47
2 ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN ODONTOLOGIA EN PRESENCIA DE HIPERSENSIBILIDAD A PENICILINA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE.

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N :

BRENDA NELLY BERMUDEZ CONTRERAS

ANDRES RICARDO ALVAREZ FONSECA

ASESOR:

C.D. FRANCISCO JAVIER SHIRAISHI RIVERA

CIUDAD UNIVERSITARIA. JUNIO DE 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

A nuestro asesor, el Dr. Javier Shiraishi, con agradecimiento por habernos ayudado en la realización de nuestro proyecto.

Gracias a todos los Doctores del Seminario de Titulación de Farmacología: Dr. Fernando Guerrero, Dr. Fernando Sánchez, Dr. Ernesto García, Dr. Jesús Díaz de León y reiteradamente al Dr. Javier Shiraishi. Porque gracias a todos ellos reafirmamos conocimientos, aclaramos dudas y logramos nuestro objetivo final de la primera etapa, la licenciatura.

A mamá con todo mi amor
por haber sido mi amiga y mi apoyo
Este logro es tuyo también.

BN

A papá con cariño y agradecimiento
por haberme apoyado y
haberme enseñando a ser independiente

BN

A ti Lizbeth

Por ser la hermana más linda

con todo mi amor.

BN

A ti Andrés
por ser para mí
todo lo que la palabra amor encierra.

BN

A mi madre con amor
porque gracias a ella he podido lograr mis objetivos.
Gracias por su apoyo y comprensión incondicional
que siempre he tenido.

AR

A ti Brenda con todo mi amor
porque has sido la persona que ha estado conmigo en todo momento y de quien he recibido todo el apoyo y la comprensión para que este logro se haya dado satisfactoriamente.
Gracias mi amor

AR

Gracias a toda nuestra familia, a nuestros amigos y a quienes confiaron en nosotros.

BN y AR

INDICE

INTRODUCCION	Pag.1
ALERGIA A LA PENICILINA	2
ERITROMICINA	5
Farmacología	5
Farmacocinética	6
Efectos indeseables	9
Precauciones	10
Uso odontológico	11
CLINDAMICINA	13
Farmacología	13
Farmacocinética	15
Efectos indeseables	17
Precauciones	19
Uso odontológico	19

SULFONAMIDAS 21
Trimetoprima-Sulfametoxazol 23
Farmacología 23
Farmacocinética 24
Efectos Indeseables 26
Precauciones 27
Uso odontológico 28

TETRACICLINAS 29
Farmacología 30
Farmacocinética 30
Efectos tóxicos 34
Cambio de Coloración de los Dientes 36
Uso odontológico 40

CONCLUSIONES 41

BIBLIOGRAFIA 43

INTRODUCCION

Este trabajo tiene por objeto ayudar al Odontólogo en la selección de antimicrobianos, que pueden utilizarse reemplazando a la penicilina cuando hay reacciones de hipersensibilidad a ella.

Para esto, durante su desarrollo tocaremos los puntos más importantes de cada antibiótico; como son: definición y antecedentes, los cuales nos ayudaran a comprender sobre su origen. Su farmacodinamia, es decir sus características químicas, su espectro y su mecanismo de acción. Su farmacocinética, aquí explicaremos claramente su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Sus efectos secundarios y colaterales, ya que estos pueden ser deseables o indeseables, y que son básicos conocer, ya que de estos depende, en gran parte, nuestro éxito en el manejo de la terapéutica odontológica.

Al final de cada capitulo se da el uso odontológico del antibiótico del cual se está hablando, y se explica el por qué es una buena opción como sustituto de la penicilina, cuando ésta no puede utilizarse en algún paciente.

Esperamos que el desarrollo de este trabajo sea oportuno para el esclarecimiento de algunas dudas y que podamos cumplir con nuestras expectativas.

ALERGIA A LA PENICILINA

En 1928, mientras estudiaba las variantes de estafilococos en el laboratorio del St. Mary's Hospital en Londres, Alexander FLeming observó que un hongo contaminante de sus cultivos producía zonas de lisis bacteriana en los mismos; además, el caldo en el que se cultivaba el hongo tenía una acción inhibitoria notable para muchos microorganismos. Dado a que el hongo pertenencía al género Penicillun, Fleming llamó penicilina a la sustancia antibacteriana.

Una década después, la penicilina se desarrolló como un agente terapéutico sistémico por la investigación concertada de un grupo de científicos en la Universidad de Oxford, encabezados por Florey, Chain y Abraham.

Las penicillnas tienen actividad antibacteriana contra la mayor parte de los microorganismos grampositivos , algunos gramnegativos y anaerobios. Es el antibiótico más popular y de más extendido uso pero tiene dos inconvenientes:

1.- Aunque es muy poco tóxica sensibiliza y provoca importantes transtornos alérgicos e incluso choque anafiláctico.

2.- Favorece el desarrollo y crecimiento de cepas resistentes como el estafilococo (mi-

crococcus Pyogenes) y hongos (cándida Albicans) .

Gaffney (Minnesota 1964) encontró que de 401 pacientes dentales el 6.9 % eran alérgicos para algún fármaco y de ellos para la penicilina lo eran el 60 %, lo que indicó que el 4% de todos los pacientes fueron alérgicos a la penicilina y, por lo tanto, hay que ser muy prudentes con esta medicación. (3)

El tipo más común es la hipersensibilidad tardía (fiebre, eritema, urticaria, exantema, artritis), que rara vez causa mortalidad o morbilidad importantes.

Si se ha presentado una reacción de hipersensibilidad en un paciente a una penicilina, deben evitarse todas las otras penicilinas y además las cefalosporinas, pués aunque no se ha demostrado categóricamente la hipersensibilidad cruzada entre éstas y las cefalosporinas, la mayoría de los investigadores están de acuerdo que puede existir. (4)

Las reacciones más graves son el choque anafiláctico y el edema angioneurótico. La anafilaxia aguda se manifiesta (entre otros signos y síntomas) por laringoespasmo, broncoespasmo y colapso vascular. El edema angioneurótico es otra manifestación alérgica temible porque afecta la laringe y las vías aéreas superiores. Las reacciones alérgicas pueden presentarse en el transcurso de segundos, minutos u horas después de haber administrado el antibiótico. Las reacciones graves a

la penicilina en muchos casos se pueden prevenir, si realizamos una historia clínica cuidadosa y adecuada de sensibilidad a la penicilina, a algún otro medicamento, a alimentos o a situaciones ambientales; en la mayoría de los pacientes es posible obtener estos datos o antecedentes con facilidad. (1)

Aquí cabe mencionar que la penicilina en sí no es tóxica, sino que los productos de su metabolización (metabolitos) son los que producen las reacciones de hipersensibilidad a ella. Debido a esta razón durante el desarrollo de este trabajo se irán presentando algunos antimicrobianos que pueden ser utilizados como sustitutos en presencia de hipersensibilidad a la penicilina.

Resumiendo, a pesar de que las penicilinas se consideran antibióticos atóxicos, bactericidas, de fácil manejo y muy versátiles; no siempre es posible administrarlas, ya que desgraciadamente hay personas que presentan reacciones de hipersensibilidad a ésta.

ERITROMICINA

La eritromicina es un antibiótico del grupo denominado macrólidos, relacionado por un núcleo común, una lactona macrocíclica.

Es un antibiótico efectivo por vía oral, descubierto en 1952 por McGuire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa de streptomyces Erythreus, cultivado originalmente de una muestra de tierra recolectada en el Archipiélago Filipino . Estos investigadores también realizaron las observaciones iniciales in vitro, determinaron el rango de toxicidad y demostraron la efectividad del fármaco en infecciones experimentales y naturales producidas por cocos grampositivos. (5)

Farmacología

La eritromicina se ha producido en forma cristalina . Es poco soluble en agua pero bastante en solventes orgánicos. Es blanca o amarilla blancuzca, ligeramente higroscópica y prácticamente inodora. Se obtiene en forma de base libre, como ésteres etilcarbonato o etilsuccinato, o como sales de estearato, lactobianato o glucoheptonato. Se sabe que las soluciones acuosas de las sales son estables durante tres semanas a 4 grados centígrados y

alrededor de tres días a 37 grados centígrados. Las soluciones acuosas de las sales lactobianato y glucoheptonato y el éster etilsuccinato en propilenglicol son adecuados para uso parenteral. (5)

Las acciones e indicaciones de la eritromicina y sus sales son las mismas que para la penicilina. Clínicamente son efectivas contra algunas infecciones provocadas por bacterias grampositivas, incluyendo estreptococos betahemolíticos, neumococos y estafilococos. La resistencia bacteriana a la eritromicina se desarrolla rápidamente en la transferencia repetida in vitro. También pueden aparecer cepas resistentes con relativa rapidez en pacientes que reciben la droga durante tiempo prolongado. En algunos hospitales están apareciendo cantidades significativas de cepas resistentes a la eritromicina que constituyen un factor limitante en el uso exitoso de esta droga. No se conoce resistencia cruzada con la penicilina. (1)

Farmacocinética

La eritromicina base se absorbe en forma incompleta pero adecuada en la región alta del intestino delgado; es inactivada por el jugo gástrico, por lo que se administra en comprimidos protegidos o cápsulas que contienen partículas con cubierta entérica que se disuelven en el

duodeno. la presencia de alimento en el estómago demora su absorción final. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de 0,3 a 0,5 mcg/ml 4 horas después de la administración oral de 250 mg de base y de 0,3 a 1,9 mcg/ml después de una dosis única de 500 m g. Se han preparado varios ésteres de eritromicina con la intención de mejorar la estabilidad y facilitar la absorción, sin embargo, las concentraciones plasmáticas de eritromicina son poco diferentes si se administra estearato por vía oral, disminuyendo su biodisponibilidad cuando se toma con alimento. El estolato de eritromicina es menos susceptible al ácido que el compuesto original; se absorbe mejor que otras formas del fármaco y no es alterado de forma apreciable por el alimento. Una sola dosis oral de 250 mg de estolato produce concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 1,5 mcg/ml después de dos horas; alcanzándose 4 mcg/ml con una de 500 mg. Estos valores máximos incluyen al éster y la base libre, siendo la última del 20 al 35% del total. Por consiguiente la concentración plasmática real de eritromicina base puede ser similar con los tres preparados.

La actividad antibacteriana real del éster estolato de eritromicina es difícil de medir, pués sólo la base libre se une a los ribosomas bacterianos. No obstante, las cepas de staphylococcus Aureus son más susceptibles al éster

estolato que a la base si las bacterias se exponen durante periódos cortos (10 minutos). Esto sugiere que el estolato penetra en la célula bacteriana con mayor rapidez, siendo hidrolizado por las enzimas bacterianas al componente activo. Estas estereasas se han aislado de varias especies bacterianas.

El etilsuccinato de eritromicina es otro éster que se absorbe en forma adecuada después de su administración oral, en particular en ayunas. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 1,5 mcg/ml (0,5 mcg/ml de base) 1 a 2 horas después de la administración de una dosis de 500 mg.

La administración intravenosa permite la obtención de concentraciones elevadas de eritromicina. Los valores se aproximan a 10 mcg/ml 1 hora después de la inyección intravenosa de 500 a 1,000 mg de lactobionato o gluceptato de eritromicina.

Solo del 2 a 5% de la eritromicina administrada por vía oral se excreta en forma activa por la orina y del 12 al 15% de la infundida por vía intravenosa. El antibiótico se concentra en el hígado y se excreta en forma activa en la bilis, que puede contener hasta 250 mcg/ml cuando las concentraciones plasmáticas son muy altas. Algo del fármaco puede inactivarse por desmetilación hepática. La vida media plasmática de la eritromicina es de alrededor

de 1,6 horas. Aunque algunos informes sugieren una vida media más prolongada en los pacientes con anuria. No se produce una eliminación significativa mediante diálisis peritoneal y hemodiálisis.

La eritromicina se difunde con facilidad en los líquidos intercelulares, pudiendo lograrse actividad antibacteriana en todos los sitios, excepto cerebro y el líquido cefalorraquídeo. El fármaco penetra en el líquido prostático en concentraciones que se aproximan al 40% de las plasmáticas. El grado de unión de la eritromicina a las proteínas plasmáticas varia entre las diferentes formas del agente, pero es probable que exceda el 70% en todos los casos. Atraviesa la barrera placentaria y las concentraciones en el plasma fetal son de alrededor del 5 al 20 % de las que se encuentran en la circulación materna. (5).

Efectos indeseables

Sólo rara vez la eritromicina produce efectos indeseables graves. Entre las reacciones alérgicas observadas se encuentran fiebre, eosinofilia y reacciones cutáneas, que pueden producirse solas o en combinación; desaparecen poco después de la suspensión del tratamiento. La hepatitis colestásica es el efecto colateral más llamativo que se presenta con el uso del estolato, la

enfermedad comienza con naúsea, vómito y dolor abdominal. Estos síntomas son seguidos después por ictericia, que puede estar acompañada por fiebre, leucocitosis, eosinofilia y actividad elevada de las transaminasas plasmáticas. Todas las manifestaciones suelen desaparecer pocos días después de la suspensión del tratamiento y rara vez se prolongan.

Es muy frecuente que la administración oral de eritromicina , en especial en grandes dosis, se acompañe de malestar epigástrico, que puede ser muy intenso, en ocasiones, la vía intravenosa puede producir síntomas similares. Los dolores abdominales, las naúseas, los vómitos y la diarrea se relacionan con la dosis y son más frecuentes en niños y en adultos jóvenes. A menudo se produce tromboflebitis con la infusión intravenosa de dosis de 1 g, aún disuelto en un gran volumen; esto puede minimizarse disminuyendo la frecuencia de la infusión.

El compromiso auditivo transitorio es una complicación potencial del tratamiento con eritromicina que se ha observado después de la administración intravenosa de grandes dosis de gluceptato o lactobionato (4 g diarios) o de la ingestión de dosis grandes de estolato. Se observó estenosis pilórica hipertrófica en cinco lactantes durante el empleo de estolato de eritromicina. Se ha informado que la eritromicina potencia los efectos de carbamazepina,

corticoesteroides, ciclosporina, digoxina y warfarina, tal vez interfiriendo con su metabolismo mediado por el citocromo P450. Además pueden producirse concentraciones altas y potencialmente tóxicas de teofilina cuando se administra eritromicina en forma concomitante. (5)

Precauciones

El embarazo no constituye contraindicación para el uso de la eritromicina, sin embargo como sucede con todos los medicamentos debe evitarse hasta lo posible su empleo, particularmente en el primer trimestre. No se recomienda el uso de la eritromicina durante la lactancia. (4)

Uso Odontológico

Este antibiótico se asemeja mucho a la penicilina en su espectro de actividad antibacteriana, y por lo tanto su uso clínico esta indicado en el tratamiento de infecciones por estafilococos u otros microorganismos grampositivos resistentes a la penicilina que son sensibles a la eritromicina. También es útil para el tratamiento de infecciones por neumococos y estreptococos beta-hemolíticos sensibles a la penicilina en individuos con alergia a este último antibiótico. (3)

Otras cualidades de la eritromicina que son

apreciadas por el Cirujano Dentista son: su baja toxicidad, la circunstancia de que se administra por vía oral (que es la más cómoda para el paciente odontológico) y la diversidad de presentaciones comerciales que se encuentran en el mercado.

CLINDAMICINA

La clindamicina es un congénere de la lincomicina. Es un derivado del aminoácido ácido trans-L-4-n-propilgrínico, unido a un derivado de una octosa que contiene azufre. (3)

La lincomicina es elaborada por un actinomiceto, el streptomyces Lincolnensis, denominado así porque fue aislado en la tierra recolectada cerca de Lincoln, Nebraska; fue el primer antibiótico lincosamídico utilizado en clínica. La clindamicina, el 7-desoxi, 7-cloro derivado de la lincomicina, es más efectivo y produce menos efectos indeseables. De este modo, hay pocas razones validas para usar lincomicina. Es de fórmula química parecida a la lincomicina. Ernest y colaboradores observaron que la clindamicina fue el antibiótico más efectivo contra los anaerobios obligados obtenidos de conductos radiculares infectados. (2)

Dryden y colaboradores investigaron siete antibióticos con varias cepas de microorganismos diversos, y la clindamicina después de la eritromicina, fue el antibiótico más activo. (3)

Farmacología

La sal clorhidrato de clindamicina se presenta como un sólido blanco cristalino soluble en agua a temperatura

ambiente en concentraciones de hasta 100 mg/ml a pH 6. Es insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos. La clindamicina es estable a temperatura ambiente (25 grados centígrados) durante por lo menos 24 meses. (2)

La lincomicina y la clindamicina se unen en forma exclusiva a la subunidad 50s de los ribosomas bacterianos y suprimen la síntesis proteíca. Según la sensibilidad del microorganismo y de la concentración de la droga, puede ser bactericida o bacteriostática. La clindamicina puede ser un antibiótico más potente que la lincomicina. (1)

En general, la clindamicina tiene actividad in vitro semejante a la eritromicina contra los neumococos, streptococcus Pyogenes y estreptococos Viridians. Casi todas estas cepas bacterianas son inhibidas por concentraciones de 0.04 mcg/ml. aunque se encontraron microorganismos resistentes. También es activa contra muchas cepas de staphilococcus Aureus, pero no contra las resistentes a la meticilina. A menudo también son resistentes a la eritromicina las cepas que son resistentes a la clindamicina. En algunos hospitales se ha encontrado tal resistencia en un 20% de las cepas. La clindamicina es inactiva contra los enterococos y contra neumococcus Meningitidis en las concentraciones que pueden alcanzarse clínicamente.

La clindamicina es mas activa que la eritromicina

contra muchas bacterias anaerobias, en especial B. Fragilis. Cepas de actinomyces Israelii y de nocardia Asteroides son sensibles. En esencia, son resistentes todos los bacilos aerobios gramnegativos, como lo es el mycoplasma Pneumoniae. Se han inhibido cepas de toxoplama Gondii con este fármaco en infecciones experimentales.

La clindamicina tiene alguna actividad contra cepas de plasmodium Falciparum y plasmodium Vivax sensibles y resistentes a la cloroquina, pero se ha observado un porcentaje de curación de sólo un 50% de los pacientes en un estudio (Hall y colaboradores, 1975/ Seaberg y colaboradores, 1984). (5)

Farmacocinética

La clindamicina se absorbe casi por completo después de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 3 mcg/ml dentro de la hora posterior a la ingestión de 150 mg. La presencia de alimento en el estómago no reduce la absorción en forma significativa. La vida media del antibiótico es de alrededor de 2,7 horas, por lo que puede esperarse una acumulación modesta si se administra con intervalos de 6 horas.

El palmitato de clindamicina, un preparado oral para

uso pediátrico, es una prodroga inactiva, pero se produce una rápida hidrólisis del éster in vivo. Su porcentaje y grado de absorción son semejantes a los de la clindamicina. En los niños se obtienen concentraciones plasmáticas de 2 a 4 mcg/ml después de la administración oral de varias dosis de 8 a 16 mg/kg cada 6 horas.

El éster fosfato de clindamicina también se hidroliza con rapidez in vivo, cuando se administra por vía parenteral, formándose el compuesto original activo. La inyección intramuscular alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 3 horas en los adultos y 1 hora después en los niños.

Estos valores se aproximan a 6 mcg/ml luego de una dosis de 300 mg y a 9 mcg/ml después de una dosis de 600 mg en los adultos.

Aunque la clindamicina se distribuye en forma amplia en muchos líquidos y tejidos, incluyendo hueso, no se obtienen concentraciones significativas en el líquido cefalorraquídeo, aunque haya inflamación de las meninges. El fármaco cruza con facilidad la barrera placentaria. El 90% o más de la clindamicina se une a las proteínas plasmáticas. La clindamicina se acumula en los leucocitos polimorfonucleares y en los macrófagos alveolares; se desconoce la importancia clínica de este fenómeno. También se concentra en los abscesos producidos en los

animales de experimentación.

Sólo aproximadamente el 10% de la clindamicina se excreta sin cambios por la orina, encontrándose pequeñas cantidades en las heces. No obstante, la actividad antimicrobiana persiste sobre las heces producidas durante 5 días o más después de la suspensión del tratamiento parenteral con clindamicina; el crecimiento de microorganismos sensibles en el contenido colónico permanece suprimido hasta por dos semanas. Gran parte del fármaco se inactiva transformándose en N-demetilclindamicina y sulfóxido de clindamicina, que se excretan por la orina y la bilis. Puede producir acumulación de clindamicina en los pacientes con insuficiencia hepática grave, a menos que se ajuste la dosificación. (5)

Efectos Indeseables

La incidencia confirmada de diarrea asociada con la administración de clindamicina oscila entre un 2 y un 20%; el promedio parece ser de alrededor del 8%. Varios pacientes desarrollaron colitis pseudomembranosa caracterizada por diarrea, dolor abdominal, fiebre y en las deposiciones mucus y sangre. El examen proctoscópico revela placas blanco amarillentas sobre la mucosa del colon. Este síndrome puede ser letal. Esta causado por una toxina secretada por las cepas de clostridium Difficile. Esta

enfermedad, ahora denominada colitis asociada con antibióticos o colitis por clostridium Difficile puede ser causada por la mayoría de los antibióticos pero al comienzo fue asociada con la clindamicina. La enfermedad puede comenzar durante el tratamiento o puede presentarse varias semanas después de la suspensión del antibiótico agresor.

La toxina puede detectarse en las heces de casi todos los pacientes mediante un ensayo de citotoxicidad. El fármaco debe suspenderse de inmediato si produce diarrea o colitis significativa durante el tratamiento.

Los agentes que inhiben la peristalsis, como los opiáceos, pueden prolongar y agravar la condición. Aunque la incidencia de este problema se desconoce, esta claro que deben considerarse con mucho cuidado las indicaciones para la clindamicina antes de prescribirla.

Se producen erupciones cutáneas en cerca del 10% de los pacientes tratados con clindamicina. Otras reacciones que son infrecuentes incluyen eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens-Johnson), aumento reversible de la espartato aminotransferasa y alaninoaminotranferasa, granulocitopenia, trombocitopenia y reacciones anafilácticas. Puede presentarse tromboflebitis local después de la administración intravenosa. La clindamicina puede inhibir la transmisión neuromuscular,

pudiendo potenciar el efecto de un agente bloqueante neuromuscular administrado en forma simultánea. (5)

Precauciones

La inocuidad de la clindamicina para ser usada en recién nacidos y durante el embarazo, no ha sido establecida. Aunque no existe evidencia actual de que la clindamicina tenga un efecto adverso sobre el desarrollo dentario, debe esperarse a tener mayor experiencia clínica para poder formular una respuesta definitiva. (2)

No deberá utilizarse junto con la eritromicina, ni en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la lincomicina. (4)

Uso Odontológico

La clindamicina es útil en odontología para infecciones provocadas por microorganismos susceptibles que son resistentes a otros antibióticos. En pacientes hipersensibles a la penicilina puede pensarse en la clindamicina como una alternativa. La selección se determina mejor con pruebas de sensibilidad bacteriana. Cuando se emplea en forma profiláctica para procedimientos bucales, la clindamicina ha demostrada ser tan efectiva como la penicilina G en la prevención de la bacteremia postoperatoria. Sin embargo el uso profiláctico

de la clindamicina está indicado solamente en aquellos pacientes hipersensibles a la penicilina. Y en los casos en que la eritromicina no se considere como alternativa. (2)

SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas son agentes antimicrobianos que fueron los primeros quimioterápicos efectivos por vía sistémica para la prevención y curación de las infecciones bacterianas sistémicas en el hombre.

En 1932, las investigaciones en la I.G. Farben industrie produjeron una patente alemana para Klarer y Mietzsch que cubría el prontosil y varias otras azoanilinas que contienen un grupo sulfonamida. Domagk, director investigador del I.G. Farben, que trabajaba con Klare y Mietzsch, sabía que las azoanilinas sintéticas habían sido estudiadas por su acción contra los estreptococos, lo cual lo impulso a probar los nuevos compuestos. Pronto observó que el prontosil podía proteger a los ratones con infecciones estreptocóccicas (Domagk 1935). A Domagk le corresponde el crédito del descubrimiento del valor quimioterápico del prontosil, motivo que le valió el premio Nobel de medicina en 1938. En 1933, el primer estudio de un caso clínico fue informado por Foerster, quien dió prontosil a un lactante de diez meses de edad con septicemia estafilocóccica y obtuvo una curación notable. No obstante, a estos avances trascendentales de la quimioterapia, no se les prestó gran atención, sino hasta que se despertó el interés de los investigadores ingleses.

Colebook y Kenny (1936) y también Buttle y colaboradores. (1936) quienes informaron sus resultados clínicos favorables con prontosil y su metabolito activo, sulfanilamida, en la sepsis puerperal y en las infecciones meningocóccicas. Estos dos informes abrieron a la profesión medica el nuevo campo de la quimioterapia antibacteriana y pronto se editaron artículos sobre resultados experimentales y clínicos en gran profusión.

La considerable importancia médica y para la salud pública de su descubrimiento y su amplia utilización posterior se reflejaron con rapidez en la declinación brusca de las cifras de morbilidad y mortalidad de las infecciones tratables. El advenimiento posterior de la penicilina y de otros antibióticos , disminuyó la utilidad de las sulfonamidas, ocupando en la actualidad un lugar relativamente pequeño en el arsenal terapéutico del médico.

No obstante, la introducción de la combinación trimetoprima-sulfametoxazol en la mitad de la década de los 1970 produjo un repunte en el uso de las sulfonamidas para el tratamiento de infecciones microbianas específicas. (5)

Es debido a este razonamiento y a su uso odontológico que a continuación nos enfocaremos a hablar de esta asociación medicamentosa como representativo de

este grupo de antimicrobianos.

TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL

La trimetoprima es una 2,4-diaminopirimidina y el sulfametoxazol es un congénere cercano del sulfisoxazol, que es una sulfonamida de absorción y excreción rápida.

Farmacología

El sulfametoxazol actúa sinérgicamente con el trimetoprim. La estructura del trimetoprim inhibe la reductasa de dehidrofolato de la bacteria, que es el paso enzimático del metabolismo del ácido fólico bacteriano que sigue al paso que es inhibido por las sulfonamidas (incorporación del PABA en el ácido fólico).

Como ambos fármacos bloquean la misma vía metabólica en diferentes sitios, su combinación actúa sinérgicamente contra un amplio espectro de microorganismos. Los mamíferos no sintetizan ácido fólico, de manera que no se afecta en forma importante la síntesis de purinas en el ser humano.

Son sensibles la mayoría de los cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, excepto P. aeruginosa y Bacteroides. Se ha informado que también existe sinergismo entre el sulfametoxazol y las polimixinas y

aminoglucósidos. La relación óptima para el sinergismo in vitro de la combinación del trimetoprim con el sulfametoxazol es de 1:20. En muchos casos, aún las cepas resistentes al sulfametoxazol se vuelven sensibles a la combinación, aunque esto no siempre se puede predecir.

Farmacocinética

Los perfiles farmacocinéticos de sulfametoxazol y trimetoprima coinciden en forma estrecha, pero no perfecta, para alcanzar una relación constante de 20:1 en sus concentraciones sanguíneas y tisulares. Con frecuencia, la relación sanguínea es mayor de 20:1 y la tisular es menor. Después de una sola dosis oral del combinado, la trimetoprima se absorbe con mayor rapidez que el sulfametoxazol. La administración concurrente de los fármacos parece retardar la absorción del sulfametoxazol. Las concentraciones sanguíneas máximas de trimetoprima por lo general se alcanzan en dos horas en la mayoría de los pacientes, mientras que las concentraciones máximas de sulfametoxazol se producen cuatro horas después de la administración de una sola dosis oral. Las vidas medias de la trimetoprima y el sulfametoxazol son de alrededor de 11 y 10 horas, respectivamente.

Cuando se administran 800 mg de sulfametoxazol con 160 mg de trimetoprima (la relación convencional de

5:1) dos veces por día, las concentraciones plasmáticas máximas de los fármacos son de alrededor de 40 a 2 mcg/ml, la relación óptima. Estas concentraciones óptimas son similares (46 y 3,4 mcg/mi) después de la infusión intravenosa de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima en un periódo de 1 hora.

La trimetoprima se distribuye y concentra con rapidez en los tejidos y cerca del 40% se une a las proteínas plasmáticas en presencia de sulfametoxazol. El volumen de distribución de la trimetoprima es casi nueve veces mayor que el del sulfametoxazol. El fármaco penetra con facilidad en el líquido cafalorraquídeo y en el esputo. También se encuentran altas concentraciones de cada componente de la mezcla en la bilis. Casi el 65% del sulfametoxazol se une a las proteínas plasmáticas.

Alrededor del 60% de la trimetoprima administrada y un 25 a 50% del sulfametoxazol en 24 horas se excretan por la orina. No están conjugados dos tercios de las sulfonamidas. También se excretan metabolitos de la trimetoprima.

Los porcentajes de excreción y las concentraciones urinarias de ambos compuestos se reducen en forma significativa en los pacientes con uremia.

Efectos Indeseables

No existe evidencia que indique la inducción de deficiencia de folato por acción de trimetoprima-sulfametoxazol en las personas normales, en la dosis recomendada. No obstante, el margen entre toxicidad para las bacterias y para el hombre puede ser relativamente estrecho cuando el paciente tiene deficiencia de folato. En estos casos, esta combinación puede causar o precipitar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia. En el uso de rutina, la trimetoprima-sulfametoxazol parece ejercer poca toxicidad. Cerca del 75% de los efectos indeseables afectan la piel. La dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica son raros y ocurren principalmente en individuos añosos. Naúseas y vómitos constituyen la mayor parte de las reacciones gastrointestinales; la diarrea es rara. La glositis y la estomatitis son bastante comunes.

Se ha observado ictericia leve y transitoria que parece tener las características histológicas de la hepatitis colestásica alérgica. Las reacciones del sistema nervioso central consisten en cefalea, depresión y alucinaciones, manifestaciones que se sabe que son producidas por las sulfonamidas. Además de las mencionadas, las reacciones hematológicas están constituidas por varios tipos de anemia (incluyendo aplásica, hemofílica y microcítica),

transtornos de la coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein y sulfahemoglobinemia. Puede producir una alteración permanente de la función renal después del uso de trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes con nefropatía, habiéndose notado una disminución reversible en la depuración de creatinina en los individuos con función renal normal.

Con frecuencia, los pacientes con SIDA reaccionan en forma adversa cuando se administra trimetoprima-sulfametoxazol. Se observo malestar, fiebre, erupción y/o pancitopenia en 8 de los 18 pacientes tratados; mientras que la incidencia en otro grupo fue de 90%; sin embargo, es posible continuar con el tratamiento si se disminuye la dosis de la combinación y se controlan las concentraciones plasmáticas de trimetoprima. Los receptores de transplantes renales pueden sufrir grave toxicidad hematológica. (5)

Precauciones

Esta asociación medicamentosa no deberá administrarse durante el embarazo, tampoco en los prematuros y lactantes menores de tres meses de edad, porque puede provocar cualquiera de las afecciones antes citadas en ellos. (4)

Uso Odontológico

El uso de trimetoprima-sulfametoxazol en odontología se restringe a pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos de primera elección (penicilina) y de segunda elección (eritromicina). Su uso en estas situaciones se considera una opción debido a su espectro de acción.

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro que actúan no sólo sobre gran número de gérmenes grampositivos y gramnegativos, sino también sobre rickettsias y virus.

En 1948 fue descubierta la clorotetraciclina a partir del actinomiceto streptomyces Aureofaciens. Dos años más tarde la oxitetraciclina que se obtiene del streptomyces Rimosus y en 1952 se introdujo en la terapéutica la tetraciclina, producto semisintético obtenido por descloración de la clorotetraciclina.

Posteriormente se sintetizó la demetilclortetraciclina, que produce un nivel más alto y prolongado en sangre, pero con la relativa desventaja de que algunas veces llega a producir fotosensibilización. Esta es producida por una cepa mutante de streptomyces Aureofaciens y se puso a disposición para uso clínico en 1959. (3)

Cada uno de estos fármacos es muy potente, y aparte de la posibilidad de administrar dosis más bajas de demetilclortetraciclina, su administración terapéutica, es prácticamente intercambiable porque el espectro antibacteriano de estos fármacos no cambia de manera importante. Hay resistencia cruzada entre los cuatro agentes mencionados, así como la sensibilidad particular

a cada uno de los congéneres, es semejante. (5)

Farmacología

In vitro las tetraciclinas inhiben una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos. No se conoce completamente el mecanismo de acción de estos fármacos. Son compuestos quelantes activos y quizá bloqueen las enzimas que requieren cationes bivalentes y trivalentes como cofactores. (1)

Inhiben la síntesis proteica de las bacterias: una vez que las tetraciclinas entran en la célula bacteriana, se unen principalmente a la subunidad 30s de los ribosomas bacterianos, por lo que, la acción principal de estos fármacos es bacteriostática y sólo son afectados los microorganismos en fase de reproducción. (5)

Farmacocinética

Las tetraciclinas se absorben en forma variable en el aparato gastrointestinal y es posible recuperar grandes cantidades en las heces fecales después de administrarlas por esta vía, lo que explicaría las alteraciones notables de la flora intestinal concomitantes a la administración de estos fármacos . (1)

La mayor parte de las tetraciclinas se absorben en forma adecuada pero incompleta en el tracto

gastrointestinal. El porcentaje de absorción de una dosis oral (con el estómago vacío) es mínimo para la clortetraciclina (30%), intermedio para oxitetraciclina, demeclociclina y tetraciclina (60 a 80%) y alto para doxiciclina (95%) y minociclina (100%).

El porcentaje que no se absorbe aumenta a medida que se incrementa la dosis. La mayor parte de la absorción tiene lugar en el estómago y en el intestino delgado alto, que se facilita en estado de ayuno; siendo menos efectiva en las regiones inferiores del tracto intestinal. La absorción de estos fármacos se dificulta con la ingestión concurrente de productos lácteos, geles de hidróxido de aluminio, sales de calcio, magnesio y hierro y subsalicilato de bismuto . La quelación de los cationes bivalentes y trivalentes parece ser el mecanismo responsable de la disminución de la absorción.

Se unen a las proteínas plasmáticas en un grado variable dependiendo del tipo de tetraciclina.

Todas las tetraciclinas se concentran en el hígado y se excretan hacia el intestino, a través de la bilis, siendo reabsorbidas en forma parcial, por la circulación enterohepática, por lo que la disminución de la función hepática o la obstrucción del conducto biliar común produce la reducción de la excreción biliar de estos agentes y su consecuente persistencia en la sangre; por lo

tanto pueden estar presentes en la sangre durante largo tiempo después de su suspensión.

La llegada a la mayoría de los líquidos y tejidos del organismo es excelente. Las concentraciones obtenidas en el liquido sinovial y en la mucosa de los senos de los maxilares se aproximan a las plasmáticas.

También se alcanzan concentraciones suficientes en lágrimas y saliva como para erradicar el estado de portador de meningococo específicamente con la minociclina .

Estos fármacos se almacenan en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea y en la dentina y el esmalte de los dientes no erupcionados. Las tetraciclinas atraviesan la placenta y entran en la circulación fetal y en el líquido amniótico. También se encuentran concentraciones bastante altas de estos fármacos en la leche materna.

Todas las tetraciclinas se excretan por la orina y las heces; siendo el riñón la vía principal para la mayoría de ellas. El estado de la función renal afecta en forma significativa su excreción, ya que la depuración renal de estos fármacos se realiza por filtración glomerular. Del 20 al 25% de una dosis ,intravenosa de 0,5 g de tetraciclina se excreta por la orina durante las primeras 24 horas; y del 20 a 55% de una dosis oral se elimina por esta vía en el mismo tiempo. De un 10 a un 35% de una dosis de

oxitetraciclina se excreta por la orina en forma activa, que es detectable dentro de los 30 minutos después de su administración y alcanza una concentración máxima a las de 5 horas. El porcentaje de depuración renal de la demeclociclina es menor del 50% del de la tetraciclina. Alrededor del 50% de la metaciclina se excreta sin cambios por la orina.

La minociclina se encuentra en la orina y en las heces en cantidades significativamente menores que las otras tetraciclinas siendo metabolizada en un grado considerable, sin embargo persiste largo tiempo en el organismo después de la suspensión del tratamiento, lo cual puede deberse a su retención en el tejido adiposo. La vida media de la minociclina no parece prolongarse en los pacientes con insuficiencia hepática.

Debe hacerse una distinción importante en el caso de la doxiciclina; esta claro que este fármaco no se elimina a través de las mismas vías que las otras tetraciclinas cuando se usan dosis convencionales, y además no se acumula en forma significativa en la sangre de los individuos con insuficiencia renal, por consiguiente , es una de las tetraciclinas más seguras para el tratamiento de las infecciones extrarrenales. La doxiciclina se excreta con las heces, en su mayor parte como un conjugado inactivo y también como un quelato; por esta razón tiene un impacto

menor sobre la microflora intestinal. Su vida media puede acortarse desde aproximadamente 16 a 7 horas en los pacientes que reciben tratamiento prolongado con barbitúricos o fenitoina.

El intestino es una vía importante de eliminación de las tetraciclinas. Se presentan en concentraciones variables en las heces porque estos agentes se absorben en forma incompleta cuando se dan por vía oral o cuando se excretan en la bilis hacia el intestino. Esta vía de eliminación se produce aún con la administración parenteral de estos fármacos, y es resultado de su excreción biliar. (5)

Efectos Tóxicos

Los efectos tóxicos de las tetraciclinas son similares para todo el grupo, sin embargo, los trabajos de investigación clínica concuerdan en general en que el uso del clorhidrato de tetraciclina se acompaña de una incidencia significativamente más baja de síntomas gastrointestinales que con el empleo de clortetraciclina u oxitetraciclina. Se han visto con poca frecuencia rashes cutáneos y fiebre debidas al uso de los miembros de esta familia de antibióticos. No obstante, la demetilclortetraciclina puede producir mas reacciones cutáneas, entre leves y graves junto con alteraciones de la coloración y fijación en las unas de los individuos

expuestos a la luz del sol.

Se han notado reacciones indeseables de la mucosa bucal en algunos pacientes tratados sistémicamente con tetraciclinas que consiste en una coloración marrón transitoria de la lengua.

A veces después del tratamiento bucal experimentan, en forma transitoria, naúseas entre leves y moderadas, vómitos, diarrea e irritación del tracto gastrointestinal. Los efectos tóxicos son poco frecuentes y rara vez graves, aunque se conocen algunos casos de reacciones anafilactoides. Debe enfatizarse que hay sensibilidad cruzada entre las distintas tetraciclinas. Dentro de lo posible debe evitarse el uso de tetraciclinas en las pacientes que manifiesten insuficiencia renal o también pielonefritis, pués se ha visto daño hepático en estos pacientes cuando reciben grandes dosis de tetraciclina.

Debido a que las tetraciclinas suprimen el crecimiento de muchos microorganismos, el tratamiento con estos antibióticos permite el reemplazo de la flora normal por el sobrecrecimiento de microorganismos oportunistas de la boca, el tracto gastrointestinal y la vagina. En estas zonas puede desarrollarse una candidiasis, que es una infección fúngica de las mucosas. Los pacientes que están recibiendo tetraciclinas deben ser controlados para ver si hay evidencia de candidiasis y urgidos de regresar con su

médico si se desarrollan infecciones en otras áreas. La tetraciclina incorrectamente guardada o vencida en su tiempo de actividad sufre una degradación química; la ingestión de tal tetraciclina deteriorada (epitetraciclina) puede llegar a provocar un síndrome parecido al de Fanconi, que es reversible y que se caracteriza por naúseas, vómitos, polidipsia, poliuria y modificación de la composición de la orina. (2)

En resumen se puede decir que la toxicidad se limita sobre todo a efectos irritantes gastrointestinales locales (naúseas, vómitos, diarrea), fiebre y exantemas. Se ha observado prurito vulvar y anal. Durante el tratamiento con demeclociclina puede haber fotosensibilidad. Y algo sumamente importante es que puede haber superinfección por estafilococos resistentes ,que en raras ocasiones puede producir enterocolitis pseudomembranosa grave y potencialmente mortal. (1)

Cambio de Coloración de los Dientes

Cuando se administran tetraciclinas (clorhidrato de tetraciclina, oxitetraciclina y clorotetraciclina) durante los periódos de formación de los dientes, pueden depositarse no sólo en hueso sino también en la sustancia dental, causando una pigmentación que es observada clínicamente. Esta coloración varia en cantidad y en

calidad, además de intensidad, que va de un gris pálido, o amarillo o pardo pálido hasta manchas grises (casi negras), amarillas o pardas muy intensas. La pigmentación puede ser generalizada en toda la corona clínica o afectar diversas regiones de la misma, según haya sido la época de administración de la tetraciclina y la duración del tratamiento. Durante el periodo de formación de los dientes, las tetraciclinas pueden manchar la dentición decidual, o la permanente. En algunos casos se afecta toda la dentición decidual pero en otros sólo dientes específicos en cada cuadrante, o sea los que estaban en formación cuando se administro la tetraciclina. En ocasiones, estas manchas son desfigurantes.

Numerosos estudios clínicos y en animales han indicado el papel de la tetraciclina en el cambio de coloración de los dientes, y en varias investigaciones histológicas (bajo iluminación con tungsteno, técnicas de microscopía con fluorescencia o ambos), han demostrado que el mecanismo incluye un depósito de tetraciclina en la dentina del diente en formación, por lo general a lo largo de las líneas incrementales de crecimiento. Algunos investigadores también han señalado que puede depositarse, y de hecho así es, en el esmalte del diente.

Ya que los dientes no presentan el mismo intercambio mineral que el hueso, los depósitos de tetraciclina son más

o menos permanentes. Más aún, como las tetraciclinas depositadas pueden afectarse por exposición a la luz, aumentando la intensidad de la mancha, el color de los dientes afectados por la tetraciclina suele obscurecerse con el tiempo.

En cuanto a la dosis mínima de tetraciclina necesaria para producir el cambio de color, en ningún estudio se ha comprobado o precisado un limite . En otras palabras aunque se sabe que las dosis terapéuticas usuales de tetraciclinas pueden cambiar la coloración de los dientes, aún no se dispone de una información adecuada sobre la dosis o cantidad mínima que puede originar este fenómeno. Además no se han correlacionado bien las dosis mayores de las terapéuticas con la intensidad de las manchas observadas.

Tampoco se dispone de información sobre la duración mínima del tratamiento activo necesario para causar esta alteración.

Quizá la prueba más importante sobre la dosis y tiempo mínimo de tratamiento sea la que se ha obtenido de observaciones en niños de mujeres que recibieron tetraciclina durante el embarazo a las dosis terapéuticas usuales, en algunos casos sólo por tres días.

Muchos dientes manchados por depósitos de tetraciclina muestran una fluorescencia característica

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

cuando se observan con luz ultravioleta. Sin embargo, su ausencia en las coronas de algunos dientes en que se pensó que se había depositado tetraciclina, pueden originar conclusiones erróneas. Observaciones recientes indican que aunque las tetraciclinas tienen una fluorescencia característica a la luz ultravioleta, en ocasiones no se observa. . Una de las posibles explicaciones es que, en su mayor parte, las tetraciclinas se depositan en la dentina subyacente, y en consecuencia, la fluorescencia puede ocultarse por el esmalte que la recubre. Sin embargo, se ha pensado en otras explicaciones: el posible cambio con el tiempo en la actividad fluorescente de la tetraciclina depositada y quizá después de la exposición a la luz. En todo caso, no es posible considerar que la falta de un tipo de fluorescencia por tetraciclina en un diente con coloración anormal sea una prueba diagnóstica que indique que la mancha no fue causada por depósito de tetraciclina.

En resumen, la ingestión de tetraciclinas durante el último trimestre del embarazo, durante la lactancia, o durante la primera infancia, puede producir una alteración permanente en el color de los dientes y posiblemente hipoplasia del esmalte. El estadío de la odontogénesis en el momento de la administración de tetraciclina determina los dientes y las zonas de los mismos que son afectados. Tanto el grado de alteración del color como la hipoplasia,

dependen de la dosis. Además, se han comprobado irregularidades de la superficie del esmalte, cúspides malformadas y alta susceptibilidad a caries en los dientes afectados. Todas las tetraciclinas están implicadas en estos cambios, que probablemente se deban a sus propiedades quelantes y a la formación de complejo de ortofosfato de tetraciclina y calcio. (1)

Uso Odontológico

Las tetraciclinas, aunque no son el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones odontológicas, en casos de necesidad podrán utilizarse. Ya que actúan sobre gérmenes grampositivos, gramnegativos, rickettsias y virus; comportándose como bacteriostáticos. Además de no presentar reacciones cruzadas con la penicilina por pertenecer a otro grupo químico de antibióticos.

CONCLUSIONES

La penicilina es atóxica, sus metabolitos son los que producen las reacciones de hipersensibilidad.

La eritromicina es el antibiótico de segunda elección, y aunque debe evitarse su uso durante el primer trimestre del embarazo y la lactancia; es el antibiótico que en caso necesario podrá utilizarse durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

La clindamicina puede pensarse como una alternativa en pacientes hipersensibles a la penicilina, ya que ha demostrado ser tan efectiva como la penicilina G en la prevención y tratamiento de infecciones bucales.

El sulfametoxazol-trimetoprim solamente deberá utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad a la penicilina (1a. elección) y a la eritromicina (2a. elección).

Las tetraciclinas no son el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones odontológicas, pero en casos de necesidad podrán utilizarse debido a su gran eficacia.

Los antimicrobianos descritos en este trabajo son de gran utilidad para el tratamiento de infecciones bucales en pacientes hipersensibles a la penicilina.

El conocimiento de los conceptos más relevantes a nivel tóxico de cada antibiótico, nos ayudará a evitar reacciones indeseables.

Debemos reconocer que los antibióticos se han venido utilizando indiscriminadamente, por consiguiente es necesario tomar consciencia y aprender a prescribir los antibióticos única y exclusivamente cuando sean necesarios o estén indicados.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía #1
Terapéutica Odontológica
Kutscher Austin
4a. edición
México, D.F. 1991
Editorial Interamericana

Bibliografía #2
Terapéutica Odontológica Aceptada
American Dental Association
40a. edición
Buenos Aires, Arg. 1991
Editorial Panamericana

Bibliografía #3
Endodoncia
Lasala Angel
4a. edición
México, D.F. 1993
Editorial Salvat

Bibliografía #4
Tratado de Infecciones en Cirugía
Howard Richard
2a. edición
México, D.F. 1991
Editorial Interamericana

Bibliografía #5
Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica
Goodman y Gilman
8a. edición
México, D.F. 1994
Editorial Panamericana