semanales hasta llegar a los 150 mgs. este fármaco debe prepararse en tomas que se ingieran con leche para evitar molestias gástricas.

TOXICIDAD.- Puede producir trastornos gastrointestinales, - anorexia, náuseas, dolor abdominal, úlcera péptica, diarreas, las lesiones hepáticas son raras, en el sistema nervioso central es frecuente cefalea frontal, vértigo, atolondramiento confusión mental.

No se debe administrar en mujeres embarazadas ni en niños y en personas que trabajan con máquinas, ni pacientes con trastornos - psiquiátricos.

CONCLUSIONES.

Al elaborar y revisar el presente trabajo, respecto a la administración de drogas (fármacos o medicamentos), encontramos que existe una gama diversa y variada para realizar los tratamientos, pero que desgraciadamente en la diversidad y facilidad del mercado hacia las drogas, es sumamente accesible, razón por la cual el médico y el cirujano Dentista, se encuentran ante un problema de automedicación sumamente delicado, ya que hasta hoy no ha sido posible su control, existiendo un aumento considerable en este punto, que es de primordial importancia, ya que después de la automedicación, podemos hablar de sus inconveniencias como son una sobre-dosis, intolerancia, idiosincracia, hipersensibilidad, dependencia, hábito o adicción, por mencionar algunas y, que las personas desconocen, que sin considerar lo antes-mencionado, menosprecian las indicaciones del profesional.

Por lo cual nos avocamos y a exortar, a los integrantes del área médica, para que seamos más celosos de nuestra responsabilidad, procurando auxiliarlos en la vigilancia y prestancia de la administración medicamentosa (farmacológica).

BIBLIOGRAFIA

- 1).- Aida Montes Ortega; Facultad Nacional de Odontología; Apuntes sobre la Farmacología, Octubre de 1981.
 - a).- Antimicrobianos; Penicilinas, Ampicilinas, Cefalosporinas, Eritromicinas, Sulfamídicos.
 - b).- Analgésicos y Antipiréticos.
 - c).- Antinflamatorios.
- 2).- Abraham, E.P., and Chain, E. An Enzyme From Bacteria Able to Destroy Penicillin. *Nature*, Lond, 1940, 146, 837.
- 3).- Alexander, W. D., and Smith, G. Disadvantageous Circulatory Effects of Salicylate in Rheumatic Fever *Lancet*, 1962, I, 768-771.
- 4).- Barber, M., y P. Waterworth: Antibacterial Activity of the Penicillins. *Brit. M.J.*, I: 1159-1162, 1962.
- 5).- Barbour, H.G.: Antipyretics. III. Acetylsalicylic Acid and Heat Regulation in Fever Cases. *Arch. Int. med.*, 24: 624-632, --- 1919.
- 6).- Batterman, R.C., and Grossman, A.J. Effectiveness of Salicylamide as an Analgesic and Antirheumatic Agent *J. Am. med. Ass.*, 1955, 159, 1619-1622.
- 7).- Beaty, H. N., and Petersdorf, R.G. Iatrogenic Factors in In-

- fectious Disease. *Ann. intern. med.*, 1968, 65, 641-656.
- 8).- Bell, P.H., and Roblin, R.O., Jr. *Studies in Chemotherapy. - VII. A Theory of the Relation of Structure to Activity of Sulfanilamide Type Compounds.* *J. Am. Chem.* 1942, 64, 2905-2917.
- 9).- Berger, A.J., Eisen: Feasibility of Skin Testing for Penicillins-Sensibility: A Study of 1000 cases. *J.A.M.a.* 1955, 159: 191-193.
- 10).- Bhargava, K.P., Chandra, O.M.; and Verma, D.R. The Mechanism of the Emetic Action of Sodium Salicylate. *Br. J. Pharmac Chemother.*, 1963, 21, 45-50.
- 11).- Blake, F.G., Craige, B., Jr; and Tierney, N.A, Clinical Experiences with Penicillim. *Trans. Ass. Am. Phyens*, 1944, 58, --67-74.
- 12).- Brumfitt, W.; A. Percival, y M.J. Carter: Treatment of Urinary Tract Infection with Ampicillim: Clinical Trial. *Lancet*, 1962, I, 130-133.
- 13).- Bushby, S.R.M., and Hitchings, G.H. Trimethoprim, a Sulphonamide Potentiator. *Br. J. pharmac. chemother.*, 1968, 33, --72-90.
- 14).- Carlos E. Biro; *Terapéutica Antibacteriana*, Editorial Diógenes, S. A. México; Séptima Edición, 1980.

a). - Antimicrobianos; Penicilinas, Ampicilinas, 7-27, Sulfamidi-
cos 28-29.

- 15). - Chang, T.W., and Weinstein, L. Isolation, Characterization -
and Distribución of Cefalosporinase. In, Actimicrobial Agents-
and Chemotherapy, 1963, American Society for Microbiology, -
Ann Arbor, mich., 1964, pp. 278-282.
- 16). - Chew, W.H., Kaplan, K.; and Weinstein L. Studies of Sulfame-
thoxydiazine. I. Absorption and Excretion Clin. pharmac. ther.,
1965, 6, 307-315.
- 17). - Daikos, G., and Weinstein, L. Streptococcal Bacteriostatic Anti-
body in Patients Treated with Penicillin Proc. Soc. Exp. Biol. -
Med. 1951, 78, 160-163.
- 18). - Davison, C.; B.W. Smith, y P.K. Smith: Effects of Buffered and
Unbuffered Acetylsalicylic Acid Upon the Gastric Acidity of Nor-
mal Human Subjects. J. pharmac. Soc. 1962; 51; 759-763.
- 19). - Dowling, H.F. In, Theory and Use of Antibiotic Combinations -
Postgrad. Med., 1957, 22, 428.
- 20). - Eichenhoiz, A.; Mullhausen, R.O.; and Redleaf, P.S. Nature of
acid-base Disturbances insalicylate intoxication, metabolism, --
1963, 12, 164-175.

- 21). - Evans, G.; Packham, Marian A.; Nishizawa, E.E.; Mustard, J.F.; and Murphy, E.A. The effect of Acetylsalicylic acid on platelet function. *J. Exp. med.*; 1968, 128, 877-894.
- 22). - Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Veracruz, --
apuntes sobre farmacología, Octubre de 1980.
- a). - Antimicrobianos, penicilinas, ampicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, sulfamídicos.
- b). - Analgésicos y antipiréticos.
- c). - Antiinflamatorios.
- 23). - Fleming, P.C.; Goldener, M. and Gloss, D.G. observations on the nature, distribution and significance of cephalosporinase. *Lancet*, 1963; I, 1399-1401.
- 24). - Graham, J.D.P.; y W.A. Parker: The toxic manifestations of sodium salicylate therapy. *Quart. J. med.*; 1948, 17; 153-163.
- 25). - Jawetz, E.; and Gunnison, J.B. Studies on antibiotic synergism and antagonism: The scheme of combined antimicrobial activity. *Antibiotics Chemother.*; 1952, 2, 243-248.
- 26). - Krakoff, I. H. Clinical Pharmacology of drugs which influence uric acid production and excretion. *Clin. pharmac. ther.*; 1967, 8, 124-138.
- 27). - Lepper, M.H. resistance to antibiotic combinations; laboratory and clinical studies. *Postgrad. Med.* 1957, 22, 425-426.

- 28). - Louis, S. Woodman; Alfred Gilman, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Editorial Interamericana; 4a. Edición, 1970.
- a). - Antimicrobianos, página 956-975.
 - b). - Penicilinas, Pág. 999-1030
 - c). - Ampicilinas pág. 1022 a la 1024.
 - d). - Cefalosporinas, Pág. 1060-1064.
 - e). - Eritromicinas, pág. 1058-1060.
 - f). - Analgésicos y antipiréticos, pág. 256-283.
 - g). - Sulfamídicos, pág. 976-998.
- 29). - Macpherson, C.R.; M. D. Milne, y B, M, Evans; The excretion of salicylate. Brit, J. Pharmacol; 1955, 10, 484-489.
- 30). - Manual de antiinfecciosos médicos moderno 1980, 19, 90 y 91.
- 31). - Mcdermott, W.; Bunn, P. A., benoit, Marfa; Dubois Rebeckah; and Reynold, Mildred E. The absorption, excretion, and destruction of orally administered penicillin J. Clin. Invest.; 1946, 25, 190-210.
- 32). - Sabath, L. D.; Gerstein , Deborah A.; Loder; P. B. and finland M. excretion of erythromycin and its enhanced activity clin. - med.; 1968, 72, 916-923.
- 33). - Smith D.O.; Osick, P. Erythromycin in the treatment of acute--gonococcal urethritis in males. Curr ther, Res.; 1969, 11, 1-4.

- 34).- Tenney, S.M.; and Miller, R.M. The respiratory and circulatory actions of salicylate. Am. J. med; 1955, 19, 498-508.
- 35).- Tidwell, R.A.; and Lewis. D. Erythromycin prophylaxis: a four year study antibiotic med, Clin. ther; 1959. 6. 395-400.
- 36).- Victor, A. Drill: Farmacología médica; Editorial Fournier, S.A.; 1a. Edición español (3a. edición en Inglés). 1969.
- a).- Antimicrobianos, págs. 1450-1468.
 - b).- Penicilinas, pág. 1454-1458.
 - c).- Ampicilinas, 1458-1462.
 - d).- Cefalosporinas, pág. 1462-1463.
 - e).- Eritromicinas, pág. 1463-1464.
 - f).- Analgésicos y antipiréticos, pág. 314-335.
(salicilatos).