

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE ENDODONCIA

FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA EN ENDODONCIA

Trabajo especial presentado
ante la ilustre Universidad
Central de Venezuela por el
Odontólogo Samir Joaquín
Tiapa Sánchez para optar al
título de Especialista en
Endodoncia

Caracas, Noviembre 2009

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE ENDODONCIA

FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA EN ENDODONCIA

Autor:

Od. Samir Joaquín Tiapa Sánchez

Tutor:

Prof. Miguel Ángel Aznar

Caracas, Noviembre 2009

Aprobado en nombre de la Universidad Central de Venezuela por el siguiente
jurado examinador

Firma

Tutor: Prof. Miguel Ángel Aznar

Firma

Prof. Alba Villalobos

Firma

Prof. Alejandra Orellana

Observaciones: _____

DEDICATORIA

A mi mamá Aracelis
y a mi hermana Carolina.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Od, Miguel A, Aznar, por ser un pilar fundamental en mi desarrollo como especialista en Endodoncia.

A Mariana Vera, por haber sido un gran apoyo durante mi desempeño profesional y académico.

A mi amigo Henry García, por haberme ayudado tanto durante todos estos años de forma incondicional.

A mis colegas y compañeros, Carolina Lima, Alessandra Baasch, Javier Gomes y Erik Díaz por su compañerismo y ayuda durante el postgrado.

Y a todas aquellas personas que contribuyeron a la realización de este trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág
	.
Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Índice de Contenido	vi
Índice de Tablas	x
Resumen	xi
I.-Introducción	1
II.- Revisión de la Literatura	4
1.-Generalidades de los Antibióticos	4
1.1. Antibióticos Inhibidores de la síntesis de la pared celular.	16
Antimicrobianos β -lactámicos	
1.1.1. Penicilinas	16
1.1.1.1. Farmacocinética y posología	18
1.1.1.2. Mecanismo de acción	20
1.1.1.3. Reacciones Adversas	21
1.1.1.4. Mecanismo de resistencia bacteriana/Inhibidores de la β - lactamasa (Ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam)	23
1.1.2. Cefalosporinas	27

1.1.2.1. Cefalosporinas de primera generación	28
1.1.2.1.1. Farmacocinética y posología	28
1.1.2.2. Cefalosporinas de segunda generación	28
1.1.2.2.1. Farmacocinética y posología	30
1.1.2.3. Cefalosporinas de tercera generación	31
1.1.2.4. Cefalosporinas de cuarta generación	32
1.2. Antibióticos Inhibidores de la Síntesis de Proteínas	33
1.2.1. Clindamicina	33
1.2.1.1. Farmacocinética y posología	33
1.2.1.2. Reacciones Adversas	34
1.2.2. Tetraciclinas	34
1.2.2.1. Farmacocinética y posología	36
1.2.2.2. Reacciones adversas	36
1.2.3. Macrólidos	37
1.2.3.1. Farmacocinética y posología	38
1.2.3.2. Reacciones Adversas	40
1.2.3.3. Modo de acción de los inhibidores de la síntesis de proteínas	41
1.2.3.4. Mecanismo de resistencia bacteriana hacia los inhibidores de la síntesis de proteína	43
1.3. Antimicrobianos que interfieren con la síntesis del ácido nucleico	48

1.3.1. Fluoroquinolonas	48
1.3.1.1. Farmacocinética y posología	53
1.3.1.2. Modo de Acción	54
1.3.1.3. Reacciones Adversas	55
1.3.1.4. Mecanismo de Resistencia	55
1.4. Nitroimidazoles (Metronidazol)	59
1.4.1. Farmacocinética y posología	65
1.4.2. Reacciones Adversos	66
1.4.3. Mecanismos de Resistencia	67
2. Profilaxis Antibiótica	68
2.1. Procedimientos odontológicos en los que se recomiendan el uso de profilaxis antibiótica	74
2.2. Procedimientos odontológicos en los que no se recomiendan el uso de profilaxis antibiótica	75
2.3. Recomendaciones para la administración de profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo por parte de la Sociedad Británica para la Quimioterapia Antimicrobiana	76
2.4. Conclusiones de la Asociación Americana del Corazón (AAC) en el 2007 para la profilaxis asociada a procedimientos odontológicos	77
3. Antiinflamatorios No esteroideos específicos y no específicos para la COX2. Analgésicos, aacetaminofén	77
4. Opioides	97
5. Anticonvulsivantes en el control del dolor facial (dolor neuropático)	107

5.1. Gabapentina	107
5.2. Carbamacepina	110
6. Corticosteroides	112
7. Benzodiacepinas	117
7.1. Reacciones adversas	121
III. Discusión	122
IV. Conclusiones	127
V. Referencias	130

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1.- Antiinflamatorios no esteroideos recientes. Tomado de Katzung 2007	82
Tabla 2.- Algunas propiedades farmacológicas de los opioides de importancia clínica, incluyendo la efectividad vía oral. Tomado de Katzung 2007	101
Tabla 3.- Algunos corticosteroides utilizados para uso general	113

RESUMEN

Está bien establecido que la causa de la periodontitis apical es de origen microbiológico. También, se ha demostrado que las infecciones del sistema de conductos radicular son polimicrobianas; algunas de estas infecciones son virtualmente asintomáticas, mientras que otras están asociadas con procesos infecciosos que pueden poner en riesgo la vida del paciente. La gravedad de una infección que logra extenderse más allá del ápice de un diente está relacionada con el número y virulencia de los patógenos involucrados, defensas del hospedero, y de la barrera física ofrecida por las estructuras anatómicas. Al vencer los mecanismos de defensas, la infección se disemina y logra formar una celulitis o absceso. Los antimicrobianos son los ejemplos más drásticos de la medicina moderna. Muchas enfermedades infecciosas consideradas incurables y letales, son ahora susceptibles al tratamiento con algunas tabletas. La notable potencia y la actividad específica de los fármacos antimicrobianos se deben a su selectividad sobre blancos específicos, que son únicos en los microorganismos o más importantes en ellos. Los antibióticos han sido utilizados en el campo de la odontología para prevenir una infección (quimioprofilaxis), o en el tratamiento de una infección ya establecida. En Endodoncia la terapia antimicrobiana es complementaria a la realización de un procedimiento local. Otro problema frecuente en Endodoncia es el desarrollo del dolor e inflamación. La sintomatología puede ser de tal magnitud, que llega a alarmar tanto al paciente como al clínico. Por lo tanto, otro grupo de fármacos importantes usados en Endodoncia son los analgésicos/antiinflamatorios. La mayoría de las personas que van a recibir tratamientos endodónticos están bajo la creencia que el dolor es inevitable, por lo que el correcto manejo del dolor pre, peri y post operatorio es un pilar fundamental en el entrenamiento del profesional. Al igual que se debe tomar en cuenta el manejo adecuado de la ansiedad preoperatoria para asegurar comodidad durante la realización del tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son el avance más importante de la medicina moderna. Muchas enfermedades infecciosas consideradas incurables y letales, son ahora susceptibles al tratamiento con algunas tabletas. La notable potencia y la actividad específica de los fármacos antimicrobianos se deben a su selectividad sobre blancos específicos, que son únicos en los microorganismos o más importantes en ellos.

Por esta razón los antimicrobianos se han dividido en grupos dependiendo de su modo de acción, encontrándose entre estos, los fármacos que producen la inhibición de la pared celular; los que interfieren con la membrana celular; aquellos que inhiben la síntesis de proteínas; o fármacos capaces de interferir con la síntesis del ADN.

Los agentes antimicrobianos comparten características farmacocinéticas con otras drogas, incluyendo la habilidad de atravesar membranas (absorción), difundirse a través del fluido extracelular (distribución), sufrir biotransformación por medio de las enzimas hepáticas (metabolismo), y ser eliminados del cuerpo por la vía renal o fecal (excreción). Siendo todas estas características propias para cada medicamento, es decir, que la farmacocinética individual determinará la vida media de la droga y el correcto período de dosificación.

No obstante, los microorganismos pueden adaptarse a las presiones ambientales en una diversidad de maneras eficaces y su respuesta a los antibióticos no es la excepción, dando origen a cepas resistentes a la terapia antimicrobiana.

Los antibióticos han sido utilizados en el campo de la odontología por muchas razones: para prevenir una infección (quimioprofilaxis), y en el tratamiento de una infección ya establecida. En Endodoncia la terapia antimicrobiana es complementaria a la realización de un procedimiento local.

Con respecto a la prevención de una infección o profilaxis antibiótica, esta comenzó a partir de la segunda guerra mundial con la introducción de la penicilina a la población general y recibió mucho ímpetu por parte de la primera Asociación Americana de Corazón, con el objeto de prevenir la endocarditis bacteriana, en 1955. A partir de ese momento se han formulado diferentes guías que orienten al clínico en el correcto protocolo de administración.

Un problema frecuente en Endodoncia es el desarrollo del dolor e inflamación durante o después de la terapia endodóntica. La sintomatología puede ser de tal magnitud, que llega a alarmar tanto al paciente como al clínico. Por lo tanto, otro grupo de fármacos importantes usados en Endodoncia, son los analgésicos/antiinflamatorios. La mayoría de las personas que van a recibir tratamientos endodónticos tienen la creencia que el dolor es

inevitable, por lo que el correcto manejo del dolor pre, peri y post operatorio es un pilar fundamental en el entrenamiento del profesional. Al igual que se debe tomar en cuenta el manejo adecuado de la ansiedad preoperatoria.

El propósito de la presente revisión de la literatura es profundizar sobre las propiedades farmacológicas de los medicamentos más usados en Endodoncia, y así ofrecer una guía para la prescripción de los antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios, y ansiolíticos que complementen el tratamiento local, realizado por el profesional de la salud bucal.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. GENERALIDADES DE LOS ANTIBIÓTICOS

Ørstavik y Pitt Ford en el año de 1998 hacen referencia que el objetivo principal de la terapia endodóntica es la prevención o la eliminación de las lesiones periapicales, mediante una preparación químico-mecánica, la cual debe reducir el contenido bacteriano dentro del conducto radicular y mantener las bacterias sobrevivientes aisladas de los fluidos periapicales, mediante un material obturador, a la vez de impedir su proliferación ⁽¹⁾.

La interrelación entre el desarrollo de lesiones periapicales y la presencia de bacterias en el espacio del conducto radicular ha sido establecida ampliamente. Kakehashi et al ⁽²⁾ en el año 1965 establecieron esta relación, exponiendo las pulpas vitales de 21 ratas libres de gérmenes y 15 animales de experimentación convencional, a la cavidad bucal. En los animales libres de gérmenes no se presentaron necrosis pulpaes e incluso se observó la formación de puentes dentinarios. En los animales de experimentación convencionales se observó un deterioro progresivo del tejido pulpar de 1 a 42 días de experimentación, formación de abscesos periapicales e inclusive en un espécimen se encontró proliferación epitelial y la formación de un granuloma periapical.

Se ha hecho énfasis sobre los requisitos que debe tener un patógeno para producir una infección periapical y entre los cuales se han mencionado los siguientes: deben existir cantidades suficientes del microorganismo para iniciar y mantener la lesión periapical; el

microorganismo debe tener factores de virulencia que tienen que ser expresados durante la infección del conducto radicular; el microorganismo debe estar localizado dentro del conducto radicular, el cual es un ambiente ideal para su crecimiento y multiplicación; no deben existir microorganismos inhibidores, o en caso de haber, en un número muy bajo; el sistema de defensa del hospedero debe tratar de mantener la infección de forma localizada, evitando su diseminación, a expensas del daño tisular del propio hospedero (3).

Las infecciones de la cavidad bucal son complejas, por lo tanto, es comprensible que se fracasara al tratar de relacionar una especie bacteriana con la sintomatología de las infecciones de origen endodóntico, ya que las asociaciones entre microorganismos y daño tisular con sintomatología, dictadas según los postulados de Koch y expuestas a la comunidad científica en el 10^{mo} Congreso Internacional de Medicina de 1890 en Berlín, tienen ciertas limitaciones, entre las cuales se hallaron: la presencia de microorganismos difíciles de cultivar; las lesiones perirradiculares son infecciones polimicrobianas; cepas de la misma especie varían en su virulencia; ciertos patógenos que provocan daño tisular en humanos no producen el mismo efecto en animales y las defensas inmunológicas varían de un hospedero a otro (3, 4, 5).

El conocimiento de la microbiología endodóntica se ha incrementado en los últimos 30 años. Existen una cantidad de estudios que exponen el sinergismo bacteriano asociado a la sintomatología y al daño tisular. (6, 7, 8,

9, 10, 11, 12, 13, 14). Es importante conocer la naturaleza polimicrobiana de la infección, ya que no todas las cepas de las diversas especies responden de igual forma al mismo medicamento (4, 15).

Por otro lado, existen situaciones donde los microorganismos sobrepasan las defensas del hospedero y desencadenan reacciones inflamatorias que involucran zonas más allá del tejido periapical, como por ejemplo: la agudización endodóntica. Aznar (16) en el año de 1992, afirmó que la agudización endodóntica es una complicación, de baja incidencia, que se presenta durante la realización de la terapia endodóntica de dientes, en su mayoría, no vitales asociados con imágenes radiolúcidas apicales, que puedan o no encontrarse asintomáticos y que una vez iniciado el tratamiento endodóntico requieren de una consulta de urgencia, a consecuencia del dolor severo y/o la inflamación que se presente.

La agudización endodóntica puede presentarse dentro de las primeras horas o pocos días después de iniciado el tratamiento endodóntico, el paciente presenta dolor o inflamación o la combinación de ambas. El problema debe ser lo suficientemente severo como para interrumpir el estilo de vida del paciente, para que éste haga contacto con el odontólogo, requiriendo una cita no programada y un tratamiento activo, que comprende incisión y drenaje, medicación con antimicrobianos y analgésicos, apertura de la cámara con el desbridamiento completo de los

conductos o cualquier acción necesaria que pudiera resolver el problema (17, 18).

La AAE también hizo referencia en el 2006, que la inflamación de los tejidos blandos producto de la infección de origen pulpar debe ser drenada. También expuso en esta publicación, que se debe eliminar el foco de infección mediante la extracción del diente o con la preparación químico mecánica del sistema de conductos radiculares acompañada de la aplicación de hidróxido de calcio y con el sellado provisional de la cámara para evitar el ingreso de nuevos patógenos o nutrientes para los patógenos persistentes (15). El factor etiológico principal de este tipo de afecciones de los tejidos blandos, son los microorganismos y su diseminación, producto de la terapia endodóntica inicial (17).

Se reportó el caso de una paciente de 29 años de edad, que acudió a la consulta odontológica por presentar dolor de cabeza agudo, cuyo origen se encontró relacionado con el primer molar superior derecho y se procedió a realizar la terapia endodóntica convencional. Después de finalizar el tratamiento de conducto, el paciente desarrolló un absceso a las 48 horas y se le administraron antibióticos (amoxicilina/ácido clavulánico, gentamicina y metronidazol) (20).

En el examen radiográfico se observó imagen radiopaca compatible con material de obturación del conducto radicular extruido en la raíz disto-vestibular. El absceso fue drenado por vía intra y extra bucal, también se recomendó repetir el tratamiento de conductos. Los autores concluyeron

que la causa de la agudización no fue el material de obturación extruido sino la sobre obturación que pudo haber inoculado bacterias al seno maxilar. Puede existir esta condición indeseable inclusive si se ha realizado la terapia endodóntica bajo protocolos aceptables ⁽²⁰⁾.

En el año 2003 se analizó la base de datos del servicio de cirugía bucal y maxilofacial del hospital Royal Adelaide, en el sur de Australia. Durante ese tiempo se admitieron 48 pacientes con infecciones de cabeza y cuello donde el 55% eran de origen dental. Del 55%, el 81 % fue de origen pulpar ⁽²¹⁾.

Los pacientes recibieron tratamiento de urgencia (incisión y drenaje) y antibióticos por vía intravenosa. Los autores concluyeron que la incidencia de infecciones odontogénicas va en incremento, las cuales pueden poner en riesgo la vida del paciente. El tratamiento combinado de antibióticos y procedimientos quirúrgicos adecuados contribuyen al completo control de la condición.

Existen otros reportes clínicos sobre la incidencia de las infecciones de origen bucal y su diseminación en órganos importantes, comprometiendo la vida del paciente. Wagner et al ⁽²²⁾ en el año 2006 reportaron el caso de una mujer de 39 años de edad con presencia de gran cantidad de focos infecciosos en la cavidad bucal. La paciente fue admitida en el hospital por presentar lesión a nivel del hígado detectada previamente por ultrasonido, a su vez, presentaba síndrome de Bell asociado a una lesión

en el lado derecho del cerebro, corroborada con el uso de resonancia magnética.

Se determinó que el agente causal era *Streptococcus intermedius* y las lesiones eran abscesos producto de la infección. *S. intermedius* también se relacionó como factor etiológico de la periodontitis avanzada de la paciente. Tratamiento con antibióticos (penicilina G y metronidazol) junto con el drenaje, controló la situación, seguido de la desaparición de signos y síntomas clínicos.

En todos los casos antes mencionados se realizó tratamiento local sumado a la implementación de medicación sistémica, debido a que el propósito de la terapia antibiótica es ayudar al sistema inmunológico del hospedero en el control y eliminación de microorganismos que temporalmente han superado las barreras de defensa (23).

El uso de antibióticos solo está indicado para las infecciones de origen pulpar cuyo cuadro clínico presente: fiebre, malestar general, linfadenopatía, trismos, celulitis, osteomielitis, aumento de la inflamación o infecciones persistentes. Por otra parte, están contraindicados en casos de infecciones de origen pulpar acompañados de cuadros clínicos donde se presenten: inflamaciones o infecciones localizadas, dolor pulpar sin presencia de infección, fistulas y dientes necróticos con imagen periapical (15).

Se ha demostrado la poca efectividad de los antibióticos como terapia complementaria en el tratamiento de abscesos apicales agudos

localizados. Se realizó un ensayo donde se seleccionaron pacientes que presentaron dientes con necrosis pulpar acompañados de periodontitis apical o inflamación localizada. Los pacientes que mostraron signos clínicos de infección diseminada o inflamación difusa fueron excluidos, al igual que aquellos pacientes alérgicos a las penicilinas o cefalosporinas, o que presentaran disfunción renal (24).

A todos los pacientes se les realizó el tratamiento de conducto con irrigación con hipoclorito de sodio al 2,6% y medicación con hidróxido de calcio, sellando temporalmente la cámara con Cavit o IRM. De ser necesario se realizó incisión y drenaje, dejando una cánula por 24 o 48 horas. Los pacientes se dividieron en dos grupos mediante un ensayo doble ciego. Al grupo 1 se le administró penicilina V, 500mg, 4 veces al día por 7 días; al grupo 2 se le recetó placebo con el mismo régimen. No hubo diferencias significativas en ambos grupos, por lo que los autores concluyeron que la aplicación de antibióticos en procesos inflamatorios o infecciosos localizados no mostró algún beneficio como terapia complementaria (24).

En el año 2002, Yingling et al (25) publicaron un reporte del uso de antibióticos por parte de los miembros activos de la AAE residenciados en los Estados Unidos. La información se obtuvo mediante un cuestionario que se les envió a cada miembro, de los cuales solo el 50,1% pudo ser analizado (1606 cuestionarios). El 16,76% de los endodoncistas encuestados prescribió antibióticos en casos de pulpitis irreversible y el

12% prescribió antibióticos en casos de necrosis pulpar con periodontitis apical crónica. Los autores afirmaron que no se debe utilizar antibióticos por vía sistémica para el manejo de las necrosis pulpares, debido que la circulación sanguínea de la pulpa está comprometida, por lo que el fármaco no puede lograr concentraciones terapéuticas dentro del espacio del conducto radicular. Señalaron el uso de analgésicos/antiinflamatorios para el control del dolor y no el de antibióticos.

Un trabajo prospectivo, doble ciego, al azar determinó el efecto de la penicilina en el dolor e inflamación postoperatoria en 41 pacientes que presentaron al momento de la consulta, dientes con necrosis pulpar y periodontitis apical crónica ⁽²⁶⁾.

Después de cada tratamiento endodóntico se le facilitó a cada paciente, de forma aleatoria, un frasco con 28 cápsulas de 500 mg de penicilina V ó placebo. Cada cápsula debía ser tomada cada 6 horas por 7 días. También se les recetó ibuprofeno a cada paciente con indicaciones de cada 4 ó 6 horas, y acetaminofén con codeína 1 ó 2 tabletas cada 4 horas si el ibuprofeno no controlaba el dolor. Cada paciente tenía que monitorear diariamente por los 7 días la sintomatología a la percusión, palpación, inflamación y especificar qué tipo de medicación para el dolor estaba utilizando ⁽²⁶⁾.

La conclusión de esta investigación determinó que el uso de la penicilina para el manejo del dolor no mostró diferencias significativas con

los pacientes que estaban consumiendo placebo, y que el control de los síntomas fue asociado al uso de los analgésicos.

Existen infecciones, como la actinomicosis, donde la terapia con antibióticos no está recomendada. Barnard et al ⁽²⁷⁾ en el año de 1996, comprobaron la capacidad de dos cepas de *Actinomyces israelii*, de resistir ante diversos antibióticos. Las bacterias fueron obtenidas de infecciones periapicales resistentes a la terapia endodóntica, a su vez, también comprobaron la susceptibilidad de estos microorganismos ante el hipoclorito de sodio (NaOCl) e hidróxido de calcio (CaOH₂).

Los resultados obtenidos, demostraron que concentraciones en plasma experimentales de amoxicilina, cefalexin, clindamicina y eritromicina lograron tener un efecto bactericida sobre *A. israelii* después de 2-6 semanas, inclusive concentraciones en plasma experimentales de tetraciclina no lograron efecto alguno. Por otra parte, se obtuvo un efecto bactericida parcial cuando se expuso a los microorganismos 30 minutos al estar en contacto con hidróxido de calcio y se logró el efecto bactericida completo a los 7 días. El mejor efecto bactericida se logró con el NaOCl al 1% por 1 min ⁽²⁷⁾.

Los autores concluyeron que la terapia prolongada con antibióticos en este tipo de infecciones no está justificada cuando se logran excelentes resultados con la terapia endodóntica convencional. También hacen énfasis que cuando la preparación químico-mecánica y medicación intraconducto por una semana no tiene el efecto deseado, se debe a la

colonización de las bacterias en la superficie externa radicular, sin embargo, la cirugía apical es la opción más recomendada para erradicar la infección ⁽²⁷⁾.

Conclusiones similares fueron reportadas, después de realizar un estudio retrospectivo, en el cual se analizaron los expedientes de 30 casos de actinomicosis entre los años 1982 y 2002, del departamento de patología de la escuela de Odontología, en la Universidad de Nebraska. Aconsejaron realizar solo la cirugía apical en este tipo de casos y solo se debe administrar la terapia prolongada con antibióticos, cuando dicho tratamiento haya fracasado ⁽²⁸⁾.

Los antibióticos se han usado en el campo odontológico no solo en el tratamiento de una infección ya establecida, sino también, para prevenir una infección (quimioprofilaxis) en el caso de pacientes inmunosuprimidos o con alguna afección sistémica ⁽²⁹⁾.

Lasala en el año de 1992, se refiere a los antibióticos como sustancias producidas por vegetales inferiores o microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetas, etc.), capaces de detener el crecimiento y la multiplicación de otros microorganismos (acción bacteriostática) y eventualmente matarlos o destruirlos (acción bactericida) ⁽³⁰⁾.

Los antibióticos son sustancias químicas, los cuales deben estar diluidos en soluciones, para poder inhibir el crecimiento o destruir la célula bacteriana u otro tipo de microorganismo. La notable potencia y la actividad específica de estos fármacos se deben a la selectividad sobre

estructuras dianas en los microorganismos. Entre los sitios o modos de acción se encuentran: las enzimas que sintetizan la pared celular, alteraciones en la función de la membrana celular, los ribosomas bacterianos, las enzimas requeridas en la replicación de ADN, en la síntesis de nucleótidos y la maquinaria de replicación viral ⁽³¹⁾.

Por otro lado, los microorganismos pueden adaptarse a las dificultades ambientales en una diversidad de maneras y su respuesta a los antibióticos no es la excepción. Una consecuencia directa del abuso en el uso de antibióticos es la creación de cepas o patógenos resistentes, producto de la administración de dosis inapropiadas, terapias prolongadas, o selección inadecuada del antibiótico ⁽³²⁾.

Un ejemplo de microorganismos resistentes mencionado en la literatura, es el *Enterococcus faecalis*. El género *Enterococcus* tiene la capacidad de resistir a los antibióticos β -lactámicos, clindamicina, bajas concentraciones de aminoglucósidos y fluoroquinolonas, resistencia a tetraciclinas, glicopéptidos, cloranfenicol. Este género es naturalmente susceptible a la ampicilina y vancomicina, sin embargo, puede desarrollar resistencia ⁽³³⁾.

Algunos de los mecanismos de resistencia de los microorganismos se han relacionado con la presencia de intercambio de ADN bacteriano, inclusive entre cepas diferentes, capaces de transmitir información genética de resistencia antimicrobiana ⁽³⁴⁾.

En conclusión el fracaso clínico de la terapia antibiótica se debe a las siguientes razones ⁽²³⁾:

1. Selección inapropiada del antibiótico.
2. Surgimiento de cepas resistentes.
3. Bajas o insuficientes concentraciones del fármaco en sangre.
4. Baja tasa de crecimiento bacteriano (las penicilinas requieren la presencia de microorganismos en división celular para ejercer su efecto, los abscesos crónicos poseen una baja tasa de crecimiento bacteriano).
5. Pacientes inmunosuprimidos.
6. Antagonismo entre antibióticos.
7. Imposibilidad del antibiótico de penetrar el sitio infectado (presencia de pus, barreras físicas, producción de glicocalix, falta de incisión y drenaje).
8. Poca vascularidad en la zona afectada, al igual que poco oxígeno o disminución del pH.

1.1. Antibióticos Inhibidores de la síntesis de la pared celular.

Antimicrobianos β -lactámicos

1.1.1. Penicilinas

Las penicilinas comprenden una familia de antibióticos con actividad bactericida de amplio espectro. La penicilina fue descubierta accidentalmente por Alexander Fleming en 1928, cuando observó que la presencia de un hongo del género *Penicillium* en unos de sus cultivos produjo la lisis de todas las células bacterianas. Sin embargo, fue el comienzo de la segunda guerra mundial lo que impulsó la investigación, por parte del gobierno norteamericano, con el fin de crear un compuesto, a base de la penicilina pura, con fines terapéuticos en infecciones producidas por los géneros *Streptococcus* y *Staphylococcus* (31, 35, 36).

El primer compuesto a base de penicilina pura fue identificado como benzilpenicilina o penicilina G, el cual se obtuvo con la incorporación del ácido fenilacético al cultivo de *Penicillium*. Este fármaco es el antibiótico de elección para las infecciones producidas por cepas del género estreptococo, neumococo susceptible a la penicilina, meningococo, enterococo, estafilococo no productor de β -lactamasa, *Treponema pallidum* y muchas otras espiroquetas, *Bacillus anthracis*, especies de *Clostridium*, *Actinomyces* y bacilos Gram positivos y organismos anaerobios Gram negativos no productores de β -lactamasa. No obstante, este tipo de penicilina mostró poca estabilidad en el pH ácido del estómago por lo que se recomienda su administración vía parenteral,

también mostró alta susceptibilidad a bacterias productoras de β -lactamasa (penicilinas) (31, 35, 36).

La estructura básica de las penicilinas consiste en un grupo acil (grupo R) unido mediante un puente amida a un núcleo ácido 6-aminopenicilánico (anillo β -lactámico unido a un anillo tiazolidina). Diversas modificaciones y sustituciones en el grupo R han resultado en los diferentes tipos de penicilinas semisintéticas, lo cual ha mejorado ciertas propiedades (31, 35, 36).

La enzima del hongo *Penicillium*, responsable de la unión del ácido fenilacético, no posee afinidad solamente con el grupo R, sino que puede permitir la incorporación de otros grupos terminales, esto incrementó el desarrollo de otro tipo de penicilinas. Por ejemplo, al incorporar ácido fenoxiacético al cultivo, se obtiene fenoximetilpenicilina o penicilina V. Este nuevo compuesto posee mejor estabilidad después de ser administrado de forma oral cuando se compara con la penicilina G, lo que significa mayores concentraciones en sangre debido a un incremento de la absorción en el estómago (31, 35, 36).

A pesar de las mejoras obtenidas con la penicilina V en lo que se refiere a la farmacocinética, las diferencias entre penicilina G y V no son tan marcadas. Ambas han mostrado actividad limitada contra bacterias Gram negativas, susceptibilidad a la degradación por parte de los jugos gástricos (mayor degradación en penicilina G) y son altamente hidrolizables por bacterias productoras de β -lactamasa. La interacción del

anillo β -lactámico con la enzima bacteriana produce un compuesto llamado ácido peniciloico, el cual no tiene actividad antimicrobiana (31, 35, 36).

A partir del año de 1959 se descubrió la manera de separar el ácido 6-aminopenicilánico del grupo R (en la penicilina G), con el uso de bacterias productoras de amidasas. Esto permitió incorporar nuevos compuestos o grupos R al núcleo dando origen a nuevas formas de antibióticos pertenecientes a esta familia: penicilinas resistentes a la β -lactamasa estafilocócica (metecilina, nafcilina e isoxazolil) y penicilinas de amplio espectro (*aminopenicilinas*, carbopenicilinas y ureidopenicilinas) (31, 35, 36).

1.1.1.1. Farmacocinética y posología.

La farmacocinética es el movimiento que tiene el fármaco por el organismo una vez administrado con la dosis terapéutica correcta (posología). Abarca la absorción, distribución, metabolismo, excreción, efecto máximo y duración. No todas las penicilinas poseen la misma farmacocinética una vez que son administrados por vía oral, debido a que no todas poseen la capacidad de mantenerse estables en presencia del ácido estomacal y a sus diferencias en lo que se refiere a la unión de proteínas (31, 35, 36).

Sólo se recomienda la penicilina G por vía intravenosa, así se evita el contacto del fármaco con el pH ácido del estómago, previo a la absorción y de esta forma se produce menos dolor o irritación cuando se

compara con la vía intramuscular. Usualmente se administran 1 a 4 mU al día divididos en 4 dosis vía intravenosa. Existen también preparaciones inyectables para la penicilina V y para las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina) ⁽³⁰⁾.

Todas las penicilinas (excepto la amoxicilina) sufren una disminución en la absorción cuando se acompañan con la ingesta de alimentos, por lo que se recomienda la administración 1 ó 2 horas antes o después de las comidas. La amoxicilina, a su vez, posee la absorción más rápida cuando se compara con otras penicilinas ⁽²³⁾.

Las dosis terapéuticas para la penicilina V en el adulto oscilan entre 250-500mg cada 6 horas, al igual que las penicilinas antiestafilocócicas de tipo isoxazolil (oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina) y nafcilina. La penicilina de amplio espectro tipo amoxicilina (mas usada) vía oral se administra 250-500mg cada 8 h y dosis mayores como 875 mg cada 12 h. A su vez, son seguras durante el embarazo ⁽²³⁾.

Las penicilinas son antibióticos que no dependen tanto de la concentración del medicamento en el tejido sino de la administración, es decir, son más efectivos por el tiempo de exposición al microorganismo. Las penicilinas solo son activas cuando la bacteria está en división celular, por lo tanto se deben asegurar concentraciones constantes del fármaco para asegurar que en el momento de desarrollo de la pared celular haya penicilina disponible en contacto con el patógeno. Los

microorganismos de crecimiento lento son más resistentes a la penicilina (23).

1.1.1.2. Mecanismo de acción

Las células bacterianas, tanto Gram positivas como Gram negativas, poseen una estructura conocida como pared celular, la cual provee rigidez y protección contra los cambios osmóticos que pudieran provocar la lisis celular. Esta estructura está compuesta por un polímero complejo entrecruzado llamado peptidoglucano (mureína o mucopéptido), consistente de polisacáridos y polipéptidos (31, 35, 36).

El polisacárido es el resultado de la unión alternada de *N*-acetilglucosamina con el ácido *N*-acetilmurámico gracias a un enlace glucosídico β 1,4. El péptido está conformado por 5 aminoácidos que se unen al azúcar del *N*-acetilmurámico, y cuyo terminal es el D-alanil-D-alanina (D-Ala-D-Ala) (31, 35, 36).

Existe un grupo de proteínas encargadas de catalizar la reacción de transpeptidación (fijación entre los péptidos del polisacárido), la cual promueve la unión de un terminal D-Ala-D-Ala mediante la formación de un enlace cruzado con el péptido contiguo, lo que proporciona la rigidez celular. Este tipo de proteínas se denominan *proteínas fijadoras de penicilinas (PFP)* (31, 35, 36).

Los antibióticos β -lactámicos son análogos estructurales de D-Ala-D-Ala y se unen covalentemente a las PFP. Una vez unidos se inhibe la

transpeptidación, es decir, se bloquea la formación de peptidoglucano provocando la muerte celular. Las penicilinas y cefalosporinas son altamente efectivas solo si el microorganismo está en fase de crecimiento o síntesis de pared celular (31, 35, 36).

1.1.1.3. Reacciones adversas.

Cualquier sustancia extraña que ingresa al organismo puede producir una reacción adversa. La hipersensibilidad es la reacción adversa mas común asociada a las penicilinas a pesar que poseen un nivel de toxicidad bajo. No existe evidencia de que un tipo de penicilina difiere a otra en lo que respecta a la respuesta alérgica (23, 31, 35, 36).

Los determinantes antigénicos responsables de la hipersensibilidad son los productos de la degradación de las penicilinas, de manera principal el ácido peniciloico y los productos de hidrólisis alcalina unidos al hospedero. No existe una incidencia sobre el porcentaje de alergia a la penicilina, se ha estimado que entre el 0,6-10% de los pacientes tratados con penicilinas desarrollarán una reacción alérgica. Otra estadística reportada en la literatura refiere que de todos los pacientes tratados con penicilina, menos del 1% pueden presentar la reacción (31).

Las manifestaciones más comunes de la reacción alérgica son: eritema máculo-papular, urticaria, fiebre, bronco espasmo, enfermedad del suero (urticaria, fiebre, inflamación de las articulaciones, edema angioneurótico, prurito intenso, dificultad respiratoria. Aparecen los síntomas entre 7 y 12 días después de la exposición al fármaco),

dermatitis exfoliativa y anafilaxis. Todas las penicilinas administradas por cualquier vía pueden producir cualquiera de estos síntomas; sin embargo, la administración intravenosa se ha asociado con las reacciones más severas ⁽³¹⁾.

Entre otros de los efectos no deseados, se ha mencionado que la combinación de la penicilina con los aminoglucósidos no es recomendado. La razón de esto es que el aminoglucósido es un fármaco bacteriostático que inhibe la síntesis de proteínas y para que la penicilina pueda ejercer su efecto la bacteria debe estar en crecimiento, es decir, durante la síntesis de elementos esenciales para la pared celular ⁽³⁵⁾.

Otros autores refieren que la combinación de penicilinas con aminoglucósidos (estreptomina) produce una actividad bactericida sinérgica contra enterococo asociado a endocarditis. Esto se debe a que existen combinaciones entre fármacos bacteriostáticos y bactericidas que amplifican el efecto antimicrobiano dependiendo de la cepa o género en que se utilizan. En los casos de meningitis producidas por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, la combinación de cloranfenicol (bacteriostático) y ampicilina (bactericida) resulta altamente beneficioso, debido a que el cloranfenicol actúa como bactericida ante estas bacterias ⁽³⁷⁾.

Otras complicaciones mencionadas en la literatura, han destacado la probabilidad de favorecer el crecimiento de *Candida albicans* ⁽³⁰⁾.

1.1.1.4. Mecanismo de resistencia bacteriana/Inhibidores de la β -lactamasa (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam)

Existe un tercer grupo de PFP derivadas de las PFP de bajo peso molecular, que en presencia de antibióticos β -lactámicos, pierden temporalmente su función o unión peptídica. Esto permite que las PFP formen enlaces con el anillo β -lactámico junto con la posterior mutación en enzimas capaces de hidrolizar dicho anillo, dando como resultando la liberación de ácido peniciloico ⁽³¹⁾.

Los inhibidores de este tipo de PFP (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), son sustancias parecidas a las moléculas β -lactámicas, pero por si mismas tienen poca actividad antimicrobiana; son potentes inhibidores de muchas, pero no de todas las β -lactamasas y pueden proteger a las penicilinas hidrolizables de inactivación por estas enzimas. Los tres inhibidores difieren ligeramente con respecto a su farmacología, estabilidad, potencia y actividad, pero estas diferencias son de poco significado terapéutico; estos inhibidores solo están disponibles en combinaciones fijas a las penicilinas. El espectro antimicrobiano no está dado por el inhibidor, sino por la penicilina unida a este ⁽³¹⁾.

No obstante, Payne et al ⁽³⁸⁾ en el año de 1994, en su investigación compararon la actividad inhibitoria del ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam en 35 enzimas β -lactamasas aisladas, mediadas por plásmidos; de las cuales 20 fueron β -lactamasas de espectro extendido

(alta resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación) y el resto fueron β -lactamasas de espectro convencional.

La producción de β -lactamasas se midió a través de la prueba de nitrocefín, el cual es un compuesto susceptible a la hidrólisis producto de estas enzimas. La actividad de los inhibidores se calculó con la mínima concentración capaz de inhibir el 50% de la hidrólisis de nitrocefín. Los resultados mostraron que el ácido clavulánico fue más efectivo contra las enzimas de *S aureus* Russell, específicamente 8 veces más efectivo que tazobactam y 93 veces más efectivo cuando se comparó con sulbactam.

Tazobactam y ácido clavulánico obtuvieron resultados similares contra las enzimas de espectro convencional. Sin embargo, ácido clavulánico y tazobactam fueron inhibidores más potentes cuando se compararon con sulbactam. En las conclusiones de este estudio se evidenció una actividad similar entre el ácido clavulánico y tazobactam, y una efectividad inhibitoria de ambos, no solo contra las enzimas convencionales, sino también contra las nuevas enzimas de espectro extendido.

El efecto terapéutico producto de la unión de β -lactámicos con estos inhibidores de la β -lactamasa ha sido demostrado. En un estudio cuyo objetivo fue el de identificar la composición de la microbiota presente en las infecciones agudas de origen pulpar (abscesos/celulitis), y su susceptibilidad antimicrobiana, fue analizado el exudado purulento de 17 muestras obtenidas mediante técnicas bioquímicas o moleculares,

obteniendo un total de 127 cepas, de las cuales 80 cepas fueron anaerobias estrictas y 47 cepas fueron aerobias ⁽⁸⁾.

La combinación o sinergismo bacteriano más predominante se asoció a los géneros *Prevotella* y *Streptococcus* (53%). Los resultados de la relación Bacteria/susceptibilidad/antibiótico en términos de porcentaje fueron: penicilina V, 81% (95 de 118); metronidazol, 88% (51 de 58); amoxicilina, 85% (100 de 118); amoxicilina/ácido clavulánico 100% (118 de 118); y clindamicina, 89% (105 de 118).

Los investigadores confirmaron que las infecciones agudas de origen pulpar son de naturaleza polimicrobiana, cuyo predominio son las bacterias anaerobias. También concluyeron que la penicilina V posee todavía un efecto bactericida ante este tipo de microorganismos anaerobios, no obstante, no fue superior cuando se comparó con el efecto antimicrobiano obtenido con la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico, la cual fue efectiva en un 100%. Según los autores, metronidazol y clindamicina pueden ser tomados en cuenta como alternativa en este tipo de infecciones.

En otro ensayo se investigó el incremento de la resistencia bacteriana ante los antibióticos recomendados para las infecciones endodónticas. Se recolectaron 98 cepas bacterianas de 12 abscesos. Los resultados de la relación Bacteria/susceptibilidad/antibiótico en términos de porcentaje fueron: penicilina V, 85% (83 de 98); metronidazol, 45% (44

de 98); amoxicilina, 91% (90 de 98); amoxicilina/ácido clavulánico, 100% (98 de 98); y clindamicina, 96% (94 de 98) ⁽³⁹⁾.

En este estudio se concluyó que la penicilina V ofrece un buen efecto antimicrobiano ante las infecciones polimicrobianas de origen pulpar, también se mencionó su baja toxicidad y bajo costo, lo que lo hace el fármaco de elección. También se evidenció un incremento en la resistencia bacteriana ante el metronidazol. Por otra parte, la penicilina V mostró, en este estudio, la misma actividad bactericida cuando se comparó con amoxicilina. Al igual que en el estudio anterior, la amoxicilina/ácido clavulánico resultó ser 100 % efectiva ante las bacterias obtenidas de los abscesos endodónticos ⁽³⁹⁾.

Kuriyama et al ⁽¹³⁾ en el 2007, estudiaron la susceptibilidad de 800 cepas bacterianas conformadas por los principales patógenos involucrados en las infecciones odontogénicas (*Prevotella spp*, *Fusobacterium spp*, *Porphyromonas spp*, y *Peptostreptococcus micros*), ante 13 antibióticos. Se observó que la mayoría de las cepas de *Fusobacterium* fueron resistentes a eritromicina, azitromicina y telitromicina. *P. micros* y *Porphyromonas* fueron susceptibles a todos los antibióticos usados en este estudio. Solo el 34% de las cepas de *Prevotella* eran bacterias productoras de β -lactamasa, el resto de las cepas de este género fueron susceptibles a casi todos los antibióticos usados. Los investigadores concluyeron que amoxicilina/ácido clavulánico fue el fármaco con mayor efecto bactericida, no obstante, telitromicina,

clindamicina y metronidazol también fueron efectivos contra las bacterias productoras de β -lactamasa del genero *Prevotella*.

1.1.2. Cefalosporinas.

Son antibióticos β -lactámicos con una estructura y modo de acción similar a las penicilinas. No obstante, las penicilinas son superiores en el tratamiento de infecciones de origen odontogénico ⁽¹⁵⁾.

La AAE no indica el uso de cefalosporinas para el tratamiento de infecciones de origen pulpar. La primera generación de cefalosporinas no posee acción antimicrobiana contra anaerobios relacionados en infecciones endodónticas. Y las cefalosporinas de segunda generación a pesar que tienen efectividad contra algunas cepas de anaerobios, poseen mayor riesgo de reacción alérgica cruzada con las penicilinas ⁽¹⁵⁾.

Todas las cefalosporinas contienen un núcleo ácido 7-aminocefalosporámico similar al núcleo. Está compuesto por un anillo β -lactámico fusionado a un anillo dihidrotiazínico, con dos grupos R en sus extremos que dan origen a las diversas modificaciones de esta familia. El anillo dihidrotiazínico confiere cierta resistencia a la acción de la penicilinas. Las cefalosporinas se derivan del cefalosporin C, el cual es un producto de fermentación del hongo *Cephalosporium acremonium*. El cefalosporin C posee por si mismo, poca actividad antimicrobiana y poca absorción oral ⁽³¹⁾.

1.1.2.1. Cefalosporinas de primera generación.

Este grupo incluye cefadroxil, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina y cefradina. Estos antibióticos tienen una actividad antimicrobiana similar, con tendencia a ser mayor sobre los *Gram positivos* que sobre los Gram negativos, no son activos contra *Staphylococcus* resistentes a la metilina ⁽³¹⁾.

1.1.2.1.1. Farmacocinética y posología ^(23, 31)

La cefalexina, cefradina y cefadroxil se absorben en el intestino. Después de una dosis de 500 mg, los valores séricos son de 15 a 20 µg/ml. La cefalexina y la cefradina se administran en dosis de 250-1000 mg 4 veces al día, el cefadroxil en dosis de 500 mg a 1g, 2 veces al día. La excreción se da por secreción tubular y por filtración glomerular en la orina. En los pacientes que presenten insuficiencia renal se deben reducir las dosis.

1.1.2.2. Cefalosporinas de segunda generación.

Los miembros de este grupo incluyen cefaclor, cefamandol, cefonicida, cefuroxima, cefprozil, loracarbef y ceforanida, las cefamicinas relacionadas estructuralmente son ceftioxitina, cefmetazol, cefotetán, las cuales tienen actividad antimicrobiana contra anaerobios. Por regla general poseen un espectro similar a los antibióticos de primera generación, pero tiene mayor resistencia contra la enzima β-lactamasa ⁽³¹⁾.

La ocurrencia de las bacterias productoras de β -lactamasa en las infecciones polimicrobianas de la cavidad bucal de origen odontogénico fue estudiada, mediante el análisis del exudado purulento obtenido de 111 pacientes en un período de 48 meses. Los casos fueron divididos en 2 grupos, se consideró β -lactamasa (+) a los pacientes que no mostraron una disminución de signos y síntomas después de haber estado en 8 días tratamiento con antimicrobianos, antes de la toma de la muestra; y β -lactamasa (-) a aquellos pacientes que no refirieron consumir antimicrobianos por lo menos 3 meses antes del estudio. Los casos clasificados como β -lactamasa (+) fueron un total de 65 y los casos clasificados como β -lactámicos (-) 46 ⁽³²⁾.

El análisis microbiológico determinó que de los 65 casos del grupo β -lactamasa (+), solo 25 tenían bacterias productoras de β -lactamasa; del grupo β -lactamasa (-), solo 5 de 46. A medida que se mantuvo la administración de antibióticos β -lactámicos fue directamente proporcional al aumento de la producción de la enzima β -lactamasa. Esto demostró que la poca cantidad de bacterias productoras de β -lactamasa no solo se protegen así mismas, sino también protegen a las que no producen la enzima ⁽³²⁾.

Los autores determinaron que con el uso de cefmetazol y cefoperazona/sulbactam, se obtuvo una acción antimicrobiana estable contra las bacterias productoras de β -lactamasa, cuando se compararon contra cefazolina y penicilina G. Por otra parte, en este estudio se

concluyó que las penicilinas y cefalosporinas de primera generación deben ser consideradas como primera opción debido a que, según la información brindada en esta investigación, la probabilidad de la existencia de bacterias productoras de β -lactamasa es poca, y cambiar el medicamento solo cuando la infección no se pueda controlar después de los 3 días de la primera dosis ⁽³²⁾.

En otro trabajo, realizado por los mismos investigadores, se analizó el efecto antimicrobiano de 7 drogas contra infecciones mixtas odontogénicas que comprendían cepas de anaerobios estrictos y facultativos, especialmente del grupo *Streptococcus viridans*. Los resultados arrojaron datos donde se determinó que la penicilina G y cefazolina no tenían diferencias significativas. No obstante, cefmetazol mostró una efectividad antimicrobiana superior contra patógenos causantes de infecciones polimicrobianas de la cavidad bucal debido a su resistencia contra la β -lactamasa, resultados parecidos se consiguieron con clindamicina y minociclina. El beneficio obtenido con eritromicina y levofloxacina fue cuestionable por lo que los autores no los recomiendan para el control de procesos infecciosos severos ⁽⁴⁰⁾.

1.1.2.2.1. Farmacocinética y posología

Cefaclor, cefuroxima, cefprozil y loracarbef pueden administrarse por vía oral. La dosis para los adultos es de 10 a 15 mg/kg/día en 2 a 4 dosis divididas. En casos de la sospecha o presencia comprobada de

neumococos resistentes a la penicilina, no se aconseja el uso de cefuroxima ⁽³¹⁾.

1.1.2.3. Cefalosporinas de tercera generación

Estos fármacos comprenden cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima, proxetil, ceftibuten y moxalactam ⁽³¹⁾.

Las cefalosporinas de tercera generación son más estables ante las bacterias Gram negativas productoras de β -lactamasa, pero son menos activas contra bacterias Gram positivas como *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Ejemplos típicos son los fármacos cefoperazona y cefotaxima, los cuales son activos contra *Enterobacter* y algunas bacterias del genero *Proteus* positivas a la prueba del indol ⁽³¹⁾.

Moxalactam es generalmente clasificado como cefalosporina de tercera generación aunque se diferencia químicamente de las otras cefalosporinas, por presentar un átomo de oxígeno en el anillo dihidrotiazínico, en vez de un átomo de azufre. Esta droga no es susceptible a la acción de las β -lactamasas producidas tanto por Gram negativas como por Gram positivas ⁽³¹⁾.

Las cefalosporinas de tercera generación son efectivas contra la mayoría de de microorganismos Gram negativos de la cavidad bucal, incluyendo Gram negativos aerobios. No obstante, no son bien absorbidos por vía oral y solo vienen en presentaciones para ser

administrados por vía intravenosa o intramuscular, excepto cefdinir que viene en presentación oral de cápsulas de 300 mg; cefixima, que viene en tabletas de 200 y 400 mg; cefpodoxima, la cual posee una presentación oral de tabletas de 100 y 200 mg; y ceftibuten, con una presentación oral de cápsulas de 400 mg ⁽³¹⁾.

Muchas de las cefalosporinas de segunda y tercera generación no son efectivas contra microorganismos Gram positivos, en especial del genero *Staphylococcus* y *Enterococcus*. A menudo estos organismos resistentes proliferan (así como los hongos) y producen Superinfección ⁽³¹⁾.

1.1.2.4. Cefalosporinas de cuarta generación.

La cefepima es un ejemplo de cefalosporina de cuarta generación. De muchas maneras es similar a los antibióticos de tercera generación, pero es más resistente a la hidrólisis de las β -lactamasas como aquellas producidas por *Enterobacter* y algunas β -lactamasas de alto espectro que inactivan muchas cefalosporinas de tercera generación. Posee buena actividad contra *S. aureus*, *S. pneumoniae*. También, posee buena penetración en el líquido cefalorraquídeo, es depurada por los riñones y tiene una vida media de 2 horas. Su uso clínico es muy similar al uso de las Cefalosporinas de tercera generación ⁽³¹⁾.

1.2. Inhibidores de la síntesis de proteínas

1.2.1 Clindamicina.

La clindamicina es un bacteriostático que inhibe la síntesis de proteínas formando enlaces con la subunidad 50s ribosomal. Debido que posee el mismo modo de acción de los macrólidos y estreptograminas, estas drogas son antagonistas, por lo que no deben administrarse juntas. Algunos microorganismos que ofrecen resistencia a la clindamicina exhiben resistencia cruzada a la eritromicina (15, 31, 35, 36).

Este fármaco es efectivo contra la mayoría de las bacterias aerobias Gram positivas, incluyendo a *Staphylococcus aureus* resistente. También ha mostrado actividad antimicrobiana contra las bacterias Gram negativas anaerobias de las infecciones de origen pulpar. Por esta razón, se ha considerado como terapia antimicrobiana alternativa en aquellos pacientes alérgicos a la penicilina (8, 39, 40).

1.2.1.1. Farmacocinética y posología.

Clindamicina se distribuye muy bien por los tejidos del cuerpo (excepto cerebro y líquido cefalorraquídeo) y alcanza concentraciones en hueso similares a las alcanzadas en el plasma. En infecciones severas de origen pulpar se administran dosis de ataque de 600 mg, seguido de la administración de 300 mg cada 6 h por 5 a 7 días. Esta droga es excretada por el hígado, la bilis y la orina. Metabolizada principalmente en

el hígado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (15, 31).

1.2.1.2. Reacciones adversas

Los efectos indeseables más comunes son la diarrea de 1 a 2 semanas después de detener la ingesta del medicamento, náuseas y exantemas cutáneos; así como también la alteración de la función hepática. La ingesta prolongada del medicamento (como cualquier otro medicamento de uso prolongado), modifica la microbiota intestinal permitiendo la colonización de *Clostridium difficile* con la posterior producción de sus toxinas y el desarrollo de colitis pseudomembranosa. Esta bacteria es sensible al metronidazol y vancomicina, no obstante, si la diarrea producto de la administración de clindamicina persiste mas de 2 días se debe suspender su uso y remitir al gastroenterólogo para el respectivo monitoreo (4, 31, 35, 36).

1.2.2. Tetraciclinas

En 1948 fue descubierta la aureomicina (clorotetraciclina) a partir del actinomiceto *Streptomyces aureofaciens*. Dos años mas tarde se obtuvo la terramicina (oxitetraciclina) y en 1952 se introdujo en la terapéutica la acromicina o terracina (tetraciclina), producto semisintético obtenido por descoloración de la aureomicina. Posteriormente se sintetizó

la demetilclortetraciclina, que produce un nivel más alto y prolongado en sangre pero produce fotosensibilización (15, 30, 31, 35, 36).

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos de amplio espectro que están conformadas por: clortetraciclina, oxitetraciclina, minociclina, demeclociclina, doxiciclina, tetraciclina y metaciclina. Las tetraciclinas son consideradas fármacos bacteriostáticos, pero en altas concentraciones pueden ser bactericidas (15, 30, 31, 35, 36).

Estos fármacos comparten una estructura química similar de 4 anillos cíclicos fusionados. Los derivados químicos a partir de la estructura primaria de 4 anillos de tetraciclina, principalmente doxiciclina y minociclina, son producto de mínimas alteraciones o compuestos agregados a la estructura básica. Estas alteraciones moleculares hacen que la doxiciclina y minociclina sean más lipofílicos, mejorando la absorción del fármaco dentro de la célula blanco, disminuyendo las dosis, y reduciendo el riesgo de resistencia bacteriana por administraciones prolongadas. Debido al incremento de resistencia a las tetraciclinas, la minociclina y doxiciclina son los antibióticos de elección de este grupo (4).

La AAE (15) mencionó el uso de la doxiciclina cuando otros antibióticos están contraindicados, por otra parte también señaló la existencia de muchas cepas bacterianas resistentes a este medicamento.

La Asociación internacional de Traumatología dental ha desarrollado una guía en la que proponen el uso de doxiciclina como la primera opción de tratamiento en pacientes que hayan sufrido avulsión de

dientes permanentes. Recomiendan doxiciclina 2 veces al día por 7 días, tomando en cuenta el posible riesgo de decoloración dental. A su vez, no recomiendan el uso de este fármaco en pacientes menores de 12 años, sino que aconsejan la administración de penicilina V ⁽⁴¹⁾.

1.2.2.1. Farmacocinética y posología.

Las tetraciclinas son administradas por vía oral. La absorción gastrointestinal es muy rápida pero cantidades significativas son retenidas en el intestino. La absorción es reducida por el consumo de leche o cualquier sustancia que contenga magnesio, calcio, aluminio o hierro, ya que las tetraciclinas al unirse con estos iones forman un compuesto que no es posible de absorber ⁽³¹⁾.

La doxiciclina es la tetraciclina de elección ya que puede ser administrada una sola dosis al día. Posee una vida media de 16 a 18 h; se administra una dosis de ataque de 200 mg seguidos de 100 mg diarios. Es excelente para el tratamiento de infecciones de tejidos duros, por la facilidad de unirse con los iones de calcio del hueso y dientes. La doxiciclina es excretada por heces y bilis lo que la hace segura en pacientes con disfunción renal, no obstante, la mayoría de las tetraciclinas son excretadas por vía renal ⁽²³⁾.

1.2.2.2. Reacciones adversas.

Las reacciones más comunes son náuseas, vómito y diarrea, estos efectos se atribuyen a la irritación local directa del tracto gastrointestinal.

Las náuseas, anorexia y diarrea pueden ser controladas administrando el medicamento con la comida o suspendiéndolo ⁽³¹⁾.

Las tetraciclinas modifican la microbiota permitiendo la proliferación de *Pseudomonas*, *Proteus*, *Staphylococcus spp*, *Clostridium difficile*; lo cual puede resultar en trastornos intestinales funcionales, prurito anal, candidiasis vaginal o bucal, y enterocolitis ⁽³¹⁾.

No debe ser administrada en mujeres embarazadas o niños menores de 12 años. Cuando el fármaco se une al tejido duro en desarrollo produce fluorescencia y decoloración dental; también deformidad ósea con inhibición del crecimiento. Se han asociado con daño hepático y renal cuando se usan por periodos prolongados ⁽³¹⁾.

1.2.3. Macrólidos

En 1952 se descubre un grupo de antibióticos denominados macrólidos, nombre relacionado con su estructura química. A partir de *Streptomyces erythreus* se obtiene eritromicina, que es el antibiótico tipo del grupo. Desde ese año y siempre a partir de diversas especies de *Streptomyces* se han ido obteniendo los restantes antibióticos del grupo excepto roxitromicina, claritromicina y azitromicina, que son derivados semisintéticos de eritromicina. La estructura química de todos los macrólidos se compone de un anillo lactónico macrocíclico unido por un

enlace glucosídico a diversos desoxiazúcares de amina (desosamina y cladinosa) (4,16, 30 31, 35, 36).

Los macrólidos son antibióticos de medio espectro que presentan actividad frente los géneros *Haemophilus*, *Bordetella*, *Eikenella* y *Brucella*. Son también activos sobre espiroquetas como *Treponema pallidum*, algunos protozoos y algunas especies de *Rickettsia* y *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Actinomyces Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* y ciertas especies de *Mycoplasma*, concretamente *M. pneumoniae* y *Ureaplasma*(4,16, 30 31, 35, 36).

No se aconseja el uso de la eritromicina en el tratamiento de infecciones endodónticas, debido a su poco espectro y secuelas gastrointestinales (15).

Claritromicina se deriva de la eritromicina por la adición de un grupo metilo y fue mejorada la estabilidad ácida y la absorción oral comparada con la eritromicina. Poseen el mismo efecto antimicrobiano y un espectro de acción similar, sin embargo es más activa contra *M. leprae* y *Toxoplasma gondii*. También posee efecto sinérgico su metabolito 14-OH, el cual tiene propiedad antimicrobiana (4,16, 30 31, 35, 36).

1.2.3.1. Farmacocinética y posología.

Los nuevos macrólidos (claritromicina, azitromicina) son estables en medio ácido, por lo que se absorben por vía oral, y son escasamente inactivados por el pH gástrico. Son rápidamente absorbidos en el tracto

gastrointestinal, y se difunden rápidamente hacia los tejidos. La administración de estos antibióticos durante, o inmediatamente después de las comidas reduce su biodisponibilidad, prolongándose también el tiempo de absorción y por tanto el tiempo que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima, la cual se sitúa alrededor de las 2 horas en condiciones normales pudiendo prolongarse hasta 6-7 horas. Para evitar esta interferencia se recomienda administrar el antibiótico una hora antes o dos horas después de las comidas ⁽³¹⁾.

Las ventajas que posee la claritromicina sobre la eritromicina son una frecuencia más baja de trastornos gastrointestinales y una dosificación menos frecuente (500 mg de ataque seguidos de 250 mg, 2 veces al día, por 5 o 7 días, en comparación con los 250 mg, 4 veces al día, por 10-14 días de la eritromicina). Ambos fármacos son muy similares desde el punto de vista terapéutico y la toma de decisiones está basada en el costo (claritromicina es más costosa) y de la tolerancia ^(15, 23).

La azitromicina es otro derivado de la eritromicina pero difiere en muchos aspectos importantes. Posee una mayor actividad contra las bacterias anaerobias Gram negativas y brinda concentraciones prolongadas de medicamento en sangre y tejido. Usualmente se administra con dosis de ataque de 500 mg seguido por 250 mg diarios por 5 o 7 días ^(15, 23). En casos de insuficiencia renal la dosis debe ser reducida, y en casos de daño hepático también se aconseja el control de la dosis ⁽²³⁾.

1.2.3.2. Reacciones adversas

Tras la administración de estos antibióticos, las reacciones adversas que aparecen con mayor frecuencia son los trastornos digestivos. Cuando se emplea eritromicina por vía oral y a dosis elevadas o por vía intravenosa mediante infusión intravenosa rápida o en grandes dosis, pueden aparecer náuseas, vómitos, anorexia, dolor epigástrico e hipermotilidad intestinal con diarreas. La claritromicina y azitromicina poseen efectos similares pero muchos menos graves y mas tolerables ⁽³¹⁾.

El uso de eritromicina con otras drogas como anticoagulantes, bronco dilatadores (teofilina) o anti arrítmicos (digoxin), puede provocar aumento o niveles tóxicos de estos medicamentos en sangre. El uso de eritromicina en pacientes que consumen carbamazepina, ciclosporina, o fenitoina puede provocar aumento de concentraciones de eritromicina en sangre ⁽³¹⁾.

El consumo de antiácidos con azitromicina reduce la absorción del antibiótico. La eritromicina, claritromicina, azitromicina y clindamicina no deben administrarse juntos por que compiten por el mismo punto de unión ribosomal ⁽³¹⁾.

1.2.3.3. Modo de acción de los inhibidores de la síntesis de proteínas

La clindamicina, eritromicina, tetraciclinas, cloranfenicol, estreptomina, estreptogramina B (quinupristina-dalfopristina), gentamicina y kanamicina poseen un modo de acción similar (31, 35, 36, 42).

Existen millones de proteínas producidas por cada célula bacteriana, compuestas por 20 aminoácidos (AA) unidos en cadenas. Dependiendo del orden en cual estos AA estén unidos y de su número, determinará el tipo de función de la proteína. Cada proteína es esencial para el desarrollo de la célula, por lo que los antibióticos de este grupo (Inhibidores de la síntesis de proteínas) se han diseñado para evitar el enlace de los diversos AA, inhibiendo la formación de proteínas para retardar el crecimiento bacteriano o provocar la muerte celular (31, 35, 36, 42).

Los genes (información necesaria para la síntesis de proteínas) son el resultado de la unión de varios codones o AA (cada codón está compuesto por 3 bases nitrogenadas), y el orden de unión de los codones se establece en el núcleo bacteriano, sin embargo, la síntesis de proteínas se da en el citoplasma. Por lo tanto, el gen debe ser copiado en el núcleo y luego ser enviado al sitio de formación de proteínas mediante una estructura llamada ARN mensajero (ARN-m) (31, 35, 36, 42).

A parte del ARN-m se necesitan otros dos componentes para obtener las proteínas. Uno de ellos es el ARN de transferencia (ARN-t donador y aceptor/cargado) necesario para buscar y transportar cada

aminoácido del citoplasma hasta los ribosomas para completar la síntesis de proteínas. El otro componente es el ribosoma, esta estructura está conformada por dos sub unidades, 30s y 50s; cada sub unidad está conformada por ARN ribosomal (ARN-r). Las dos sub unidades más el ARN-m conforman el complejo 70s ribosoma/ARN-m, donde el ARN-m y el ARN-t se acoplan (31, 35, 36, 42).

En la unidad 30s es el lugar donde se fija el ARN-m (comienza con la fase de iniciación para la síntesis de proteínas), Durante la fijación, el *codón de inicio* del ARN-m se ubica en la posición de cadena peptídica o sitio P (unión del ARN-m con el ARN-t donador). El codón de inicio comprende las bases que representan la señal de comienzo para la síntesis (31, 35, 36, 42).

Los aminoglucósidos como la estreptomicina afectan este paso de fijación uniéndose a la porción 30s del ribosoma evitando que el ARN-t donador se fije al sitio P, también pueden provocar la producción de una secuencia incompleta de proteínas debido a la lectura errónea de ARN-m generando un secuencia peptídica no funcional o toxica para la célula (31, 35, 36, 42).

Las tetraciclinas se unen irreversiblemente a la porción 30s y evita que el ARN-t aceptor/cargado se una en el sitio A; esto impide la adición de nuevos aminoácidos al péptido en crecimiento (31, 35, 36, 42).

La unión de los AA de ARN-t donador y ARN-t aceptor/cargado se llama transpeptidación (formación de proteínas por unión de AA de los

ARN-t) y es catalizada por la enzima peptidiltransferasa en la porción 50s. Clindamicina, lincomicina, eritromicina, y cloranfenicol inhiben la transpeptidación afectando los procesos que ocurren en la sub unidad 50s (31, 35, 36, 42).

1.2.3.4. Mecanismo de resistencia bacteriana hacia los inhibidores de la síntesis de proteínas.

Los mecanismos de resistencia de los macrólidos, clindamicina y estreptogramina B han sido identificados de tres formas: 1) modificación del sitio de unión ribosomal mediante una mutación cromosómica (mutación del nucleótido 2058 del ARN-r 23s) o por una metilasa constitutiva (metilación). La metilación o mutación del nucleótido es mediado por un gen. El gen *erm* codifica una metiltransferasa ARN-r 23s que añade grupos de metilo a la adenina 2058 del ARN-r 23s. Estas mutaciones interfieren con la unión de los antibióticos al ribosoma; 2) producción de esterasas (por enterobacterias) que hidrolizan a los macrólidos; y 3) disminución de la permeabilidad de la membrana celular o del egreso activo (31, 35, 36).

En una investigación se analizó la resistencia de 92 cepas de *Streptococcus pyogenes* a varios antibióticos, recolectadas de pacientes con faringoamigdalitis, tratados en instituciones de salud en 5 áreas geográficas diferentes en Seúl, Korea. A las cepas se les realizó pruebas

para determinar qué tipo de serotipo predominó en la muestra (proteína-T o marcador específico sobre la superficie bacteriana) ⁽⁴³⁾.

Los resultados mostraron que el mayor serotipo encontrado en la muestra fue el serotipo T12 (44,6%), seguido del serotipo T4 (19,6%). Todas las muestras fueron susceptibles a la penicilina, vancomicina y cefotaxime. Por otra parte, 38 de las cepas fueron resistentes a eritromicina, 32 fueron resistentes a clindamicina, y 48 fueron resistentes a tetraciclina. De 41 cepas de serotipo T12, 27 fueron resistentes a eritromicina, clindamicina y tetraciclina. Igual resistencia se observó en 3 cepas de 18 del serotipo T28. Los autores concluyeron que existió una alta tasa de resistencia a macrólidos y a tetraciclina entre la muestra analizada, y que el serotipo T12 posee múltiple resistencia ⁽⁴³⁾.

Existen investigaciones donde se evaluó la prevalencia de la resistencia a los macrólidos y la distribución de los determinantes genéticos en cepas aisladas de muestras clínicas de los grupos estreptococcicos beta hemolítico A, C, y G del departamento de microbiología, del hospital Prince of Wales, Hong Kong, de enero 1998 a diciembre 2000. Un total de 496 cepas fueron aisladas, (grupo A = 123; grupo C y G = 373). El 12% de la muestra fueron aisladas de sangre, el 24% de vías respiratorias y el 64% de fluidos corporales o exudados. También se le sumó a la muestra cepas tomadas de sangre y fluido cerebroespinal del periodo 1993-1997 (73 muestras) ⁽⁴⁴⁾.

Se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias de penicilina, eritromicina, claritromicina, tetraciclina, clindamicina y cotrimoxazol. Mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR) se detectaron los genes de metilación *erm*(A), (B), y (C) y el gen de la bomba de expulsión *mef*(A), en iguales cantidades entre los grupos. El 25,6% de las 496 muestras fueron resistentes a la eritromicina. Los grupos fueron muy susceptibles a la penicilina (100%), y hubo un 65,3% de resistencia a la tetraciclina ⁽⁴⁴⁾.

Los autores concluyeron que solo se debe usar eritromicina cuando se determinen microorganismos susceptibles a este fármaco por medio de pruebas, por lo que se debe considerar a las penicilinas como la primera opción y la clindamicina en los pacientes alérgicos, ya que los grupos C y G fueron susceptibles a la clindamicina ⁽⁴⁴⁾.

En los años siguientes se han encontrado más cepas resistentes a macrólidos. Un grupo de investigadores detectaron la presencia de cepas de *S. pyogenes*, aisladas de infecciones de las vías respiratorias superiores, con resistencia a la eritromicina valiéndose de PCR, a su vez, analizaron la presencia de genes macrólidos-resistentes ⁽⁴⁵⁾. Los resultados arrojaron datos donde se pudo establecer que el 90,3% (271 cepas) fueron susceptibles a eritromicina, 9,7% (29 cepas) fueron resistentes a la eritromicina y 1,7% (5 cepas) fueron resistentes tanto a azitromicina como a clindamicina ⁽⁴⁵⁾.

De las 29 cepas resistentes, a 22 (75,9%) se les asoció el gen de macrólidos-resistentes *mef(A)*. No obstante, los autores hacen referencia que cepas de *S. pyogenes* en otros estudios mostraron diferentes genes de resistencia en Japón durante los años 80, principalmente *erm(B)* y *erm(TR)*. Este hallazgo sugiere la diversidad clonal de genes macrólidos-resistentes en *S pyogenes* ⁽⁴⁵⁾.

Incluso se han realizado análisis de forma retrospectiva para evaluar la resistencia a los macrólidos. Se usaron 57 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de pacientes que recibieron terapias prolongadas con macrólidos (eritromicina, 26 cepas; 600 mg diarios y claritromicina, 31 cepas; 400 mg diarios), para el tratamiento de panbriouiolitis difusa en el hospital universitario de Nara, Japón. Los análisis demostraron que todas las cepas del grupo tratado con claritromicina y 25 de 26 cepas tratadas con eritromicina, fueron resistentes a la eritromicina ⁽⁴⁶⁾.

Los autores establecieron la notoria resistencia de esta bacteria a los macrólidos debido a las terapias prolongadas, también asociaron la resistencia a la presencia de los genes *mef(A)* y *erm(B)* principalmente. Por otra, parte aclararon que la resistencia a la eritromicina no afectaba la susceptibilidad de la bacteria ante las penicilinas y quinolonas ⁽⁴⁶⁾.

Eisenblätter et al ⁽³⁴⁾ en el 2009, llevaron a cabo un estudio prospectivo para monitorear el desarrollo de resistencia a macrólidos en cepas de *Streptococcus* del grupo viridans. Las cepas fueron aisladas de

cavidad bucal en 40 voluntarios sanos divididos en 2 grupos; un grupo recibió dosis estándar de 500 mg de claritromicina, 2 veces al día por 5 días (vida media 4-5 h), el otro grupo recibió azitromicina 500 mg al día por 3 días (vida media 12 h). Se tomaron muestras microbiológicas de garganta antes de la primera dosis y luego a la 1, 2, 4, 6, 8 y 12 semanas después de la administración del fármaco, luego se trasladaron posteriormente a un medio de cultivo para análisis de resistencia ⁽³⁴⁾.

Se determinó resistencia a los macrólidos desde la primera ingesta del medicamento y a medida que se incrementó el tiempo de medicación la resistencia fue en aumento. Los investigadores alegaron que el incremento de resistencia a los macrólidos se debe por el tiempo de la droga en los tejidos (Ej. Azitromicina con una vida media prolongada), y que son medicamentos que se deben usar en forma de única dosis ⁽³⁴⁾.

La resistencia a las tetraciclinas está asociada a la adquisición de nuevos plásmidos y/o trasposones asociados a nuevo material genético, los cuales han sido designados como el gen *tet*. Actualmente se han identificado 38 genes relacionados con la resistencia a las tetraciclinas, de los cuales 23 codifican la bomba de expulsión, 11 codifican protección de las proteínas ribosomales, 3 codifican las enzimas inactivadoras y 1 que no se le conoce su función ^(31, 35, 36).

Rossi-Fedele G y Roberts A ⁽⁴⁷⁾, comprobaron la resistencia de *E faecalis* al estar expuesto a altas concentraciones de tetraciclina cuando esta fue usada como irrigante intraconducto. Después de preparar

química y mecánicamente 12 raíces de bovino con NaOCl y EDTA, se dividieron en 2 grupos: a un grupo se le inoculó una cepa de *E faecalis* sensible a la tetraciclina y al otro se le inoculó una cepa de *E faecalis* resistente.

Las concentraciones de tetraciclina fueron las mismas concentraciones de doxiciclina usadas en la solución de MTAD, la cual es una mezcla de doxiciclina a 30 mg mL⁻¹, de un ácido (ácido cítrico), y de un detergente (tween 80). Los resultados revelaron que las cepas resistentes a la tetraciclina podían soportar estas concentraciones por más de 5 min. Los autores concluyeron que la resistencia a tetraciclinas en el *E faecalis* se debía a el trasposón *Tn-916* que contiene el gen *tet* (*M*) que confiere esta habilidad ⁽⁴⁷⁾.

1.3. Antimicrobianos que interfieren con la síntesis del ácido nucléico.

1.3.1. Fluoroquinolonas.

Las Fluoroquinolonas son un grupo de amplio espectro derivadas del ácido nalidíxico (quinolonas); todas poseen un átomo de flúor en la posición 6 y varían entre ellas por las modificaciones estructurales en la posición 1, 5, 7 y 8. La ciprofloxacina es un fármaco efectivo contra una gran variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas (especialmente contra *Pseudomonas aeruginosa*) y es el antibiótico mas difundido de este grupo. Clínicamente es usado para las infecciones

producto de microorganismos facultativos y aerobios, cocos y bacilos Gram negativos. No obstante, con las nuevas fluoroquinolonas también se obtiene excelente actividad antimicrobiana contra las bacterias Gram positivas. (15, 31, 35; 38, 48).

Se recomendó el uso de ciprofloxacina en casos de infecciones persistentes siempre y cuando se hayan realizado pruebas de sensibilidad en las que se demuestren que los microorganismos son susceptibles a este fármaco (15).

La ciprofloxacina al igual que levofloxacina, gatifloxacina, lomefloxacina, esparfloxacina y temafloxacina son análogos del anillo piperazinil en la posición C-7, lo cual brinda mejor actividad contra Gram negativos. Por otra parte, moxifloxacina, clinafloxacina y trovafloxacina son análogos del anillo amino pirrolidina en la posición C-7, lo que ofrece mejores ventajas sobre Gram positivos, a su vez, modificaciones en la posición C-7 mejoran la farmacocinética del medicamento (48).

Alovero et al (49) en el año 2000, examinaron los mecanismos antineumococcos de una nueva Fluoroquinolona (denominadas con el código NSFQ-105, conocida posteriormente como norfloxacina), que fue similar a la ciprofloxacina excepto por la adición de un grupo benzenosulfonylamida en el anillo piperazinil posición C-7.

Se usaron cepas bacterianas *S. pneumoniae* 7785, una cepa quinolona-susceptible aislada de muestras clínicas, y otras de cepas quinolona-resistentes. Los compuestos de ciprofloxacina y norfloxacina

fueron facilitados por Bayer U.K., Newbury, Reino Unido, y Glaxo Wellcome, Stevenage, Reino Unido. Los resultados indicaron que las concentraciones mínimas inhibitorias de ciprofloxacina contra la cepa 7785 fueron 1 µg/ ml, en cambio para las fluoroquinolonas modificadas en el C-7 fueron de 0.06, 0.125, 0.12 y 0.5 µg/ ml, mostrando mayor actividad que ciprofloxacina ⁽⁴⁹⁾.

La ciprofloxacina tiene afinidad para unirse con la topoisomerasa IV en *S. pneumoniae* 7785, siendo la ADN girasa su segundo blanco, lo que se evidenció cuando mutaciones en el gen *gyrA* (ADN girasa) de algunas cepas no modificó la acción antimicrobiana en la ciprofloxacina. Todo lo contrario cuando se evidenciaron mutaciones en el gen *parC* (topoisomerasa IV) en otras cepas, donde se necesitó concentraciones mínimas inhibitorias de 8 µg/ ml ⁽⁴⁹⁾.

Mutaciones de ambos genes ofrecieron alta resistencia a ciprofloxacina. Las modificaciones en C-7 resultaron en cambios del punto de unión en el mecanismo de acción; esto se evidenció cuando las mutaciones en el gen *parC* no afectaron al grupo benzenosulfonylamida, a pesar que eran casi iguales a la ciprofloxacina, mostrando afinidad de unión a la ADN girasa ⁽⁴⁹⁾.

Los autores concluyeron que pequeñas modificaciones en el C-7 no solo mejoraron la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas contra *S. pneumoniae*, sino también, la selección del blanco por parte del

antibiótico, ampliando la efectividad antimicrobiana cuando la primera opción de unión haya creado resistencia ⁽⁴⁹⁾.

Las Fluoroquinolonas son antibióticos ideales para el manejo de procesos infecciosos de tejidos blandos, debido a su mecanismo bactericida único, amplio espectro antimicrobiano (sobre todo de las nuevas Fluoroquinolonas), y su excelente farmacocinética en lo que respecta la absorción y vida media prolongada con un sola dosis al día ⁽⁵⁰⁾.

Bassetti et al ⁽⁵¹⁾ en el año 2002, realizaron un ensayo *in vitro* sobre la efectividad de una nueva fluoroquinolona denominada bajo el código BMS-284756 (garenoxacina), sobre 492 cepas de bacterias Gram positivas aisladas de muestras clínicas de pacientes del hospital de Yale-New Haven y compararon dicha efectividad contra ciprofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, ceftriaxona, imipenem, piperacilina-tazobactam, y amoxicilina/ácido clavulánico.

Los resultados de este estudio mostraron que *Streptococcus spp*, *S. viridans*, *Staphylococcus* coagulasa-negativa, *S. aureus* metacilina-susceptibles y *S. pneumoniae* fueron altamente susceptibles a BMS-284756, seguido de moxifloxacina (otra fluoroquinolona). Ciprofloxacina fue menos efectiva contra *S. pneumoniae*. BMS-284756, imipenem, amoxicilina/ácido clavulánico, ceftriaxona, y piperacilina-tazobactam fueron muy activos contra *Streptococcus* beta-hemolíticos. Todos los antibióticos mostraron buena efectividad contra *S. aureus* metacilina-

susceptibles menos ceftriaxona. BMS-284756 y amoxicilina/ácido clavulánico mostraron excelente actividad antimicrobiana contra *E faecalis*, no obstante ciprofloxacina mostró poca efectividad contra esta bacteria ⁽⁵¹⁾.

Los autores concluyeron que este tipo de Fluoroquinolonas mostró mejores resultados que otros fármacos de esta familia y también contra betalactámicos. Posee buena absorción y cómodo horario de administración-dosis, y debería ser considerada en casos donde se presenten infecciones polimicrobianas con organismos resistentes a otros agentes antimicrobianos ⁽⁵¹⁾.

En un estudio más reciente, Al-Nawas et al ⁽⁵²⁾ realizaron una investigación prospectiva para evaluar *in vivo*, el efecto de moxifloxacina (8 metoxifluoroquinolona) en el tratamiento de infecciones severas de origen odontogénico y compararon su efectividad contra amoxicilina/ácido clavulánico.

La muestra fue conformada por 21 pacientes ubicados en el hospital Universitario de Mainz, Alemania; entre el periodo 2003-2004, a los cuales se les administraron antibióticos después de realizar incisión y drenaje. Se dividieron en 2 grupos (10 pacientes moxifloxacina, 400 mg intravenoso al día y 11 pacientes amoxicilina/ácido clavulánico 2.2 mg intravenoso 3 veces al día). Después del día 2 se administraron dosis orales (400 mg de moxifloxacina al día y 1 g de amoxicilina/ácido clavulánico 3 veces al día) ⁽⁵²⁾.

Los parámetros para suspender la terapia antibiótica fueron: temperatura corporal menor a 38,5 °C, ausencia de dolor a la palpación y ausencia de limitación al momento de realizar la apertura bucal. También se realizaron pruebas de proteína C reactiva y conteo de células blancas. Al examen microbiológico se detectó un 10% de bacterias del género *Streptococcus* productoras de β -lactamasa y 20% de bacterias resistentes a clindamicina. No se encontraron cepas resistentes a moxifloxacina. Hubo control de signos y síntomas a los 5-6 días. Los autores concluyeron que no hubo diferencias significativas entre moxifloxacina y amoxicilina/ácido clavulánico en el control de infecciones severas de origen odontogénico por lo que ambas pueden ser consideradas como una opción de tratamiento. La decisión entre una u otra es el costo (moxifloxacina es más costosa) y a su vez, mencionaron que todo medicamento con uso prolongado puede crear resistencia, y la moxifloxacina no es la excepción ⁽⁵²⁾.

1.3.1.1. Farmacocinética y posología

La ciprofloxacina por vía oral es bien absorbida por la porción superior del tracto gastrointestinal. Los antiácidos reducen la absorción formando un quelato insoluble, al igual que los suplementos multivitaminas que contienen Fe, Mg, Al, Ca, Zn. La vida media de la ciprofloxacina es de 3 horas y usualmente se administran dosis de 250-500 mg, 2 veces al día o 500-750 mg, cada 12 horas; todas las fluoroquinolonas son metabolizadas por el hígado a través de la enzima

P450 y los productos excretados por riñón. No se recomienda su uso en niños (23,36).

Tampoco se recomienda su administración junto a teofilina o cafeína por que resultaría en concentraciones elevadas de estos compuestos en sangre, ya que las fluoroquinolonas inhiben su metabolismo. Por otra parte, aumenta el efecto de warfarina y otros anticoagulantes (23,36).

1.3.1.2. Modo de acción

Las Fluoroquinolonas se consideran bactericidas ya que interfieren con la replicación de ADN. Son los únicos agentes antibacterianos que ejercen su actividad uniéndose a las topoisomerasas bacterianas e inhibiéndolas. Las topoisomerasas (girasas) son enzimas que controlan el súper enrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano. El súper enrollamiento permite a la larga molécula de ADN empaquetarse dentro de célula bacteriana (31, 35, 36).

El ADN debe ser desenrollado para permitir diferentes funciones como replicación, transcripción y reparación del mismo ADN. La inhibición de la actividad de estas enzimas impide a la célula bacteriana producir las proteínas necesarias para su reparación, crecimiento y reproducción, en conclusión una inhibición prolongada conduce a la muerte de la célula bacteriana (31, 35, 36).

Las Fluoroquinolonas actúan a nivel de ADN-girasa, también llamada topoisomerasa tipo II, su función es la de asegurar que la conformación de la molécula de ADN es correcta antes de iniciar la replicación. También actúan sobre la topoisomerasa tipo IV, la cual se encarga de la separación de la molécula de ADN para dar comienzo a la replicación ⁽⁴⁸⁾.

1.3.1.3. Reacciones adversas

Los efectos adversos más comunes con el uso de las fluoroquinolonas son los gastrointestinales. Incluyen náuseas, diarreas, vómito, dolor abdominal. Rara vez están asociadas a la colitis producida por antibióticos. También se incluyen eritema en la piel, dolor de cabeza, somnolencia y fotosensibilidad ⁽³⁶⁾.

Las fluoroquinolonas pueden producir daño al cartílago en crecimiento y artropatía; por ello, no son recomendables en pacientes menores de 18 años ⁽³¹⁾.

1.3.1.4. Mecanismo de resistencia bacteriana.

En un experimento determinaron la secuencia de las regiones de resistencia a las quinolonas de los genes *gyrA*, *gyrB*, y *parC* en *P. aeruginosa* resistente a la ciprofloxacina (MIC 2 a 128 µm/ml), tomando como control 2 cepas sin mutaciones para el análisis de la secuencia de ADN. En los resultados se encontraron mutaciones en las topoisomerasas II (ADNgirasa) de todas las cepas resistentes ⁽⁵³⁾.

En 28 cepas se encontraron mutaciones en *gyrA*. Diez de estas cepas tuvieron mutaciones adicionales en *parC*. Las muestras que presentaron mutaciones en ambos genes (*gyrA* y *parC*) evidenciaron significativamente más resistencia a las fluoroquinolonas, comparadas con aquellas que solo tenía una mutación (MIC de ciprofloxacina, 39.4 contra 10.9 µg/ml; esparfloxacina, 64,0 contra 22,6 µg/ml). En esta investigación no se observaron mutaciones de *parC* únicas, lo que indicó que ADN girasa es el blanco principal de las fluoroquinolonas en *P. aeruginosa*, es decir, las mutaciones en *gyrA* son el mecanismo principal de resistencia en *P. aeruginosa* y que las mutaciones adicionales en *parC* ofrecen resistencia extra ⁽⁵³⁾.

Mutaciones similares fueron detectadas por otro estudio ⁽⁵⁴⁾, cuando determinaron la secuencia de nucleótidos de las regiones quinolona-resistente, específicamente en los genes *parC* y *gyrA*, de 7 cepas del género *Streptococcus* del grupo viridans resistentes a ciprofloxacina, y comparándola con secuencias de ADN de cepas susceptibles del mismo género.

Los resultados de este estudio revelaron que 4 de estas cepas presentaron mutaciones en Serina-79 (a Fenilalanina o Isoleucina) en las subunidades de topoisomerasa IV, lo cual confirió baja resistencia a las ciprofloxacinas ⁽⁵⁴⁾.

De las cepas que presentaron un nivel de alta resistencia (2 cepas) mostraron mutaciones en *parC* y *gyrA*. Las mutaciones en *parC*

permitieron obtener a *S. pneumoniae* resistencia a ciprofloxacina, sin embargo, mutaciones en *gyrA* solo brindaban resistencia cuando estaban acompañadas de mutaciones del gen *parC*. Estos datos sugieren que topoisomerasa IV es el blanco principal de ciprofloxacina en el género *Streptococcus* del grupo viridans, siendo ADN girasa el segundo blanco.

También se analizó la actividad de varios agentes antimicrobianos, principalmente aquellos usados en infecciones producidas por el género *Streptococcus* del grupo *viridans*, y otros fármacos que pudieran usarse como las fluoroquinolonas, las cuales poseen buena actividad contra microorganismos Gram positivos. Se obtuvieron 418 cepas aisladas de laboratorios privados y de hospitales universitarios de Canadá. El 28% de las cepas fueron resistentes a penicilinas, 29% resistentes a eritromicina y 4 % resistentes a clindamicina. De las 418 cepas, 236 fueron resistentes a uno o varios antibióticos, y en estas cepas se estudió la resistencia contra fluoroquinolonas ⁽⁵⁵⁾.

Los resultados evidenciaron que la concentración mínima inhibitoria de ciprofloxacina para inhibir el 90% (MIC90s) de las cepas aisladas fue de 4 µg/ml. No obstante, la MIC90s de trovafloxacina, grepafloxacina, y gatifloxacina fueron de 0.25 µg/ml. De las 125 cepas de *S. mitis*, 50 (40%) fueron resistentes a penicilina y 66 (53%) fueron resistentes a eritromicina, ambos grupos fueron susceptibles a las fluoroquinolonas ⁽⁵⁵⁾.

En este trabajo se confirmó que las nuevas fluoroquinolonas poseen mayor actividad contra cepas aisladas del grupo viridans, por otra

parte, también se mostró como las mutaciones en los genes *parC* y *gyrA* tienden a ocurrir en ensayos *in vitro* e *in vivo* como respuesta al contacto con las fluoroquinolonas. La susceptibilidad de estas bacterias ante la ciprofloxacina fue reducida, por lo que el desarrollo de resistencia a las nuevas fluoroquinolonas puede desarrollarse.

Existen otros genes que confieren resistencia a las fluoroquinolonas, como son los genes de la bomba de expulsión. Gill et al 1999, insertaron un fragmento inactivo homólogo del gen *norA*, responsable de codificar la bomba de expulsión, en la secuencia de ADN en cepas de *S. pneumoniae* resistentes a las fluoroquinolonas. Determinaron que el fragmento inactivo provocó la pérdida de segmentos transmembrana o proteínas responsables de la bomba de expulsión que confieren múltiple resistencia (PmrA). Esta alteración provocó una regresión en la bacteria confiriendo de nuevo la susceptibilidad a las fluoroquinolonas ⁽⁵⁶⁾.

A su vez, se ha reportado resistencia cruzada entre cepas de *S. pneumoniae* y bacterias del género *Streptococcus* del grupo *viridans*. Ferrádiz et al ⁽⁵⁷⁾ en el año 2000, analizaron 3 cepas de *S. pneumoniae* aisladas de muestras clínicas con alta resistencia a ciprofloxacina (3180, 3870, y 1244), con el fin de comprobar la hipótesis que sugiere el intercambio genético entre cepas del género *Streptococcus* del grupo *viridans* y *S. pneumoniae*, basados en la evidencia de que ambas especies comparten el mismo mecanismo de resistencia y una secuencia

de nucleótidos de los genes ADN girasa y topoisomerasa IV similar, lo que hace pensar que se pueden obtener cepas de *S. pneumoniae* resistentes a ciprofloxacina con ADN proveniente de *Streptococcus* del grupo *viridans*.

Después de analizar la secuencia genética de las porciones *parC* y *gyrA* de las cepas, determinaron que la muestra 1244 posee resistencia a ciprofloxacina debido a 2 mutaciones en dichos genes. Por otra parte, las muestras 3180 y 3870 expresaron una variación en la secuencia de nucleótidos elevada cuando se compararon con otras cepas de *S. pneumoniae* (incluyendo la muestra 1244) ⁽⁵⁷⁾.

Los autores especificaron que la amplia variación en la secuencia de nucleótidos de las muestras 3180 y 3870 se debe a la recombinación genética entre especies. Este resultado indicó que existen zonas de baja divergencia en el ADN, que son regiones de recombinación. En el estudio se concluyó que la mutación por intercambio entre especies es 10^5 a 10^6 veces mayor que la mutación espontánea ⁽⁵⁷⁾.

1.4. Nitroimidazoles (Metronidazol)

Metronidazol es un compuesto 5-nitroimidazol, que posee afinidad por microorganismos anaerobios y poca actividad antimicrobiana ante los microbios aerobios. Se ha pensado que el metronidazol participa en ciertas reacciones metabólicas en la bacteria anaerobia, cuyos

metabolitos resultantes interaccionan con la molécula de ADN, y posiblemente otras macromoléculas, lo que provoca la muerte celular. Una vez que el fármaco entra a la célula, se reduce en la posición 5-nitro mediante un transporte de electrones y proteínas, que es parte del metabolismo de la bacteria. Esta alteración del metronidazol provoca una continua difusión de más antibiótico dentro de la célula, aumentando la concentración del mismo que tiene cualidades citotóxicas ⁽³¹⁾.

La efectividad del metronidazol fue examinada por Jacinto et al ⁽⁵⁸⁾ en el 2008, cuando evaluaron la susceptibilidad de *Fusobacterium ssp* ante amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, penicilina G, eritromicina, cefaclor, clindamicina y metronidazol. Se usó una muestra de 110 conductos radiculares de diferentes pacientes (con un rango de 10-64 años de edad en una población de Brasil) que presentaron abscesos periapicales agudos o crónicos con dolor espontáneo. De esta muestra se pudo obtener 580 cepas individuales, conformadas por 88 especies diferentes, 472 cepas fueron anaerobios estrictos de las cuales el 45% fueron Gram negativos. Se encontró *Fusobacterium nucleatum* en 38 conductos radiculares y *Fusobacterium necrophorum* en 20.

Los resultados indicaron que metronidazol fue efectivo en un 100% contra las cepas de *F. nucleatum*, lo que mostró una mayor efectividad cuando se comparó con penicilina G (96,7%); clindamicina (96,7%); eritromicina (70%). Hubo un 93,4% de efectividad contra *F. necrophorum*, siendo más efectivo cuando se comparó con penicilina G (86,7%);

clindamicina (86,7%); eritromicina (73,3%). Amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y cefaclor fueron 100% efectivos contra ambas especies ⁽⁵⁸⁾.

La conclusión de esta investigación fue, que a pesar que el metronidazol fue efectivo contra ambas especies anaerobias, existen estudios ⁽³⁹⁾ donde se evidenció solo un 40% de efectividad por parte de este fármaco y un incremento de resistencia en bacterias facultativas, por lo que no se debe administrar como única medicación en infecciones bucales, debido a la condición polimicrobiana de especies anaerobias estrictas y facultativas.

No obstante, la mayoría de las pruebas de susceptibilidad a medicamentos se han realizado en células planctónicas. Las bacterias establecidas en comunidades polimicrobianas u organizaciones conocidas como biopelículas han demostrado ser más resistentes a concentraciones letales de antibióticos ⁽⁵⁹⁾.

Por tal razón, Noiri et al ⁽⁶⁰⁾ en el 2003 comprobaron la resistencia de la cepa 381 de *Porphyromonas gingivalis* organizada en biopelícula, a gluconato de clorhexidina, clorhidrato de minociclina y metronidazol a 0, 24, 72 y 144 horas, a través de la prueba de bioluminiscencia de ATP. La técnica se basa en la reacción enzimática que ocurre al enfrentar moléculas de ATP con la enzima luciferasa, esto emite un haz de luz cuya intensidad es directamente proporcional al contenido en ATP. Conociendo la cantidad de ATP bacteriano se conoce la cantidad de microorganismos

de la muestra. Las colonias se observaron con microscopio electrónico de barrido.

En este ensayo se demostró que la biopelícula de *P. gingivalis* mostró una susceptibilidad mayor al entrar en contacto con el gluconato de clorhexidina, evidenciado por la disminución considerable de ATP; seguido por el contacto al clorhidrato de minociclina, el cual también produjo una disminución de ATP acompañado de cambios superficiales de la biopelícula, al ser analizada al microscopio, a las 144 h. No hubo diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de metronidazol, concluyendo que este antibiótico no es efectivo contra cepas establecidas en biopelículas ⁽⁶⁰⁾.

Yu et al ⁽⁶¹⁾ en el 2009, hicieron referencia a ciertos estudios que mostraron como el metronidazol es un fármaco efectivo en el tratamiento de infecciones dento-alveolares (medicamento de elección en la gingivitis ulcero necrozante del adulto), gracias a que puede alcanzar excelentes concentraciones terapéuticas en dichas zonas. También analizaron la ventaja del metronidazol sobre otros medicamentos, debido que la resistencia a este compuesto no es común, mostrando un 100% de efectividad sobre bacterias anaerobias estrictas aisladas de enfermedad periodontal/abscesos odontogénicos y saliva, mientras que las mismas cepas desarrollaron resistencia a la amoxicilina.

En función de este análisis, los autores desarrollaron un experimento, usando fibroblastos obtenidos de papilas interproximales de premolares

extraídos por razones ortodónticas en pacientes femeninos de 14 años de edad, con el propósito de determinar la capacidad del metronidazol en entrar en este tipo de células mediante simple difusión. Los resultados mostraron que este fármaco puede alcanzar concentraciones mínimas inhibitorias en fibroblastos y tejido gingival cuando dichas concentraciones también son alcanzadas en plasma, lo que sugiere que la habilidad del metronidazol de penetrar por simple difusión dentro de la célula, también hace que pueda penetrar dentro de los patógenos, explicando de esta forma la rara resistencia ya que no existen transportadores transmembrana que limiten su entrada ⁽⁶¹⁾.

La efectividad de metronidazol con amoxicilina/ácido clavulánico como tratamiento complementario del tejido gingival infectado ha sido estudiada. Cionca et al ⁽⁶²⁾ en el 2009, en una muestra de 51 pacientes entre 25-70 años de edad realizaron un análisis microbiológico mediante la reacción de cadena de polimerasa en zonas de enfermedad periodontal crónica antes de la terapia de raspado y alisado radicular. Después de determinar el tipo microbiota (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, antes conocido como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *F nucleatum*, *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, y *Tannerella forsythia*) se analizó el efecto que pudiera provocar la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico combinado con metronidazol en dichos microbios, con el fin de saber si el paciente puede ser beneficiado con la administración sistémica de antibiótico como tratamiento complementario.

A 25 pacientes se les administró amoxicilina/ácido clavulánico/metronidazol 350/500 mg respectivamente, 3 veces al día, por 7 días. Al resto de los pacientes se les administraron placebos ⁽⁶²⁾.

En los resultados se evidenció que a los pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos no se detectó la presencia de *A. actinomycetemcomitans*, en cambio 3 pacientes del grupo placebo continuaron siendo positivos a la presencia de esta bacteria. También se detectó una disminución de *P. gingivalis* y *T. forsythia*. El grupo bajo el régimen de medicación sistémica obtuvo mejores resultados clínicos asociados a la disminución de sacos patológicos y a la hemorragia gingival después de 6 meses ⁽⁶²⁾.

Los autores concluyeron que la administración de metronidazol combinado con amoxicilina/ácido clavulánico mejoran los resultados clínicos de la terapia periodontal de alisado y raspado radicular en los 6 meses post tratamiento, lo que reduce significativamente la necesidad de terapias adicionales en dicho tiempo. Mismos resultados fueron obtenidos por otros estudios ^(63, 64).

No solo en casos de periodontitis crónica asociada a irritantes se ha recomendado el uso de metronidazol mezclado con la administración de penicilinas. En la literatura se reportaron 2 casos de pacientes masculinos que se sometieron a tratamientos con bisfosfonatos y posterior desarrollo de osteonecrosis en maxilares. A pesar, de que no existe una terapia efectiva contra este tipo de lesiones, recomendaron el uso de terapias

antimicrobianas prolongadas de metronidazol 500 mg mas penicilina VK 500 mg, cada 6 horas por 1, mes antes del desbridamiento del tejido infectado y luego un mes más después de realizado el desbridamiento. Los autores refirieron que hubo un control de la sintomatología y una disminución de signos clínicos de infección, sin embargo, especificaron que no puede ser tomado como un tratamiento definitivo de estas lesiones y que se debe realizar un control periódico de los tejidos bucales (65).

1.4.1. Farmacocinética y posología.

El metronidazol se absorbe con rapidez y permanece en los tejidos por difusión simple. Las concentraciones intracelulares rápidamente se acercan a los niveles extracelulares. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 1 a 3 horas. La unión a proteínas es baja y la vida media del fármaco sin cambios es de 7,5 horas. El fármaco y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. La depuración del metronidazol disminuye en pacientes con alteraciones de la función hepática (31, 36). Las dosis deben ser reducidas en pacientes con daño hepático severo (23).

La AAE, recomienda el uso combinado de metronidazol junto a penicilina o clindamicina, si los síntomas empeoran durante las primeras 48-72 horas de tratamiento único con penicilina o clindamicina. Recomienda una dosis de ataque de 1000 mg de metronidazol seguido de 500 mg cada 6 h por 5 o 7 días (15).

En un reporte del comité académico americano de periodontología en el 2004, hace énfasis sobre la combinación de metronidazol/amoxicilina, la cual provee una relativa y predecible erradicación de *A. actinomycetemcomitans* y marcada supresión de *P. gingivalis*, en casos de infecciones periodontales severas. A su vez, reportaron la combinación de metronidazol/ciprofloxacina, la cual pudiera ser una medicación alternativa en aquellos pacientes que son alérgicos a los antibióticos β lactámicos y que es altamente efectiva en el tratamiento de infecciones combinadas por bacilos anaerobios ⁽⁶⁶⁾.

1.4.2. Reacciones adversas

Pueden ocurrir con frecuencia náuseas, cefaleas, boca seca o sabor metálico. Los efectos adversos infrecuentes incluyen vómito, diarrea, insomnio, debilidad, mareo, estomatitis, erupción cutánea, disuria, orina oscura, vértigo, parestesias y neutropenia. La toma del fármaco con alimentos disminuye la irritación gástrica. El metronidazol tiene un efecto semejante al disulfiram, así que pueden ocurrir náuseas y vómito si se ingiere alcohol durante el tratamiento. El fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o pacientes que estén consumiendo fenitoína (anticonvulsivante) ⁽³¹⁾.

El metronidazol potencia el efecto anticoagulante de los anticoagulantes tipo cumarina. Fenitoína y fenobarbital aceleran la eliminación del fármaco, mientras que la cimetidina puede disminuir la

depuración plasmática. Puede ocurrir toxicidad por litio cuando el fármaco se utiliza con metronidazol.

El metronidazol y sus metabolitos son mutagénicos en bacterias. La administración crónica de grandes dosis condujo tumorigenicidad en ratones. Los datos de teratogenicidad son inconstantes. El metronidazol se evita en mujeres embarazadas o lactantes.

1.4.3. Mecanismos de resistencia.

Aldana et al ⁽⁶⁷⁾ en el 2005, realizaron un ensayo *in vitro* para inducir resistencia al metronidazol en cepas de *Helicobacter pylori*, y posteriormente analizar las mutaciones de los genes *rdxA* y *frxA*. Se utilizaron un total de 5 especies de *H pylori*, las cuales fueron expuestas a dosis iniciales sub inhibitorias de metronidazol para inducir resistencia. La resistencia y la susceptibilidad de las cepas fueron evaluadas por las mutaciones adquiridas en los genes *rdxA* y *frxA*, usando un análisis de secuencia de ADN.

En los resultados se evidenció que las cepas que presentaron un alto nivel de resistencia al metronidazol mostraron simple mutación en el gen *frxA*, pero no hubo cambios en el gen *rdxA*. Cepas con niveles moderados de resistencia presentaron mutaciones simples y múltiples en ambos genes. Las cepas que obtuvieron bajo nivel de resistencia evidenciaron mutación simple en el gen *frxA* ⁽⁶⁷⁾.

Las conclusiones de esta investigación expusieron, que en los ensayos *in vitro* para inducir resistencia al metronidazol en *H pylori*, el gen *frxA* podría ser responsable de la resistencia ⁽⁶⁷⁾.

Otros genes reportados en la literatura son los genes *nim* (*nimA*, *nimB*, *nimC*, *nimD*, y *nimE*). De estos, solo *nimB*, es responsable del 73% de resistencia en *Bacteroides* ⁽³⁶⁾.

2. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.

Pallasch ⁽⁶⁸⁾ en el año 2003, refirió que el valor potencial de la profilaxis antibiótica esta basado en la presunción de que si el antibiótico, sumado a las defensas del hospedero, puede eliminar la infección y restituir la homeostasis, entonces juntos pueden prevenir la infección. Por una parte, el antibiótico elimina o previene el crecimiento bacteriano que pudiera ser eliminado eventualmente por las defensas del organismo, mientras que por otra parte, se espera del antibiótico la prevención de la colonización de cualquier patógeno sin importar su virulencia, factores de adhesión, requerimientos nutricionales y sensibilidad antibiótica.

La profilaxis antibiótica esta diseñada para prevenir infecciones, que en la mayoría de las situaciones, no deberían ocurrir. Por lo tanto, su uso debe estar restringido para la prevención de infecciones, que a pesar que son raras, pueden alcanzar una alta tasa de mortalidad o aquellas que son poco frecuentes, pero no son fatales ⁽⁶⁸⁾.

El objetivo principal de la profilaxis antibiótica es el de prevenir la Endocarditis Infecciosa (EI) (29, 68, 69). La proliferación de microorganismos en el endotelio vascular resulta en EI (70).

Para que exista la colonización de microbios en el endotelio vascular debe haber un daño sobre dicha superficie, producto de cambios radicales de presión, sobre todo en vasos sanguíneos de poco calibre. Estas zonas de flujo sanguíneo turbulento logran crear una condición no infecciosa conocida como Endocarditis Trombótica No Bacteriana (ETNB). Los microorganismos que causan EI, entran al torrente sanguíneo a través de la mucosa bucal, piel o zonas de infección localizada. Estos microorganismos tienen la capacidad de adherirse al trombo creado en la ETNB, y si logran resistir a las defensas del hospedero, se establecen logrando que el organismo desencadene la cascada de la coagulación. La proliferación de microorganismos junto con la agregación plaquetaria forma una condición infecciosa conocida como vegetación, capaz de producir infartos, debido que al crecer disminuye la luz del vaso junto con el suministro sanguíneo (70).

Las bacterias involucradas con la formación de vegetaciones en el endotelio vascular son *S. aureus* y las bacterias del género *Streptococcus* α hemolítico del grupo *viridans*, por lo tanto, la profilaxis antibiótica está orientada para el control exclusivo de estos patógenos. (68, 70).

Bate et al (71) en el 2000, realizaron un ensayo para determinar los genes de virulencia bacteriana asociados a EI, presentes en conductos

radiculares infectados. La secuencia de ADN para este trabajo fue diseñada para amplificar las regiones funcionales de adhesión que necesita la bacteria para unirse a la ETNB, y que comprendían la proteína de unión a fibronectina del género *Streptococcus* (FnBP) y la proteína de unión a fibronectina del género *Staphylococcus* (FgBP). En los resultados del trabajo se evidenció, que con el uso de los imprimadores de FnBP se pudo amplificar esta proteína en 8 conductos radiculares, y con imprimadores de FgBP, se obtuvieron resultados positivos en 7 conductos radiculares.

Las conclusiones de esta investigación ⁽⁷¹⁾ fueron que si las bacterias presentes en los conductos radiculares poseen las proteínas FnBP y FgBP, pueden aumentar el riesgo de causar EI, y que sería entendible administrar profilaxis antibiótica en aquellos pacientes con necrosis pulpares y condiciones físicas que aumenten el riesgo de EI.

Sin embargo, el protocolo para la prevención de endocarditis infecciosa ha estado en evolución en los últimos 50 años. Durante estos años se han promulgado nuevas recomendaciones para la profilaxis. Recientemente, la Sociedad Británica para la Quimioterapia Antimicrobiana publicó que solamente se debe aplicar la profilaxis, en aquellos pacientes que han tenido historia de EI previa, o quienes han sido sometidos a un remplazo de válvula cardíaca, o reconstrucciones de vías o conductos pulmonares ⁽²⁹⁾.

La Asociación Americana del Corazón (AAC) ha reportado 9 publicaciones con el fin de proporcionar la mejor guía para el manejo de pacientes con riesgo de sufrir EI, basadas en 5 principios fundamentales: (a) la EI es una condición rara pero que puede poner en riesgo la vida del paciente, por lo que es preferible su prevención que su tratamiento; (b) condiciones cardíacas subyacentes predisponen el desarrollo de EI; (c) se conoce que las bacteriemias con microorganismos que pueden causar EI, ocurren en asociación con procedimientos dentales invasivos, genitourinarios y gastrointestinales; (d) la profilaxis antibiótica ha demostrado ser efectiva en la prevención experimental de EI en animales; y (e) se ha pensado que la profilaxis antibiótica es efectiva en humanos para la prevención de EI asociada a procedimientos dentales invasivos, genitourinarios y gastrointestinales ⁽⁷⁰⁾.

Durante los últimos 30 años de revisión de la guía para el manejo de EI, los 4 primeros principios han sido inmodificables, por otra parte, el quinto principio ha sido cuestionado por las siguientes razones: (a) la EI es más propensa a ocurrir como resultado de bacteriemias producto de actividades diarias que de aquellas asociadas a procedimientos dentales invasivos, genitourinarios y gastrointestinales; (b) profilaxis puede prevenir muy pocos casos de EI, asociadas a procedimientos dentales invasivos, genitourinarios y gastrointestinales; (c) el riesgo de la presencia de efectos adversos asociados a antibióticos excede el posible beneficio, si lo hay, de la profilaxis antibiótica; y (d) la buena higiene bucal puede reducir el riesgo de la incidencia de bacteriemias producto de actividades

diarias y es mas importante que la profilaxis antibiótica destinada a procedimientos dentales con el objetivo de reducir el riesgo de EI (70).

Conclusiones similares ya habían sido publicadas, donde se estableció que la profilaxis destinada a prevenir la EI debería estar basada principalmente en una buena higiene bucal y en la prevención de las enfermedades bucales, con el objeto de reducir la magnitud de la frecuencia de las bacteriemias espontáneas (72).

Tzukert et al (73) en el año 1986, analizaron datos de EEUU que mostraron que de 400 a 800 muertes al año fueron producto de reacciones anafilácticas por la administración de profilaxis antibiótica con penicilina, con el objeto de prevenir EI. Los autores evaluaron el riesgo/beneficio de la profilaxis con penicilina (amoxicilina) y estimaron que 1,36 personas de cada millón son propensas a morir por anafilaxis producto de la penicilina administrada de forma profiláctica, mientras que 0,26 muertes por millón resultan de procedimientos dentales que originan endocarditis. Enunciado de otra manera, los pacientes que reciben amoxicilina para la prevención de EI poseen 5 veces más riesgo de morir por anafilaxis, que aquellos pacientes que contraen EI en los casos en que la administración de penicilina fue omitida.

En una revisión, se analizó el mecanismo de acción de los antibióticos β -lactámicos, el cual esta basado en la prevención de la transpeptidación para la formación de la pared celular. Para que ocurra esta inhibición, el microorganismo debe estar en una fase de división, es decir, que los

microbios que no se estén dividiendo son más resistentes a la acción de estos antibióticos (23).

Entendiendo el mecanismo acción y la recomendación para la administración de los β -lactámicos, donde se deben obtener concentraciones en sangre por lo menos del 60% entre una dosis y otra, para asegurar niveles óptimos al momento de que empieza la división bacteriana, se pone en duda el efecto bactericida de la profilaxis con penicilinas o cefalosporinas (23).

Cuando se usan β -lactámicos para la prevención de EI, se debería suponer que todos los patógenos están en división celular, inmediatamente que la bacteriemia haya comenzado. Tan pronto como el odontólogo inicia el procedimiento, todas las cepas de *S. aureus* y del género *Streptococcus* α hemolítico del grupo *viridans*, deben “mágicamente” recibir una señal para iniciar la división, una vez que alcancen el torrente sanguíneo. Punto que no ha sido comprobado hasta ahora (23).

Se mencionó un experimento donde se estudió la eficacia de la antibioticoterapia profiláctica en la prevención de EI en válvulas naturales de animales. Se estableció que las bacterias que proliferaron en endocardio fueron de división lenta con un tiempo generacional de 12-24 horas. En este lapso de tiempo no habría suficiente concentración de amoxicilina si se administran 2 ó 3 gramos una hora antes del procedimiento (36).

Existe una lista en donde se publicó una serie de procedimientos odontológicos en los que se recomiendan el uso de profilaxis antibiótica y en los que no se recomiendan ⁽⁷⁴⁾. Los mismos se detallan a continuación:

2.1. Procedimientos odontológicos en los que se recomienda el uso de profilaxis antibiótica:

1. Exodoncia.
2. Tratamiento periodontal. Profilaxis dental en la que se produzca hemorragia.
3. Implantes dentales, avulsiones con posterior reimplantación
4. Tratamientos endodónticos mas allá del foramen apical, cirugías apicales.
5. Colocación inicial de las bandas de ortodoncia.
6. Inyección intraligamentosa.
7. Incisión y drenaje.
8. Colocación del dique de goma (pacientes de alto riesgo), matrices y retracciones gingivales.

2.2. Procedimientos odontológicos en los que no se recomienda el uso de profilaxis

1. Odontología restauradora.
2. Anestesia local.
3. Tratamiento de conducto radicular.
4. Retiro de sutura.
5. Colocación de prótesis.
6. Colocación de brackets de ortodoncia, ajustes ortodónticos.
7. Impresiones, aplicación tópica de flúor.
8. Radiografías.
9. Examen clínico.
10. Biopsia.
11. Drenaje de absceso sin incisión.
12. Cambio de dentadura temporal a permanente.
13. Cepillado dental y uso de hilo dental.

Sin embargo, otros autores simplificaron la lista especificando que cualquier procedimiento odontológico que involucre manipulación de los tejidos gingivales, en pacientes con las condiciones de alto riesgo

estipuladas en el reporte de la Sociedad Británica para la Quimioterapia Antimicrobiana, deben recibir profilaxis antibiótica ⁽²⁹⁾.

2.3. Las recomendaciones para la administración de profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo por parte de la Sociedad Británica para la Quimioterapia Antimicrobiana son ⁽²⁹⁾:

Para pacientes mayores de 10 años se recomienda una única dosis de 3 g vía oral de amoxicilina. Menores a 5 años se recomiendan 750 mg; mayores de 5 años, pero menores de 10 años se recomiendan 1,5 g. Todas estas administraciones 1 hora antes del procedimiento con anestesia local o general.

Si se decide usar la vía intravenosa se recomienda 1 g de amoxicilina en pacientes menores o iguales a 10 años; mayores de 5 años, 250 mg; y pacientes mayores o iguales a 5 años pero menores de 10 años, 500mg, inmediatamente antes de comenzar el procedimiento.

Para pacientes mayores de 10 años, que hayan reportado alergia a la penicilina, se recomienda una única dosis de 600 mg vía oral de clindamicina. Para menores de 5 años se recomiendan 150 mg; mayores de 5 años, pero menores de 10 años se recomiendan 300 mg. Todas estas administraciones 1 hora antes del procedimiento con anestesia local o general.

Para aquellos pacientes alérgicos a la penicilina pero que no pueden tragar cápsulas, se indica suspensión oral de azitromicina 500 mg en pacientes mayores o iguales a 10 años; menores a 5 años, 200 mg; mayores o iguales de 5 años pero menores a 10 años 300mg 1 hora antes del procedimiento como alternativa.

A su vez, se hace referencia en el uso de enjuagues de gluconato de clorhexidina al 0,2% por 1 minuto, antes de cualquier tratamiento.

2.4. Conclusiones de AAC en el 2007 para la profilaxis asociada a procedimientos odontológicos ⁽⁶⁹⁾.

En la última revisión de la AAC se concluyó que: (a) la bacteriemia se produce en una mayor proporción como resultado de las actividades diarias, que por la manipulación de los tejidos durante el tratamiento odontológico; (b) muy pocos casos de EI pueden ser prevenidos, inclusive si la medicación profiláctica es 100% efectiva; (c) solo se debe indicar la medicación profiláctica en casos de alto riesgo cardíaco; (d) solo se debe administrar profilaxis antibiótica en aquellos pacientes donde se vaya a manipular tejido gingival y cumplan las condiciones del punto (c).

3. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS ESPECÍFICOS Y NO ESPECÍFICOS PARA LA COX2. ANALGÉSICOS, ACETAMINOFEN.

El dolor fisiológico es un mecanismo importante de protección y de sobrevivencia, diseñado para advertir al animal de los estímulos nocivos o

del peligro potencial que provenga del ambiente externo. El daño tisular desencadena la respuesta dolorosa (75).

Un problema frecuente en Endodoncia es el desarrollo del dolor e inflamación durante o después de la terapia endodóntica. La sintomatología puede ser de tal magnitud, que llega a alarmar tanto al paciente como al clínico (76).

El proceso del dolor ocurre principalmente durante el daño tisular, no después de que el daño ya está instaurado. Durante la fase del daño a los tejidos, la intensidad y duración del dolor difieren de aquellas respuestas obtenidas cuando se estimula un tejido sano, es decir, existe una disminución del umbral del dolor e incremento de las respuestas dolorosas. Este fenómeno también es conocido como hiperalgesia (75, 77).

Todos los nervios están diseñados para transmitir impulsos nerviosos. Sin embargo, ellos difieren en las modalidades de sensación, conducción y velocidad. Las ramas nerviosas terminan en lugares específicos del sistema nervioso central (SNC) dependiendo del tipo de estímulo, es decir, que la sensación recibida y la respuesta codificada son específicas. Estas sensaciones pueden ser dolorosas, táctiles, gustativas, olfatorias o auditivas (75, 77).

La pulpa dental es capaz de percibir sensaciones y emitir una respuesta específica indiferente del estímulo recibido, en otras palabras, el estímulo puede ser eléctrico, táctil, químico o térmico; la respuesta de la pulpa va a ser la misma, dolorosa (77).

La intensidad del dolor, ya sea leve, moderado o severo, está regulado por la frecuencia de los estímulos, número de nervios, y el tipo de fibra nerviosa involucrada. Existen fibras gruesas de conducción rápida de 12 a 30 m/s, cubiertas de una capa de mielina denominadas A-delta; y otras fibras delgadas de conducción lenta sin la capa de mielina llamadas fibras C, con una velocidad de conducción aproximada de 0.5 a 2 m/s (75, 77).

Las características del dolor están dadas por el tipo de fibra; un ejemplo es la sensación rápida de “pinchazo”, la cual se obtiene de la estimulación de las fibras A-delta, mientras que la sensación de presión, ardor, dolor sordo y espontáneo están dadas por la estimulación de las fibras C. Las fibras C poseen un umbral de excitabilidad elevado, por lo que la estimulación de éstas es directamente proporcional al grado del daño en el tejido (1, 75, 77).

Ante un traumatismo accidental, un traumatismo dirigido y provocado con fines quirúrgicos o un trastorno infeccioso (caries), los tejidos orgánicos responden de inmediato con una reacción inflamatoria con fines defensivos (30).

Esta inflamación tiene, entre otros aspectos, el aumento de tamaño de los tejidos comprometidos y vecinos de la zona afectada, motivado tanto por la hiperemia vascular como por el edema con extravasación de plasma. Esta tumefacción reaccional inflamatoria, que puede ser aséptica o infecciosa, da una asimetría facial y un aspecto en la cara tan desagradable, que, unido a la fiebre, al dolor y a la disminución funcional

de la masticación y locución, crea un problema al paciente durante varios días, en su vida familiar, profesional y social ⁽³⁰⁾

Por otra parte, tanto el edema inflamatorio como la retención de exudados y coágulos, pueden retrasar la cicatrización, dificultar la buena y exacta coaptación de las heridas y entorpecer el comienzo de la reparación ⁽³⁰⁾

Muchos de los mediadores inflamatorios encontrados en el tejido pulpar y perirradicular inflamado activan o sensibilizan los nociceptores y evocan dolor. La inflamación puede causar dolor espontáneo, y también puede prolongar la sensación dolorosa de estímulos, que en ausencia de inflamación, no causarían dolor. Esta actividad espontánea se ha relacionado con el efecto producido por los mediadores químicos de la inflamación sobre la superficie de las ramas terminales de los nervios periféricos nociceptivos, lo cual produce una sensibilización en estas fibras, con lo que se obtiene la liberación de sustancia P y del gen relacionado con el péptido de la calcitonina. Estos neuropéptidos producen, a su vez, un incremento en la liberación de mediadores químicos inflamatorios, creando de esta forma un ciclo repetitivo ⁽⁷⁸⁾.

El daño celular relacionado con la inflamación actúa sobre las membranas celulares, ocasionando que los leucocitos liberen enzimas lisosómicas, el ácido araquidónico se libera entonces a partir de compuestos precursores y se sintetizan varios eicosanoides. El ácido araquidónico es el sustrato usado para la síntesis de prostaglandinas, a

través de la vía de la ciclooxigenasa (COX), las cuales tienen una variedad de efectos en vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas, y células implicadas en la inflamación (30, 79).

El dolor se transmite cuando se despolariza la membrana de la neurona, y la acción de los analgésicos está basada en parte, en la capacidad de estas drogas en reducir la activación o sensibilización de los nociceptores al reducir los mediadores de la inflamación presentes en la zona (31, 79).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) poseen un buen efecto analgésico/antiinflamatorio mediante la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas también se relacionan con otro tipo de funciones en el organismo, tales como, la protección de la mucosa gástrica y control de la función renal, por lo que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas resulta en algunos efectos adversos (31, 79).

Existen 2 isoformas COX, por lo que se dividen en dos grupos de enzimas, COX-1 y COX-2. COX-1 es responsable de la producción de prostaglandinas que mantienen la homeostasis en los tejidos del riñón, estómago, y plaquetas, mientras que COX-2, es responsable de la producción de enzimas involucradas en la inflamación. La selectividad para COX-1 y COX-2 es variable e incompleta para los miembros más antiguos de esta familia, pero están disponibles inhibidores COX-2 altamente selectivos (celecoxib, rofecoxib, meloxicam y valdecoxib) (31, 79).

La terapéutica antiinflamatoria deberá ser complementaria y coadyuvante del tratamiento principal antiinfeccioso, quirúrgico o restaurador, que se haya instituido. La terapéutica antiinflamatoria se administra por lo común a la vez que una terapéutica antibiótica racional y bien planificada, tanto para prevenir como para combatir la infección si la hubiere (30).

Fármaco	Vida media (horas)	Dosis antiinflamatoria recomendada
Aspirina	0,25	1200 a 1500 mg tres veces al día
Apazona	15	600 mg dos veces al día
Celecoxib	11	100 a 200 mg dos veces al día
Diclofenaco	1.1	50 a 75 mg cuatro veces al día
Diflunisal	13	500 mg dos veces al día
Etodolac	6,5	200 a 300 mg cuatro veces al día
Fenoprofeno	2,5	600 mg cuatro veces al día
Flubiprofeno	3,8	300 mg tres veces al día
Ibuprofeno	2	600 mg cuatro veces al día
Indometacina	4 a 5	50 a 70 mg tres veces al día
ketoprofeno	1,8	70 mg tres veces al día
Ketorolac	4 a 10	10 mg cuatro veces al día
Meclofenamato	3	100 mg cuatro veces al día
Meloxicam	20	7,5 a 20 mg una vez al día
Nabumetona	26	1000 a 2000 mg una vez al día
Naproxén	14	375 mg dos veces al día
Oxaprocina	58	1200 a 1800 mg una vez al día
Piroxicam	57	20 mg una vez al día
Rofecoxib	17	12,5 a 50 mg una vez al día
Sulindac	8	200 mg dos veces al día
Tolmetin	1	400 mg cuatro veces al día

Tabla 1. Antiinflamatorios no esteroideos recientes. Tomado de Katzung 2007

Holstein et al (80) en el 2002, realizaron un análisis cuyo propósito fue el de evaluar la selectividad de los AINEs en el manejo del dolor después del tratamiento endodóntico. Utilizaron la fuente de MEDLINE desde 1966 hasta el año 2000. En ese período se seleccionaron como

muestra 59 artículos, basados en el criterio de que cada artículo fue publicado como referencia para el manejo del dolor después de la terapia endodóntica, identificados por el título y la lectura del resumen. Otros criterios incluyeron: los tratamientos endodónticos no fueron quirúrgicos; se usó por lo menos un AINEs, administrado por vía oral, en el estudio; y hubo un grupo placebo.

Según los datos obtenidos se evidenció que el ibuprofeno fue el AINEs más usado frecuentemente para el control del dolor asociado con el tratamiento de conducto, en dosis de 800 mg cada 4 ó 6 horas, siendo la medicación analgésica más efectiva. También se concluyó que la combinación más efectiva para el control del dolor fue flubiprofeno mas tramadol (opioide).

La combinación de flubiprofeno mas tramadol fue publicada previamente en el año 1999 ⁽⁸¹⁾, como una opción farmacológica para el manejo del dolor de origen pulpar. Se seleccionaron pacientes que presentaron un grado de dolor valorado en 30, al momento de la consulta, según una escala del 0-100. Los pacientes para ser incluidos en el estudio debían presentarse sin complicaciones sistémicas y sin historias de úlceras pépticas o gastrointestinales, con dolor de origen pulpar, sin importar el diagnóstico de la patología, entre 18 y 60 años, sin referir alergias a AINEs, y no haber ingerido tipo de algún analgésico por lo menos 4 horas antes del ensayo.

A un total de 49 pacientes se les realizó pulpectomía y fueron separados en 4 grupos. A un grupo se le administró placebo en cápsulas de 500 mg, cada 6 horas; a otro grupo se le administró flubiprofeno con una dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg, cada 6 horas; a un tercer grupo se le controló con 100 mg de tramadol cada 6 horas; y un cuarto grupo que recibió medicación combinada de flubiprofeno/tramadol, con el protocolo individual de cada medicamento.

Los datos recopilados mostraron que la pulpectomía mas el consumo de placebo redujo el dolor en un 50% a las 24 horas. Los pacientes que estuvieron bajo el régimen de medicación combinada refirieron mayor alivio a las 6 y 24 horas, con respecto a los otros grupos. Esta investigación indicó que el uso de un AINEs mas tramadol ofrece un control efectivo de la sintomatología postoperatoria en corto tiempo, no obstante; los autores enfatizaron que la aplicación de un tratamiento endodóntico definitivo es la mejor terapia para el control del dolor de origen pulpar.

La efectividad de otro AINEs se comparó con la del tramadol en procedimientos quirúrgicos invasivos. Se seleccionaron 36 pacientes divididos en 3 grupos iguales: grupo T se le administró 50 mg de tramadol, vía intramuscular; grupo D se le administró 75 mg diclofenaco sódico, vía intramuscular; y grupo P se le indicó placebo. Todas las dosis fueron aplicadas después de la inducción de anestesia general, para llevar a cabo una osteotomía maxilar ⁽⁸²⁾.

Los autores mencionaron que los protocolos realizados en los grupos T y D, son altamente efectivos para el manejo del dolor postquirúrgico, ya que no encontraron diferencias significativas entre ambos. También acotaron que ambos grupos a su vez, fueron más efectivos que el grupo placebo

Datos similares con respecto a la preferencia hacia el ibuprofeno fueron publicados en otros estudios ⁽⁸³⁾. Se seleccionaron al azar 310 miembros de la AAE, a los cuales se les envió de forma electrónica un cuestionario de 26 preguntas, asociadas a 11 situaciones clínicas donde se describió el desarrollo de un dolor severo de origen pulpar. Cada escenario, tuvo las siguientes opciones a seleccionar en lo que se refirió a la medicación analgésica: (a) sin medicar, (b) varias dosis de ibuprofeno o acetaminofén, y (c) medicación con narcóticos combinada con ibuprofeno o acetaminofén.

Los resultados analizados correspondieron el 20% de la muestra, solo 63 miembros de la AAE respondieron el cuestionario. En este estudio se determinó que la medicación de 600 mg de ibuprofeno cada 6 horas al día, fue la opción más utilizada por los miembros de la AAE, sin importar la severidad del dolor, el tipo de diagnóstico pulpar o el tratamiento aplicado. Por otra parte, también se evidenció que los miembros de la AAE prefirieron prescribir AINEs para los casos de dolor severo, antes de considerar la opción del uso de narcóticos.

El ibuprofeno es un derivado simple del ácido fenilpropiónico. En dosis aproximadas de 2400 mg al día, equivale a 4 gramos de aspirina en cuanto a efecto antiinflamatorio. Este fármaco se une a las proteínas en más de 99%, es rápidamente depurado y tiene una vida media de eliminación de 1 a 2 horas. Es metabolizado extensamente por la vía CYP2C8 y CYP2C9 en el hígado, y excretado sin cambios. Los efectos adversos de ibuprofeno, como los de cualquier AINEs no específico, son aquellos relacionados con la inhibición de la COX-1 ⁽³¹⁾.

El ibuprofeno debe ser administrado con precaución en pacientes que consuman aspirina. Evidencia sugiere que el ibuprofeno puede ocupar los sitios de unión de la aspirina impidiendo que ésta logre su función antiplaquetaria. La Federación de Administración de Drogas recomienda que la aspirina deba ser administrada por lo menos 30 minutos antes u 8 horas después de la ingesta de ibuprofeno. La combinación de ibuprofeno mas aspirina aumenta el riesgo de gastropatía ⁽⁸⁴⁾.

Segura et al ⁽⁸⁵⁾ en el 2000, evaluaron la efectividad analgésica del ibuprofeno, durante y después del tratamiento de conducto, a su vez, evaluaron la influencia de la administración de altas dosis de ibuprofeno antes de iniciar la terapia endodóntica, comparándola con el protocolo usual de la clínica diaria.

Fueron incluidos en este estudio un total de 99 pacientes divididos en 4 grupos. Tres grupos de 25 pacientes y un grupo de 24; entre 11 y 66

años; y ambos géneros. Al grupo 1 se le administró 800 mg de ibuprofeno 30 minutos antes de la terapia, seguido de 400 mg de ibuprofeno cada 8 horas por 2 días; el grupo 2 se le aplicó el mismo protocolo con placebo en sustitución de ibuprofeno; el grupo 3, fue tratado con 400 mg de ibuprofeno cada 8 horas por 2 días; y el grupo 4, el mismo esquema del grupo 3 pero se usó placebo en sustitución del ibuprofeno.

Los resultados obtenidos revelaron que el primer grupo, el cual recibió 800 mg de ibuprofeno 30 minutos antes del tratamiento, obtuvo un 93% de respuesta analgésica cuando se comparó con las respuestas analgésicas de los grupos 2, 3, y 4, que estuvieron por debajo del 75%. Los autores concluyeron que el protocolo de medicación usado en el grupo 1 es el más recomendado para el control del dolor en la terapia endodóntica.

El etodolac es un derivado racémico del ácido acético, con vida media intermedia. Resulta ligeramente más selectivo de COX-2 que muchos otros AINEs, aunque puede causar toxicidad gástrica menor, en términos de enfermedad ulcerosa ⁽³¹⁾.

En una investigación evaluaron si la administración profiláctica de 400 mg de etodolac era efectiva en el control del dolor postoperatorio de la terapia endodóntica, y compararon su efecto con 600 mg de ibuprofeno y placebo en una muestra de 36 pacientes. Después de realizar los tratamientos de conductos cada grupo de pacientes reportó mediante una escala visual la sensación de dolor percibida a las 4, 8, 12, 24, 48, y 72

horas de haber iniciado la terapia. Las conclusiones de este ensayo clínico establecieron que el ibuprofeno ofreció el mejor resultado en cuanto a la disminución del dolor, siendo un protocolo de medicación poco costoso y efectivo como medicación analgésica profiláctica ⁽⁸⁶⁾.

Otros investigadores han medido la efectividad del etodolac con respecto a la observada con dexametasona, en la reducción del dolor postoperatorio en pacientes que recibieron tratamiento endodóntico microquirúrgico durante el período 2002-2004 ⁽⁸⁷⁾.

La muestra consistió en 90 pacientes divididos en tres grupos: 37 pacientes fueron medicados con etodolac de 600 mg antes del procedimiento, y luego dosis únicas de 600 mg al día por 48 horas; otro grupo de 30 pacientes se les administró 8 mg de dexametasona antes de la cirugía, seguido de una medicación de 4 mg de dexametasona al día por 48 horas; y un último grupo de 23 pacientes a los que se les facilitó 500 mg de placebo antes de la cirugía, seguido de una dosis única de 500 mg al día por 48 horas ⁽⁸⁷⁾.

Los resultados fueron valorados en una escala del 1 al 10, siendo 1 ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso. En el reporte de 8 horas se recopiló valores entre 3,8 y 2,9; a las 24 horas los datos estaban entre 2,93 y 2,4; a las 48 horas fueron 2,31 y 2,2; y a los 7 días ya se encontraban los valores entre 1,4 y 0,9. Los clínicos declararon que la cirugía apical con técnicas microquirúrgicas produce dolor, y se puede

obtener un buen manejo de éste, con el uso de la medicación con etodolac, así como también con el uso de dexametasona ⁽⁸⁷⁾.

Otro AINEs usado en Endodoncia es el ketorolaco ⁽⁸⁰⁾. Es un fármaco con acción intermedia que se promueve para uso sistémico, como analgésico y no como antiinflamatorio, a pesar que posee ambas cualidades. Ha sido usado con gran éxito para reemplazar a la morfina en algunas situaciones quirúrgicas donde se presenta dolor de grado leve a moderado. Se usa generalmente por vía intramuscular o intravenosa. Su uso por más de 5 días se relaciona con úlcera péptica y daño renal. Está disponible en EEUU con regímenes de administración de 30 a 120 mg al día, que al combinarse con un opiode, puede reducir el requerimiento de éste en un 25 a 50% ⁽³¹⁾.

Curtis et al ⁽⁸⁸⁾ en 1994, seleccionaron un grupo de pacientes que se presentaron a consulta con dolor severo. El grado de dolor se midió usando una escala de 100 mm, donde 0 mm fue considerado ausencia de dolor y 100 mm como el dolor máximo percibido. Los pacientes que marcaron la escala por encima de 75 mm fueron seleccionados para este estudio. A su vez, los pacientes no podían presentar antecedentes de úlcera péptica, alergia a algún AINEs o aspirina, no haber consumido algún analgésico 3 horas antes del experimento, trastornos psicológicos o algún tipo de adicción.

Se dividieron en 2 grupos, a un grupo se le administró por vía intramuscular ketorolaco de trometamina 60mg/2mL; al otro grupo se le

administró solución fisiológica de la misma forma. Los resultados fueron evaluados por la misma escala cada 10 min hasta completar 90 min después de la administración. Los pacientes que recibieron placebo no mostraron cambios en la reducción del dolor. Por otro lado, los pacientes que recibieron ketorolaco experimentaron una reducción del dolor significativa hasta lograr un 93,5 % de alivio al completarse el ensayo.

En otro trabajo se aplicaron inyecciones intrabucales de ketorolaco de trometamina en pacientes que se presentaron emergencias endodónticas. Se formaron 4 grupos de la siguiente manera: (i) inyecciones intramusculares de placebo e inyecciones periapicales de placebo; (ii), inyección intramuscular de ketorolaco 30mg e inyección periapical de placebo; (iii), inyección intramuscular de placebo e inyección periapical de ketorolaco 30mg; y (iv), inyección intramuscular de placebo e inyección periapical de 2% de mepivacaína con 1:20,000 levonordefrina ⁽⁸⁹⁾.

Los grupos que recibieron ketorolaco y la solución anestésica, reflejaron un incremento en el alivio a partir de 30 minutos de haber inyectado los fármacos. Este resultado demostró que la inyección de ketorolaco produjo un efecto analgésico importante entre los 30 y 45 minutos posteriores a la medicación, siendo 3 veces más efectiva que la inyección de placebo. También se evidenció que el ketorolaco no fue irritante a los tejidos bucales, pero sí produjo dolor al momento de la infiltración.

El efecto del ketorolaco trometamina (toradol 10 mg), se comparó con el obtenido con acetaminofén/codeína 325/15 mg. Se aplicó este ensayo en una muestra de 66 pacientes con dolor severo asociado a periodontitis apical aguda. Se dividieron en 2 grupos y la intensidad del dolor se determinó de la misma forma que ensayos anteriores. Hubo un chequeo cada 10 minutos, por 90 minutos, con la ayuda de la escala y se determinó que el grupo que recibió ketorolaco indicó los niveles de sensibilidad más bajos con respecto al grupo que estuvo bajo el régimen de acetaminofén/codeína ⁽⁹⁰⁾.

En otros ensayos se ha investigado y comparado el efecto producido por AINEs específicos para la COX-2, con los obtenidos por el ibuprofeno. Gopikrishna y Parameswaran ⁽⁹¹⁾ en el año 2003, determinaron en su estudio la capacidad de una sola dosis de 50 mg de rofecoxib en reducir el dolor postoperatorio, administrado antes de realizar la terapéutica endodóntica, en un grupo de 15 pacientes. A su vez, se comparó dicho beneficio haciendo el mismo protocolo con 600 mg de ibuprofeno y placebo, en grupos de igual cantidad de personas. Se midió la intensidad del dolor mediante un reporte dado por el paciente a las 4, 8, 12, 24, 48, y 72 horas después de haber realizado la pulpectomía.

A las 4 y 8 horas no hubo diferencias significativas entre la medicación con rofecoxib e ibuprofeno, pero ambos brindaron mejor efecto analgésico que el placebo. No obstante, cuando se compararon los fármacos a las 12 y 24 horas, rofecoxib mostró un control más efectivo del

dolor postoperatorio que el ibuprofeno. De 17 pacientes con periodontitis apical aguda, solo 9 necesitaron medicación adicional para el dolor. Este estudio comprobó el efecto analgésico prolongado del rofecoxib con la administración de una sola dosis, sin embargo; en casos de periodontitis apical aguda el requerimiento de otra dosis puede ser necesaria para el control absoluto del dolor. También se especificó que no hubo diferencias en el tipo de droga con respecto a la necesidad de otra dosis adicional.

Por otra parte, resultados poco convincentes en lo que se refiere a los analgésicos COX-2, se han publicado en la literatura endodóntica. Nekoofar et al 2003, investigaron el efecto analgésico de 15 mg de meloxicam, 20 mg de piroxicam, y placebo; en 51 pacientes que se presentaron a consulta con dolor, a través de un ensayo doble-ciego, placebo-controlado al azar realizado en la Universidad de Teherán, Irán

(92).

Cada paciente se medicó al azar después de que se le realizó el tratamiento de conductos radiculares en una sesión, y se les entregó una escala para ser llenada en las próximas 24-48 horas luego del tratamiento. La escala consistió en una línea de 9 cm, donde 0 cm significó ausencia de dolor y 9 cm significó el dolor más fuerte percibido

(92).

Los resultados no mostraron diferencias significativas entre la eficiencia analgésica obtenida con placebo, meloxicam y piroxicam. Por otro lado, el tiempo sí tuvo un efecto importante sobre la sintomatología

en todos los grupos. Los autores concluyeron, que la forma más efectiva de reducir el dolor en la consulta de emergencia, se basa en la eliminación de todo el tejido inflamado, mediante la pulpectomía y preparación químico-mecánica completa de los conductos radiculares, más que en la medicación sistémica ⁽⁹²⁾.

Existen otros analgésicos que no pertenecen a la familia de los AINEs, usados en el control del dolor de grado leve a moderado. El acetaminofén es uno de los fármacos que más se utilizan en este tipo de situaciones, donde el efecto antiinflamatorio no es requerido. Es el metabolito activo de la fenacetina, que origina el efecto analgésico de ésta. Es un inhibidor débil de las prostaglandinas en los tejidos periféricos y por lo tanto, no posee efectos antiinflamatorios significativos ^(31, 93).

El acetaminofén es administrado por vía oral y su absorción se relaciona con la velocidad de vaciado gástrico. Suelen lograrse concentraciones sanguíneas máximas en 30 a 60 minutos, por lo que el régimen recomendado es de 325-500 cada 6 horas para dolor leve o moderado respectivamente. Se puede potenciar su efecto al ser combinado con narcóticos como la codeína, o con AINEs como el ibuprofeno ⁽³¹⁾.

Se fija levemente a las proteínas plasmáticas, en parte se metaboliza por las enzimas microsómicas hepáticas y se transforma en un sulfato de acetaminofén y glucorónico, que son farmacológicamente inactivos, menos del 5,5% se excreta sin cambio. Una ingesta de 15

gramos de acetaminofén se considera letal y está asociada a hepatotoxicidad grave con necrosis lobular central, en ocasiones relacionada con necrosis tubular renal. Los primeros síntomas del daño hepático incluyen náuseas, vómito, diarrea, y dolor abdominal (31, 93).

Al igual que el ibuprofeno también fue evaluada la efectividad analgésica del acetaminofén, al ser administrado antes de la terapia endodóntica. Ianiro et al (94) en el 2007, compararon el efecto analgésico de la administración preoperatoria de acetaminofén, ibuprofeno combinado con acetaminofén, y placebo; en 40 pacientes con pulpitis irreversible. La efectividad del fármaco fue determinada por la calidad de la anestesia del nervio dentario inferior.

A 14 pacientes se les administró 1000 mg de acetaminofén en su presentación comercial de Tylenol[®] de rápido efecto analgésico; a 13 pacientes se les combinó la misma forma comercial de acetaminofén con ibuprofeno de 600 mg, en su presentación de Advil[®] cápsulas con gel líquido; y a 13 pacientes se les dió a consumir placebo, el cual comprendía una cápsula de gelatina rellena de azúcar. Las administraciones de los medicamentos fueron dadas entre 15 y 30 minutos antes de realizar la anestesia del dentario inferior (94).

Los resultados mostraron que 11 de los 14 pacientes que consumieron acetaminofén no experimentaron dolor o sensación de frío ante la prueba diagnóstica, a 15 minutos de haber aplicado la anestesia. De los 13 pacientes con medicación combinada, solo 10 pacientes no

mostraron sensibilidad al frío después de 15 minutos de haber aplicado la anestesia. De los 13 pacientes que estaban bajo el protocolo con placebo, 12 no experimentaron sensación de frío, 15 minutos después de la anestesia. No obstante, 6 de estos 12 pacientes del grupo placebo experimentaron dolor o incomodidad durante el abordaje ⁽⁹⁴⁾.

Los autores concluyeron que los resultados obtenidos con la medicación de acetaminofén o su combinación con ibuprofeno no mostraron diferencias significativas. Por otra parte, determinaron que la medicación con este tipo de analgésicos pudiera ayudar en el control de la anestesia del dentario inferior en los casos de pulpitis irreversibles, aunque este protocolo no mostró diferencias importantes cuando se comparó con el grupo placebo ⁽⁹⁴⁾.

Resultados diferentes se han obtenido con estudios similares donde se indicaron analgésicos antes de la aplicación de anestesia. En un experimento realizado, cuyo objetivo fue comprobar el beneficio de la premedicación con 200 mg de ibuprofeno, 1 hora antes de la anestesia, con aquel obtenido al usar acetaminofén más codeína 300/20 mg o placebo, en 60 dientes multirradiculares inferiores con pulpitis irreversible ⁽⁹⁵⁾.

Los resultados evidenciaron que los niveles más bajos de sensibilidad se observaron en los grupos donde se indicó ibuprofeno, seguido por aquellos observados en el grupo de acetaminofén más codeína. El grupo placebo no mostró disminución significativa de la

sensibilidad. Esta sensibilidad fue medida con un pulpómetro después de que el paciente refirió sensación de adormecimiento en el labio inferior ⁽⁹⁵⁾.

En esta investigación se concluyó, que la administración de ibuprofeno o acetaminofen/codeína 1 hora antes de la inyección de anestesia es un método efectivo, para lograr una anestesia profunda en los casos de pulpas inflamadas. Se encontró que el ibuprofeno fue superior cuando se comparó con acetaminofén/codeína o placebo; casi todos los dientes con pulpas inflamadas no respondieron al pulpómetro, una vez de que se aplicó la anestesia combinada con la medicación oral de ibuprofeno ⁽⁹⁵⁾.

Los autores recomendaron administrar ibuprofeno de forma preoperatoria antes de la anestesia, en aquellos pacientes con sintomatología al momento de la consulta, con el fin de lograr anestesia profunda y comodidad para el paciente durante el procedimiento ⁽⁹⁵⁾.

De igual manera, se ha reportado en ensayos previos la eficacia de la combinación de ibuprofeno con acetaminofén ⁽⁹⁶⁾. En esta prueba se compararon los efectos de ibuprofeno con ibuprofeno/acetaminofén en el manejo del dolor postoperatorio después de realizar el tratamiento de conductos radiculares. Los investigadores crearon la hipótesis de que la combinación de estos fármacos pudiera ser más efectiva en el control del dolor cuando se comparará con la medicación de ibuprofeno solo o con placebo.

De los 93 pacientes analizados, solo 65 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron divididos en 3 grupos: grupo ibuprofeno 600 mg, grupo placebo y grupo acetaminofén/ibuprofeno 1000/600 mg. Sin embargo; solo se pudo obtener información de 57 pacientes. Después de realizar la pulpectomía, se le administró a cada paciente una dosis única del medicamento correspondiente al grupo al que pertenecían ⁽⁹⁶⁾.

Los autores concluyeron que en los casos de pulpitis irreversible, la disminución del dolor después de realizar la pulpectomía, fue similar en el grupo placebo y en el grupo ibuprofeno, lo que indicó que el efecto de alivio no fue dado por el ibuprofeno en si, sino por la eliminación del tejido inflamado. Por otra parte, los efectos analgésicos del grupo con medicación combinada fueron superiores a los otros 2 grupos, cuando se evaluó a las 8 horas ⁽⁹⁶⁾.

4. OPIOIDES

Los opioides son la clase de drogas más antiguas que todavía se encuentran en la terapéutica regular. Su uso no solo esta limitado al tratamiento del dolor moderado a severo. Estos fármacos, también son usados para el control de la ansiedad, disnea, diarrea, y edema pulmonar ⁽⁹⁷⁾.

El término narcótico, utilizado a menudo en relación con este grupo de medicamentos, es impreciso, ya que “narcosis” tiene una connotación de

alletargamiento o somnoliento; el término “analgésico opioide” es mas apropiado porque implica producción de analgesia sin causar sueño o pérdida de la conciencia, al menos la sedación es observada en casi todos los opioides. Comúnmente se entiende que los opioides son derivados alcaloides naturales y semisintéticos del opio, sus derivados farmacológicos sintéticos similares, así como otros compuestos cuyas acciones parecidas al opio son bloqueadas por la naloxona, un antagonista no selectivo de los receptores opioides (31).

El opio se obtiene de la amapola del opio, la cual secreta un látex blanco; que al estar en el exterior se torna pardo y sólido en reposo. Se obtienen 20 alcaloides de ésta goma. El principal alcaloide de la sustancia se conoce con el nombre de morfina, en una proporción del 10%; seguido de la codeína con el 0,5% que se sintetiza comercialmente a partir de la morfina (31).

El control de la sintomatología es un reto en diversas situaciones, ya que el dolor es una condición fisiopatológica compleja. También se encuentra la posibilidad que éste pudiera continuar mediante la activación de otros mecanismos, más allá del tiempo de cicatrización. La extensión de la fase dolorosa esta relacionada con un componente afectivo importante. Los pacientes que sufren de dolor crónico pueden convertirse en personas ansiosas, depresivas, o tener la necesidad de lidiar con alteraciones de los nervios nociceptivos durante toda su vida (98, 99).

Los opioides son considerados el pilar de la terapéutica del dolor crónico en pacientes con o sin cáncer. A pesar, de que existe información que especifica, que los AINEs son los fármacos de elección para el control de dolor leve a moderado, con un bajo riesgo cardiovascular, gástrico o hepático; los opioides son medicamentos ideales para ser administrados en combinación con la terapia analgésica de los AINEs con el fin de potenciar el efecto, o solos, cuando los AINEs estén contraindicados (31, 80, 97, 98, 99).

El dolor neuropático se refiere al dolor crónico que se origina a consecuencia de una patología o daño al tejido nervioso. Diabetes, infección viral (herpes zoster), compresión o trauma del nervio durante una cirugía, y enfermedades autoinmunes son ejemplos de situaciones que pueden provocar dolor neuropático crónico. Esta condición aborda ambos mecanismos centrales y periféricos de sensibilización nerviosa. No solo los nervios afectados producen una interpretación errónea de los estímulos percibidos, sino también, que los nervios sin condición patológica que comparten la zona con los axones lesionados, pueden dar respuestas nociceptivas alteradas (100).

En una revisión llevada a cabo por Zöllner y Schäfer (101) en el 2007, se publicó que la aplicación de Medicamentos Agonistas de Receptores Opioides (MOR) en el tejido inflamado logró un efecto antinoceptivo. Los resultados recopilados por estos autores, sugirieron que los fármacos MOR poseen un lugar de acción periférico en las fibras nerviosas

presentes en el tejido inflamado, provocando una disminución de la percepción nociceptiva.

En conclusión, algunos receptores opioides (μ) se encuentran en la periferia de los nervios y la aplicación de MOR puede mediar una respuesta analgésica potente por unión a dichos receptores. El proceso inflamatorio provoca una interrupción del perineuro, lo que crea un aumento de la permeabilidad del fármaco. Esto pudiera explicar la capacidad de los medicamentos MOR, en producir una analgesia más efectiva en los tejidos inflamados cuando se compara con el efecto obtenido después de la administración local sobre tejidos que carecen de procesos inflamatorios ⁽¹⁰¹⁾.

La mayor parte de los opioides se absorben bien desde sitios de inyección subcutánea e intramuscular, así como desde las mucosas de la nariz o la boca. A pesar que los opioides poseen afinidad variable a las proteínas plasmáticas, los fármacos salen de la sangre con rapidez y se localizan en concentraciones altas en cerebro, pulmones, hígado, riñones y bazo. Aunque las concentraciones en músculo esquelético pueden ser bajas, estos tejidos funcionan como reservorio del medicamento debido a su mayor volumen. Los opioides son transformados en metabolitos polares, que luego se excretan con facilidad por los riñones ⁽³¹⁾.

Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis aproximada (mg)	Proporción de potencia Oral:Parenteral	Duración de la analgesia (horas)	Eficacia máxima	Potencial abuso/ Adicción
Morfina		10	baja	4 a 5	Alta	Alta
Hidromorfona	Dilaudid	1,5	baja	4 a 5	Alta	Alta
Oximorfona	Numorphan	1,5	baja	3 a 4	Alta	Alta
Metadona	Dolophine	10	Alta	4 a 6	Alta	Alta
Meperidina	Demerol	60 a 100	Media	2 a 4	Alta	Alta
Fentanil	Sublimaze	0,1	solo uso parenteral	1 a 1,5	Alta	Alta
Sufentanil	Sufenta	0,02	solo uso parenteral	1 a 1,5	Alta	Alta
Alfentanil	Alfenta	titulada	solo uso parenteral	0,25 a 0,75	Alta	Alta
Levorfanol	Levo-Dromoran	2 a 3	Alta	4 a 5	Alta	Alta
Codeína		30 a 60	Alta	3 a 4	Baja	Media
Oxicodona*	Percodan	4,5	Media	3 a 4	Moderada	Media
Dihidrocodeína*	Drocode	16	Media	3 a 4	Moderada	Media
Propoxifeno	Darvon	60 a 120	Solo uso oral	4 a 5	Muy Baja	Baja
Pentazocina	Tawil	30 a 50	Media	3 a 4	Moderada	Baja
Nalbufina	Nubain	10	solo uso parenteral	3 a 6	Alta	Baja

Tabla 2. Algunas propiedades farmacológicas de los opioides de importancia clínica, incluyendo la efectividad vía oral. Tomado de Katzung 2007.

*disponible en tabletas que contienen ácido acetilsalicílico

Locher-Claus et al ⁽¹⁰²⁾ en el 2005, comprobaron y compararon la analgesia postoperatoria de la morfina, ibuprofeno y un anestésico local, aplicados de forma preoperatoria en un grupo de ratas a las que se les expuso de forma intencional la pulpa dental al medio externo. Para este trabajo los investigadores usaron a la fosfoproteína nuclear (Fos), ya que ésta puede funcionar como marcador de los nervios nociceptivos periféricos cuando son estimulados.

Se aplicaron dosis de morfina 30 minutos antes de realizar el procedimiento, vía sub cutánea en el sub núcleo caudal del trigémino. Hubo una reducción de la expresión de proteína Fos significativa cuando se comparó con el grupo placebo, el cual recibió una inyección de

solución salina en la misma zona anatómica. Resultados similares se observaron con las dosis de anestésico local, siempre y cuando éste sea administrado con vasoconstrictor. Los resultados con ibuprofeno no mostraron una reducción considerable de la proteína.

Los autores afirmaron que la importancia de este estudio radicó en el hecho de que se puede controlar el dolor dental postoperatorio de una manera más efectiva con el uso de opioides administrados antes del procedimiento, sumado a la aplicación de anestésicos locales de larga duración.

Resultados diferentes con el uso de ibuprofeno en el control de la sensibilidad postoperatoria, se han discutido previamente en esta revisión. En dichos datos se corroboró el efecto analgésico importante brindado por este AINEs a la terapia ^(85, 95).

Estudios previos han enfatizado que la acción del ibuprofeno no solo puede ser mejorada con la adición de acetaminofén, sino también con la medicación combinada con opioides. Po y Zhang ⁽¹⁰³⁾ en el año de 1998, demostraron que la adición de un opioide como la codeína al ibuprofeno, aumenta el efecto analgésico del AINEs.

Mediante una revisión sistematizada de la literatura y de meta-análisis de ensayos controlados, concluyeron que el ibuprofeno es el fármaco más efectivo en el control del dolor dental, pre y postoperatorio. Las dosis manejadas fueron entre 50 y 400 mg, siendo estas dosis entre un 19 y 31% más efectivas cuando se compararon con las dosis de

placebo. Esta efectividad aumentó, según los datos recopilados, en un 8% cuando se le adicionó a la terapéutica 60 mg de codeína. No obstante, también hubo un incremento de efectos adversos.

En conclusión la combinación de 400 mg de ibuprofeno con 60 mg codeína, es eficaz en el control del dolor postoperatorio.

La codeína, oxycodona, dihidrocodeína e hidrocodona son agonistas de los receptores μ , un poco menos eficaces que la morfina o tienen efectos adversos que limitan la dosis máxima tolerada cuando se hacen intentos por lograr analgesia comparable a la de la morfina ⁽³¹⁾. Estos compuestos rara vez se utilizan solos, aunque se encuentran combinados en formulaciones que contienen ácido acetilsalicílico o acetaminofén y otros medicamentos ^(31, 95, 99, 104).

Goodwin et al ⁽¹⁰⁴⁾ en el 2009 establecieron que una terapéutica racional del uso de opioides esta basada, en administrar y mantener las dosis mas bajas, sin perder la efectividad, de estos medicamentos. Esto debería resultar exitoso con una terapéutica combinada y sinérgica que disminuya el riesgo de toxicidad. Mencionaron, según su experiencia clínica, que los opioides usados cuidadosamente en combinación con AINEs o acetaminofén han sido una gran ayuda para alcanzar el frágil balance entre la seguridad del paciente y el logro de una analgesia correcta.

Este criterio sobre el uso sinérgico de opioides y AINEs/acetaminofén es compartido por muchos especialistas y no

especialistas, según la data recopilada para la Asociación Americana del Dolor ⁽⁹⁹⁾.

Se pudo observar que las combinaciones de hidrocodona mas acetaminofén, oxicodona mas acetaminofén, codeína mas acetaminofén, propoxifeno mas acetaminofén, tramadol mas acetaminofén y otras combinaciones con opioides superaron mas del 90% de una muestra de 3,902,486 prescripciones, donde era necesaria la ingesta de los fármacos 4 ó mas veces al día, en pacientes con dolor crónico ⁽⁹⁹⁾.

Entre los efectos tóxicos relacionados con los opioides se encuentran en la literatura: inquietud conductual, temblores, hiperactividad; depresión respiratoria; náuseas y vómito; aumento de la presión intracraneal; hipotensión postural acentuada por hipovolemia; estreñimiento; retención urinaria; prurito alrededor de la nariz, urticaria (más frecuente con la administración parenteral); y la muerte ⁽³¹⁾.

Ferreirós et al ⁽¹⁰⁵⁾ en el 2009, reportaron un caso de intoxicación por codeína administrada por vía oral en 2 gemelos del género masculino, de 3 años de edad. Uno de los niños murió por aspiración de contenido gástrico, producto del vómito constante, lo cual también hizo que la resucitación cardiopulmonar no fuera exitosa. La autopsia reveló edema intracraneal. Mediante el uso de cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en tándem, se encontró codeína, morfina y sus principales metabolitos en fluido cerebro espinal, orina y cerebro.

Como el acetaminofén que comparte algunas, pero no todas, las características de los AINEs; existe un fármaco analgésico sintético, que comparte algunas características, pero no todas, de los opioides. El tramadol posee efectos agonistas sobre los receptores opioides (μ), por lo que será considerado en esta revisión como un opioide (31, 93, 97).

Se piensa que actúa a través de un metabolito activo que tiene acciones analgésicas débiles similares a las del propoxifeno. La dosis sugerida es de 50 a 100 mg vía oral, 4 veces al día. La toxicidad incluye dependencia y síntomas de abstinencia, convulsiones y pocas veces, reacciones anafilácticas. Este agente puede ser de utilidad en el control del dolor neuropático crónico, debido a su acción inhibitoria sobre la captación de noradrenalina y serotonina, lo cual ofrece un efecto sinérgico que mejora el mecanismo de acción de los opioides (31, 93).

El tramadol se ha usado con éxito en el control del dolor de origen dental (81), otros estudios mas recientes mostraron la capacidad de este fármaco de controlar la sintomatología postquirúrgica.

Ong et al (106) en el 2005 investigaron la analgesia producida por una dosis única preoperatoria de tramadol, por vía intravenosa y luego la compararon con aquella obtenida con tramadol, pero por vía oral, con el fin de prevenir el dolor postoperatorio seguido de la exodoncia de los terceros molares.

Setenta y dos pacientes separados en 2 grupos fueron incluidos en este estudio. A un grupo se le administró tramadol intravenoso, 50 mg, y

una dosis oral de placebo antes de la cirugía; al otro grupo se le indicó tramadol por vía oral, 50 mg, y solución fisiológica vía intravenosa antes del acto quirúrgico. Los investigadores evaluaron la sintomatología a las 8 horas post exodoncia y concluyeron que el tramadol intravenoso fue más efectivo en el control de la sintomatología. Esto se evidenció con la necesidad del grupo que ingirió tramadol por vía oral, en recibir más dosis de analgésico. En otras palabras, el tramadol por vía intravenosa ofrece alivio postquirúrgico por más de 8 horas.

En otro estudio similar, Pozos-Guillen et al ⁽¹⁰⁷⁾ en el 2007, aplicaron una dosis de tramadol de 100 mg por vía intramuscular, 1 hora antes de la exodoncia de terceros molares (grupo 1) y comprobaron si existió alguna diferencia al aplicar la misma dosis de tramadol inmediatamente después del procedimiento (grupo 2). También se utilizó una muestra control a la cual se le inyectaron 2 mL de solución salina, vía intramuscular (grupo 3).

Los resultados revelaron un control del dolor postoperatorio en un 86% a las 24 horas en el grupo 1, seguido por el manejo de la sintomatología en un 70% y en 36% del grupo 2 y 3 respectivamente. Esta investigación comprobó que la administración de tramadol 1 hora antes del procedimiento, es una terapia efectiva en el control del dolor agudo postquirúrgico ⁽¹⁰⁷⁾.

5. ANTICONVULSIVANTES EN EL CONTROL DEL DOLOR FACIAL (DOLOR NEUROPÁTICO).

Los anticonvulsivantes son medicamentos usados principalmente para la prevención y tratamiento de las convulsiones, de igual forma, para el control y manejo de migrañas. Algunos fármacos de este grupo se han utilizado recientemente en la terapia de diversas situaciones relacionadas con el dolor crónico como la neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor del miembro fantasma, y otro tipo de afecciones nerviosas oro-faciales producto del daño al tejido nervioso por traumatismos quirúrgicos o accidentales ⁽¹⁰⁸⁾.

5.1. Gabapentina

La gabapentina es un nuevo anticonvulsivante aprobado por la Federación de Administración de Drogas para el tratamiento parcial de convulsiones en el adulto. Salió al mercado en el año de 1994 mostrando muy buena efectividad y poca toxicidad. Los mecanismos de acción son poco conocidos, pero se sabe que posee receptores específicos en el cerebro, lo que inhibe a los canales de sodio (Na), y también se ha demostrado que inhibe las sub unidades $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio, impidiendo la transmisión del impulso nervioso. A pesar de su relación estructural con el GABA, este fármaco parece no actuar sobre receptores GABA. Los efectos analgésicos de la gabapentina se conocen desde 1995, siendo un fármaco de elección para el control del dolor crónico de origen neural ^(31, 109).

Posee una absorción mayor al 60% y alcanza su máximo efecto de acción 2-3 horas después de haber ingerido una dosis única. No posee afinidad para unirse con proteínas plasmáticas, no genera metabolitos, no provoca activación o inhibición enzimática en el hígado, no interactúa con otras drogas anticonvulsivantes u otras drogas que se encuentren en el plasma sanguíneo, tiene una vida media de 5 a 8 horas, y es excretado por vía renal (31, 109).

La gabapentina viene en presentaciones de 100, 300 y 400 mg. Se administra entre 3 y 4 veces al día, con dosis hasta de 2400 mg, gracias a su poca toxicidad. Sin embargo, presenta ciertos efectos adversos como somnolencia, vértigo, ataxia, edema periférico, aumento de peso, cefalea y temblor (31, 108, 109).

Tanabe et al (110) en el 2005 demostraron que la gabapentina actuó supraespinalmente activando la vía bulboespinal descendente noradrenérgica, en ratones con daño nervioso periférico. Este efecto se evidenció al detectar la producción de noradrenalina liberada en el cuerno dorsal de la medula espinal por los axones noradrenérgicos descendentes, a través de la activación de los alfa-2 adrenoreceptores por parte de la gabapentina, suprimiendo la sensación nociceptiva.

Basado en este hecho comprobado por estos autores (110), otros estudios estudiaron la hipótesis de que si la gabapentina actúa en la vía bulboespinal descendente noradrenérgica, no solo pudiera actuar en el

dolor neuropático sino que posiblemente actué en el control del dolor postoperatorio.

Hayashida et al ⁽¹¹¹⁾ en el 2007 realizaron un experimento en ratas, donde administraron gabapentina vía oral e intracerebroventricular después de llevar a cabo incisiones en el músculo plantar bajo anestesia general. Los umbrales del dolor fueron medidos con un analgesímetro, a la vez, que las concentraciones de noradrenalina del fluido cerebroespinal fueron cuantificadas.

Por otra parte, también se evaluó el efecto analgésico en 21 pacientes de un total de 44, sometidos a cirugías ortopédicas y genitourinarias, los cuales recibieron 1200 mg de gabapentina 90 minutos antes del procedimiento. A ambos grupos se les administró morfina como medicación postoperatoria.

El experimento ⁽¹¹¹⁾ demostró que hubo una producción considerable de noradrenalina por la activación de los alfa-2 adrenoreceptores, como resultado del efecto farmacológico de la gabapentina, lo que fue directamente proporcional con el incremento de la analgesia, tanto en ratas como en humanos. En los pacientes que recibieron gabapentina se observó una disminución del requerimiento de morfina, comparado con los que no recibieron el anticonvulsivante de manera preoperatoria.

Los autores concluyeron que este protocolo de medicación analgésica con gabapentina, es efectivo en el control del dolor

postquirúrgico y sugirieron que una terapia basada en la liberación de noradrenalina puede ser considerada como una opción en situaciones quirúrgicas.

No obstante, otros resultados se han obtenido con el uso de la gabapentina, en cirugías invasivas relacionadas con el dolor agudo severo postoperatorio. Dietrich et al ⁽¹¹²⁾ en el 2009, en 61 pacientes que recibieron dosis única de 600 mg de gabapentina, antes de una cirugía artroplástica de rodilla, y compararon los resultados de analgesia con otro grupo de 61 pacientes que no recibieron el anticonvulsivante.

Ambos grupos recibieron tratamiento farmacológico de rutina, el cual consistió en: 400 mg de celecoxib más 10 ó 20 mg de oxicodona, indicado antes de la cirugía; posterior a la cirugía a cada paciente se le recetó: 1 gramo de acetaminofén cada 6 horas combinado con 10 ó 20 mg de oxicodona 2 veces al día. Cuatro dosis de 15 mg de ketorolaco administradas durante las primeras 24 horas dependiendo de la función renal. Los catéteres se mantuvieron por 36 horas. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos, por lo que los autores concluyeron que el régimen farmacológico usado es efectivo independientemente del uso de la gabapentina.

5.2. Carbamacepina

Otro anticonvulsivante nombrado en la literatura es la carbamacepina. Es un compuesto tricíclico desarrollado originalmente para el tratamiento de la depresión bipolar. En un principio se

comercializó para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, pero también esta probada su utilidad para la epilepsia. Posee muchas similitudes químicas con la fenitoína, al igual que el mismo mecanismo de acción; el cual es el bloqueo de los canales de Na con concentraciones terapéuticas e inhibe la descarga repetitiva de alta frecuencia. La acción postsináptica del GABA puede potenciarse con carbamacepina ⁽³¹⁾.

La carbamacepina existe en la presentación de tabletas de 100 y 200 mg, con un rango de la dosis entre 200 y 1600 mg divididos en 3 administraciones al día. Si se administra junto con acetaminofén aumenta el riesgo de hepatotoxicidad y al mezclarse con depresores del SNC, se potencia el efecto sedativo; los corticosteroides incrementan el metabolismo, la cimetidina inhibe el metabolismo hepático de la carbamacepina ⁽¹⁰⁸⁾.

Puede producir como efectos adversos: somnolencia, eritema, vértigo, fatiga, aumento de las enzimas hepáticas, depresión, anemia aplásica con daño irreversible de corazón e hígado y leucopenia reversible. Está contraindicada en pacientes con depresión de la medula ósea o bajo tratamiento con medicamentos MAO ^(31, 108, 113).

Debido a la interacción con otras drogas usadas en el campo de la odontología, el tratamiento prolongado con carbamacepina posee ciertas desventajas que impiden el uso prolongado. Spencer et al ⁽¹¹⁴⁾ en el 2008, reportaron un caso de un paciente femenino de 61 años de edad que se presentó a consulta refiriendo dolor asociado al primer premolar superior

izquierdo. El dolor fue agudo, lancinante, provocado, y experiencia de choque eléctrico acompañado con sensación de calor en la misma área. Al examen radiográfico se observó imagen radiolúcida periapical. Se le indicó a la paciente realizar el tratamiento de conductos radicular.

Dos meses después del tratamiento endodóntico, la paciente vuelve a la consulta refiriendo recurrencia de la sintomatología inicial, con un incremento en la frecuencia de los episodios de dolor paroxístico. La evaluación clínica indicó un diagnóstico de neuralgia del trigémino del lado superior izquierdo del maxilar. El tratamiento inicial consistió en la administración de 100 mg de carbamacepina, la cual fue en incremento hasta llegar a los 600 mg vía oral. El paciente mostró cierto grado de alivio pero se redujo la dosis por efectos en la capacidad cognitiva. Se incorporó al tratamiento la gabapentina en dosis de 100 mg vía oral antes de dormir durante una semana y luego se aumentó la dosis a 300 mg por un mes. Los resultados fueron favorables con respecto a la reducción del dolor.

6. Corticosteroides.

Las hormonas corticosuprarrenales, adrenocorticales o corticoides, cuya existencia se sabía desde 1927, fueron definitivamente descubiertas a partir de 1936. Tanto las hormonas naturales, como posteriormente otros productos sintéticos, de similar y aún mayor acción farmacológica,

se han utilizado en terapéutica médica, aplicadas a infinidad de enfermedades (30).

La acción farmacológica de mayor interés en odontología es la acción antiinflamatoria, propia de todos los corticosteroides naturales o sintéticos. Todos los fenómenos inflamatorios, como hiperemia, vasodilatación, exudación e infiltración leucocitaria, normales a ocurrir ante un agente agresor, quedan inhibidos, así como también la formación de fibroblastos, tejidos de granulación y sustancia fundamental o gel del tejido conjuntivo (30, 115).

Inducen la síntesis de proteínas endógenas, las cuales bloquean la actividad enzimática de la fosfolipasa A2. El bloqueo en este punto inhibe la liberación del ácido araquidónico por los constituyentes de la membrana celular, impidiendo finalmente la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, o sustancias relacionadas con el tromboxano (115).

Corticosteroide	Minutos en plasma	Horas en tejido	Potencia antiinflamatoria	Dosis equivalente (mg)
Cortisol	90	8 a 12	1	20
Cortisona	30	8 a 12	0,8	25
Prednisona	60	12 a 36	4	25
Prednisolona	200	12 a 36	4	5
Metilprednisolona	180	12 a 36	5	4
Betametasona	100 a 300	36 a 54	25	0,75
Dexametasona	100 a 300	36 a 54	25	0,75

Tabla 3. Algunos corticosteroides utilizados para uso general (30, 115)

*la potencia inflamatoria se compara con la del cortisol.

Gallatin et al ⁽¹¹⁶⁾ en el 2000 comprobaron el efecto de metilprednisolona (depo-medrol) en dientes con pulpitis irreversible, mediante un ensayo prospectivo, doble ciego, al azar en 40 pacientes que se presentaron a la consulta de emergencia. Después de aplicar la inyección de anestesia, se administró al azar 40 mg de depo-medrol ó 1,0 ml de solución salina estéril con una inyección intra ósea. El tratamiento de conducto se realizó en la siguiente cita y se controló la sintomatología con una medicación de ibuprofeno con Tylenol[®] durante 7 días.

Los pacientes llenaron un cuestionario donde se expresó la calidad e intensidad del dolor y sobre la necesidad de ingerir la medicación durante los días de observación. El grupo que recibió el corticosteroide refirió menos sensación de dolor a la percusión y una reducción en la ingesta de analgésicos, mostrando claramente el efecto que posee dicho fármaco sobre el tejido pulpar inflamado ⁽¹¹⁶⁾.

En contraste con la capacidad de acción de los corticoides, los AINEs son mucho más selectivos. Los AINEs actúan principalmente inhibiendo la enzima COX, la cual transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas y otros endoperóxidos. Por lo que se presume que los corticoides son mucho más efectivos como antiinflamatorios que los AINEs, debido a sus múltiples efectos sobre el proceso inflamatorio no solo a nivel de COX sino en otros mediadores que contribuyen en el desarrollo del dolor. Los corticoides también inhiben la liberación de neuropéptidos y oxido nítrico ⁽¹¹⁵⁾.

Se ha demostrado que la administración de depo-medrol reduce los niveles de prostaglandinas 2 (PG2) y de interleucina 8 (IL-8) en pulpas inflamadas. Isett et al ⁽¹¹⁷⁾ en el 2003, administraron 40 mg de depo-medrol vía intraósea (IO) en una muestra de 20 pacientes con pulpitis irreversible, y compararon el efecto producido en la pulpa inflamada con otro grupo de 20 pacientes a los que se les inyectó solución salina (grupo control).

Los dientes fueron extraídos 1 ó 3 días posteriores a la inyección IO de ambas sustancias, para poder remover la pulpa y analizarla. Los estudios de inmuno-ensayos enzimáticos demostraron una reducción en la concentración de PG2 e IL-8 de 17% en el grupo de depo-medrol cuando se comparó con el grupo control al primer día. Cuando se evaluaron las pulpas inflamadas de 3 días, no se encontraron muchas diferencias. Sin embargo, los autores concluyeron que los corticosteroides pueden ser considerados como una opción en el tratamiento endodóntico de la pulpitis irreversible, con el fin de reducir los niveles de PG2 y citocinas del tejido inflamado.

Carriches et al ⁽¹¹⁸⁾ en el 2006 compararon el efecto sobre la inflamación y el trismo, de la metilprednisolona contra diclofenaco tras realizar la cirugía del tercer molar inferior. Un estudio prospectivo se llevó a cabo en 73 pacientes sometidos a la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores. Fueron divididos de forma aleatoria en dos grupos: De diclofenaco y de metilprednisolona. Se llenó una ficha donde

se hizo constar los datos epidemiológicos y clínicos preoperatorios y postoperatorios en relación a la inflamación y el trismo.

Los resultados de este estudio mostraron a las 24 horas que el grupo tratado con diclofenaco presentó mayor inflamación en una de las medidas faciales previamente tomadas, no así en las otras dos medidas. El trismo se comportó de forma similar en ambos grupos. Los autores concluyeron que no se encontraron diferencias en el trismo según el antiinflamatorio usado y aunque la inflamación fue algo menor en el grupo de experimentación tratado con corticoides la diferencia no fue tan significativa como para justificar su uso.

Otras opiniones acerca del uso de corticosteroides han sido expuestas ante la comunidad científica. Grossi et al ⁽¹¹⁹⁾ en el 2007, evaluaron el beneficio de la administración de dexametasona vía submucosa después de la anestesia local, reflejado en la sensibilidad e inflamación postoperatoria tras realizar la cirugía de los terceros molares. Para este experimento se contó con 61 pacientes en cuyo plan de tratamiento estaba incluido la exodoncia quirúrgica de los terceros molares. Un grupo recibió 2 mg de dexametasona, otro grupo 8 mg del mismo fármaco, y un tercer grupo al que no se le administró el corticosteroide.

El efecto fue medido objetivamente por la cantidad de tabletas de analgésico ingeridas por cada paciente durante el tiempo de observación. Con respecto a la reducción del edema facial no hubo diferencias en los

grupos que recibieron dexametasona. Tampoco se evidenció diferencias significativas con el grupo control durante los días postquirúrgicos. Las conclusiones de este ensayo determinaron que no hay diferencias significativas al aumentar las dosis del corticosteroide y que este tipo de fármaco ofrece una leve ventaja en el control de la inflamación postoperatoria.

En un meta análisis realizado por Markiewicz et al ⁽¹²⁰⁾ en el 2008, investigaron la acción de los corticosteroides sobre el edema, trismo, y el dolor inmediato postoperatorio después de cirugía de los terceros molares. Concluyeron que el beneficio de la administración de los corticosteroides, encontrado en la literatura revisada evidenció que existe de un leve a un moderado control de la inflamación y del dolor postquirúrgico.

7. Benzodiacepinas

Un sedante (ansiolítico) eficaz debe reducir la ansiedad y ejercer un efecto calmante con poco o ningún efecto en las funciones motoras o mentales. El grado de depresión del SNC causado por un sedante debe ser el mínimo consistente con la eficacia terapéutica. Un hipnótico debe producir somnolencia e incitar el inicio y mantenimiento de un estado de sueño que, en la medida de lo posible se asemeje al estado de sueño natural. Los efectos hipnóticos implican una depresión más pronunciada

del SNC que con la sedación, y esto puede lograrse con la mayoría de los sedantes simplemente elevando la dosis ⁽³¹⁾.

Las benzodiazepinas son los sedantes hipnóticos más importantes. Entre el grupo de fármacos pertenecientes a las benzodiazepinas se encuentran: alprozolam, cloracepato, clordiazepóxido, diacepam, estazolam, fluracepam, loracepam, oxacepam, pracepam, quacepam, temacepam, midazolam, y triazolam ⁽³¹⁾.

Cuando se utilizan para el tratamiento de la ansiedad o trastornos del sueño, los sedantes hipnóticos suelen administrarse por vía oral. Las velocidades de absorción de las benzodiazepinas por vía oral difieren dependiendo en varios factores, como la lipofilicidad ⁽³¹⁾.

No todas se absorben a velocidades iguales, por ejemplo; la del triazolam administrado por vía oral es en extremo rápida, y la del diacepam y la del metabolito activo del cloracepato es más rápida que las otras benzodiazepinas usadas comúnmente. El cloracepato se convierte en su forma activa, desmetildiacepam (nordiacepam), por hidrólisis ácida en el estómago. El oxacepam, loracepam y temacepam son absorbidos de forma más lenta. Se distribuyen por todo el SNC, para luego ser metabolizadas por el hígado y finalmente, ser excretadas por los riñones ⁽³¹⁾.

Ehrich et al ⁽¹²¹⁾ en el 1997, compararon los efectos ansiolíticos del triazolam y diacepam administrados vía oral, mediante un estudio clínico doble ciego al azar, placebo-controlado en 79 pacientes que se les

realizaron tratamientos de conductos radiculares, con un alto nivel de ansiedad hacia la terapia. Las dosis para controlar la ansiedad fueron 0,25 mg de triazolam, 5 mg de diacepam o placebo. Se usaron escalas para establecer el grado de las capacidades psicomotoras antes, durante y después del tratamiento. Se incluyó una llamada de control a las 24 horas post-terapia.

En los resultados se observó que el triazolam fue más efectivo en el control de la ansiedad cuando se comparó con el diacepam y el placebo, a su vez, tampoco se encontraron efectos adversos en alguna droga. Los autores concluyeron que la administración preoperatoria de 0,25 mg de triazolam es una dosis segura para el control de la ansiedad en aquellos pacientes que van a recibir la terapia endodóntica, y más efectiva cuando se compara con los 5 mg de diacepam.

Jerjes et al ⁽¹²²⁾ en el 2005 analizaron los beneficios obtenidos con el uso de midazolam en lo que respecta a la reducción de la ansiedad prequirúrgica. Se llevó a cabo un ensayo doble ciego al azar controlado, en 38 pacientes del género masculino, a los cuales se les practicó cirugía de terceros molares bajo anestesia general. A cada paciente se le administró al azar 7,5 mg de midazolam (dormicum) o placebo, en forma de tabletas sublinguales antes del procedimiento.

Los resultados fueron analizados por medio de la cantidad de cortisol hallado en la saliva del paciente; la producción de este glucocorticoide esta íntimamente relacionada con el aumento de la ansiedad. No hubo

diferencias significativas en ningún paciente antes de la pre medicación, no obstante, el grupo que recibió midazolam obtuvo una reducción en la producción de cortisol sin afectar funciones vitales como la respiración o sistema cardiovascular. Los autores concluyeron que la administración de midazolam en bajas dosis fue efectiva en el manejo de la ansiedad, antes, durante, y después de la terapia sin afectar la salud del paciente.

Recientemente Lindemann et al ⁽¹²³⁾ en el 2008 evaluaron la administración de triazolam de forma sublingual y el efecto producido en el control de la anestesia del nervio dentario inferior en pacientes con pulpitis irreversible.

Se usó una muestra de 58 pacientes que acudieron a consulta de emergencia por presentar pulpitis irreversible en molares inferiores, a los cuales se le administró por medio de un ensayo doble ciego al azar tabletas de 0,25 mg de triazolam o tabletas de placebo, 30 minutos antes de la aplicación convencional del anestésico local. El acceso de la cámara se efectuó 15 minutos después de la anestesia. No hubo diferencias entre ambos grupos, debido que hubo un 100% de control del dolor independiente de la administración de triazolam.

Los autores especificaron que el objetivo del estudio no fue el medir el control de la ansiedad, sino el efecto anestésico obtenido con la pre-medicación con triazolam. A su vez, los autores concluyeron que la administración de triazolam en pacientes con pulpitis irreversible en molares inferiores, no aumentó el efecto anestésico y mucho menos

mostró una diferencia significativa cuando se comparó con el grupo placebo.

7.1. Reacciones adversas:

Las interacciones medicamentosas más comunes en que intervienen los sedantes hipnóticos son las que se presentan con otros depresores del SNC, que producen efectos aditivos. Pueden predecirse efectos aditivos concomitantes con el uso de bebidas alcohólicas, analgésicos opioides, anticonvulsivos y fenotiacinas. Menos obvia pero igualmente importante la depresión del SNC potenciada por una diversidad de antihistamínicos, antihipertensores y depresivos de la clase de los tricíclicos ⁽³¹⁾.

III. DISCUSIÓN.

Los microorganismos son el factor etiológico de las lesiones pulpaes y perirradiculares ⁽²⁾. En los últimos años se han desarrollado técnicas bioquímicas y moleculares que han permitido ampliar la taxonomía de las especies que habitan en la cavidad bucal; esto ha logrado comprender la diversidad de especies que interactúan en las infecciones de origen odontogénico y ha ayudado a entender también el impacto de esta diversidad sobre la terapéutica antibiótica ^(3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15).

No se justifica la terapéutica con antibióticos en aquellos procesos infecciosos e inflamatorios localizados de origen pulpar; sino la realización del tratamiento de conductos radiculares con el objeto de eliminar el foco infeccioso. Por otra parte, el uso de antibióticos sólo se indica como terapia complementaria en aquellos casos donde un procedimiento local no logra controlar la infección; en estas situaciones los microorganismos sobrepasan las defensas inmunológicas del hospedero y pueden comprometer la vida del paciente ^(16, 18, 19, 21).

La odontología ha sido responsable del mal manejo de este tipo de fármacos. En año 2000, el 16,76% de 1606 endodoncistas encuestados en EEUU prescribió antibióticos de forma innecesaria en casos de pulpitis irreversible y el 12% prescribió antibióticos en casos de necrosis pulpar con periodontitis apical crónica ⁽²⁵⁾ A pesar, que investigaciones previas habían demostrado que los antibióticos no tienen ningún tipo de utilidad en este tipo de situaciones ⁽²⁴⁾.

Sumado al desconocimiento sobre los casos que si ameritan antibióticos, también se pueden mencionar, los casos donde dicha terapia esta justificada, pero existen fallas en la administración, como por ejemplo: medicamentos de larga duración por períodos prolongados, tiempo de administración o dosis incorrecta, selección del antibiótico incorrecta, y la selección de antibióticos de última generación como primera opción (23).

A medida que transcurre el tiempo mas odontólogos prescriben antibióticos. Esta conducta promueve ciertas interrogantes: *¿Será que el odontólogo se siente más profesional al medicar, a pesar que esta acción no tenga ninguna utilidad en infecciones localizadas?* o *¿La terapia antibiótica se utiliza como la opción más rápida y sencilla para afrontar una condición patológica que no se sabe tratar?* Lo que sí se puede afirmar es que todas estas acciones han provocado el surgimiento de cepas resistentes y un decaimiento en los tratamientos, dificultando la restitución de la salud del paciente (68).

Otro punto que ha llenado de confusión al profesional de la salud, es la profilaxis antibiótica. Por más de 30 años se ha perfeccionado y discutido una guía para la medicación profiláctica (29, 69), sin embargo; es posible que en vez de prevenir la instauración de una infección que comprometa la vida del paciente, el clínico tal vez se haya enfocado en prevenir demandas médico-legales (68). El miedo a ser demandando por omitir la profilaxis antibiótica ha sido tal en EEUU que la cantidad de muertes por

anafilaxis ha superado la mortalidad producida por endocarditis infecciosa en una proporción de 5:1 respectivamente (73).

Por otra parte, hace falta evidencia que aclare como la profilaxis antibiótica actúa sobre los patógenos que ingresan al torrente sanguíneo. Se pone en duda el efecto bactericida de la profilaxis con penicilinas o cefalosporinas (23). Según su razonamiento cuando se usan β -lactámicos para la prevención de EI, se debería suponer que todos los patógenos están en división celular, inmediatamente que la bacteriemia haya comenzado. Tan pronto como el odontólogo inicia el procedimiento, todas las cepas de *S. aureus* y del genero *Streptococcus* α hemolítico del grupo *viridans*, deben “mágicamente” recibir una señal para iniciar la división, una vez que alcancen el torrente sanguíneo. Punto que no ha sido comprobado hasta ahora.

Esta falta de evidencia en cierta forma esta justificada por la imposibilidad de realizar ensayos prospectivos, doble ciegos al azar, placebo-controlado que determinen la efectividad de la profilaxis antibiótica. De todas formas, la profilaxis antibiótica no deja de ser un tratamiento médico razonable y prudente en aquellos pacientes que sean de alto riesgo cardíaco o que cumplan las condiciones descritas en la última publicación de AAC (29, 68, 69).

Es aconsejable combinar la terapia antibiótica con la administración de analgésicos/antiinflamatorios. Tanto el edema como la retención de exudados y coágulos, pueden retrasar la cicatrización, dificultar la buena y

exacta coaptación de las heridas y entorpecer el comienzo de la reparación ⁽³⁰⁾. Los antibióticos no reducen el dolor ni la inflamación antes, durante o después de la terapia ⁽³⁶⁾.

Algunos autores ⁽⁹⁶⁾ desarrollaron la hipótesis de que si el acetaminofén puede reducir la síntesis de prostaglandinas, aunque sea de forma débil a nivel del SNC, éste al combinarse con algún AINEs como el ibuprofeno, el cual también es capaz de reducir la síntesis de prostaglandinas pero a nivel periférico, pudiera crear un efecto sinérgico en lo que se refiere a la reducción del dolor.

Por tal motivo Menhinick et al ⁽⁹⁶⁾ en el año 2007 compararon los efectos de ibuprofeno 600 mg con ibuprofeno/acetaminofen 600/1000 mg en el manejo del dolor postoperatorio en una dosis única después de realizar el tratamiento de conductos radiculares y recomendaron el uso de esta combinación, resultando en un protocolo más efectivo en el control del dolor post operatorio durante las primeras 8 horas posteriores a la ingesta del fármaco, cuando se compara con la medicación de ibuprofeno solo o con placebo.

La combinación de ibuprofeno/acetaminofén es efectiva, teniéndose en cuenta que no se deben exceder las dosis de 2500 mg de acetaminofén al día, debido que puede producir hepatotoxicidad ⁽³¹⁾.

Existe una amplia variedad de fármacos bactericidas, bacteriostáticos, analgésicos, antiinflamatorios y con fines sedativos/hipnóticos, sólo queda por parte del profesional de la salud el actualizar los conocimientos que

correspondan al manejo, indicaciones, y combinaciones farmacológicas con el fin de obtener el mejor efecto terapéutico sin poner en riesgo la vida del paciente (23, 36, 37, 68, 69, 80, 99,121).

IV. CONCLUSIONES.

1. La naturaleza de las infecciones bucales es polimicrobiana, y no todas las especies responden de igual forma al mismo medicamento. La resistencia a la terapéutica antibiótica se puede deber al sinergismo bacteriano, a su vez, asociado a la sintomatología y al daño tisular.
2. El uso de antibióticos solo está indicado para las infecciones de origen pulpar cuyo cuadro clínico presente: fiebre, malestar general, linfadenopatía, trismos, celulitis, osteomielitis, aumento de la inflamación o infecciones persistentes. Por otra parte, están contraindicados en casos de infecciones de origen pulpar acompañados de cuadros clínicos donde se presenten: inflamaciones o infecciones localizadas, dolor pulpar sin presencia de infección, fistulas y dientes necróticos con imagen periapical.
3. El fracaso clínico de la terapia antibiótica se debe a las siguientes razones: Selección inapropiada del antibiótico, surgimiento de cepas resistentes, bajas o insuficientes concentraciones del fármaco en sangre, baja tasa de crecimiento bacteriano, pacientes inmunosuprimidos, antagonismo entre antibióticos, imposibilidad del antibiótico de penetrar el sitio infectado, poca vascularidad en la zona afectada, al igual que poco oxígeno o disminución del pH.

4. Cualquier procedimiento odontológico que involucre manipulación de los tejidos gingivales, en pacientes con las condiciones de alto riesgo estipuladas en el reporte de la Sociedad Británica para la Quimioterapia Antimicrobiana, deben recibir profilaxis antibiótica.
5. La terapéutica antiinflamatoria deberá ser complementaria y coadyuvante del tratamiento principal antiinfeccioso, quirúrgico o restaurador, que se haya instituido. La terapéutica antiinflamatoria se administra por lo común a la vez que una terapéutica antibiótica racional y bien planificada, tanto para prevenir como para combatir la infección si la hubiere.
6. Los AINEs son medicamentos efectivos en el control de la sintomatología antes, durante y después de la terapia, debido a que poseen una acción antiinflamatoria dada a su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas y por ende de los mediadores químicos de la inflamación, lo que conlleva a un efecto analgésico; siendo el ibuprofeno el AINEs más usado por los endodoncistas en dosis de 600 mg, 4 veces al día.
7. La terapéutica racional del uso de opioides está basada, en administrar y mantener las dosis más bajas, sin perder la efectividad, de estos medicamentos.
8. Las benzodíacepinas brindan un efecto positivo en el control de la ansiedad, sin embargo; el efecto obtenido en el control de la

anestesia en casos de pulpitis irreversible, no ofrece diferencias significativas cuando se compara con los casos donde se omite su uso.

9. El conocimiento de las propiedades farmacológicas de los medicamentos revisados en el presente trabajo, nos ofrece una guía para la prescripción de los antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios, y ansiolíticos que complementen el tratamiento local, realizado por el profesional de la salud bucal durante la terapia endodóntica.

V. REFERENCIAS

1. Ørstavik D. y Pitt Ford T. Apical Periodontitis: Microbial Infection and Host Response en: Ørstavik D. y Pitt Ford. Essential Endodontology. Prevention and Treatment of Apical Periodontitis. Blackwell Science, 1998: 1-8.
2. Kakehashi S. Stanley H. R. Fitzgerald R. J. Bethesda B. S. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1965; 30: 340-349.
3. Siqueira J. F. Endodontic infections: Concepts, paradigms, and perspectives. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94: 281-93.
4. Walker C. B. Karpinia K. Baehni P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. Periodontology 2000, Vol. 36, 2004, 146–165.
5. Curtis MA, Slaney JM, Aduse-Opoku J. Critical pathways in microbial virulence. J Clin Periodontol 2005; 32 (Suppl. 6): 28–38.
6. Chávez de Paz L. E. *Fusobacterium nucleatum* in endodontic flare-ups. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93: 179-83.
7. Rôças I. S. Siqueira J. F. Jr. Andrade A. Uzeda M. Identification of Selected Putative Oral Pathogens in Primary Root Canal Infections Associated with Symptoms. Anaerobe 2002; 8: 200–208.

8. Khemaleelakul S. Baumgartner C. J. Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 746-55.
9. Siqueira J. Rôças I. S. PCR methodology as a valuable tool for identification of endodontic pathogens. *J Dentistry* 2003; 31: 333–339.
10. Siqueira J. Rôças I. S. Alves F. R. F. Santos K. R. N. Selected Endodontic Pathogens in the Apical Third of Infected Root Canals: A Molecular Investigation. *J Endod* 2004; 30: 638-643.
11. Sakamoto M. Rôças I. S. Siqueira J. F. Jr. Benno J. Molecular analysis of bacteria in asymptomatic and symptomatic endodontic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 112–122.
12. Khemaleelakul S. Baumgartner C. J. Pruksakorn S. Autoaggregation and Coaggregation of Bacteria Associated with Acute Endodontic Infections. *J Endod* 2006; 32: 312–318
13. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, Yamamoto E, Karasawa T. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 285–288.
14. Sassone L. M. Fidel R. A. Faveri M. Guerra R. Figueiredo L. Fidel R. S. Feres M. A Microbiological Profile of Symptomatic Teeth with Primary Endodontic Infections. *J Endod* 2008; 34: 541–545.

15. ENDODONTICS: Colleagues for Excellence American Association of Endodontics. Antibiotics and the treatment of endodontic infections. Summer 2006.
16. Aznar M. A. AGUDIZACIONES ENDODÓNTICAS: ETIOPATÓGENIA Y TERAPÉUTICA Trabajo especial de grado. Universidad Central de Venezuela. Postgrado de Endodoncia. 1992.
17. Seltzer S. Naidorf J. I. Flare-ups in Endodontics: II. Therapeutic Measures. J Endod 2004; 30: 482-488.
18. Walton R. Interappointment flare-ups: incidence, related factors, prevention, and management. Endodontic Topics 2002, 3, 67-76.
19. Koch F. Breil P. Marroquín B. B. Gawehn J. Kunkel M. Abscess of the orbit arising 48 h after root canal treatment of a maxillary first molar. International Endodontic Journal 2006, 39: 657-664.
20. Siqueira J. F. Jr. Microbial causes of Endodontic flare-ups. International Endodontic Journal 2003, 36; 453-463.
21. Uluibau I. C. Jaunay T. Goss A. N. Severe odontogenic infections. Aust Dent J 2005; 50 Suppl 2: S74-S81.
22. Wagner K. W. Schön R. Schumacher M. Schmelzeisen R. Case report: brain and liver abscesses caused by oral infection with *Streptococcus intermedius*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102: e21-e23.

23. Pallasch T. J. Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. *Periodontology* 2000 1996; 10: 5-11.
24. Fouad A. F. Rivera E. M. Walton R. E. Penicillin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 590- 595.
25. Yingling N. M. Byrne E. Hartwell G. R. Antibiotic Use by Members of the American Association of Endodontists in the Year 2000: Report of a National Survey. *J Endod* 2002; 28: 396- 404.
26. Henry M. Reader A. Beck M. Effect of Penicillin on Postoperative Endodontic Pain and Swelling in Symptomatic Necrotic Teeth. *J Endod* 2001; 27: 117-123.
27. Barnard D. Davies J. Figdor D. Susceptibility of *Actinomyces israelii* to antibiotics, sodium hypochlorite and calcium hydroxide. *International Endodontic Journal* 1996; 29, 320-326.
28. Rush J. R. Sulte H. R. Cohen D. M. Makkawy M. Course of Infection and Case Outcome in Individuals Diagnosed with Microbial Colonies Morphologically Consistent with *Actinomyces* Species. *J Endod* 2002; 28: 613-618.
29. Gould F. K. Elliott T. S. J. Foweraker J. Fulford M. Perry J. D. Roberts G. J. Sandoe A. T. Watkin R. W. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006.

30. Lasala A. Endodoncia. 4ta Edición. Editorial Salvat. México. 1992.
31. Katzung B. C. Farmacología básica y clínica. Manual moderno. 10^{ma} edición México D.F. 2007.
32. Kuriyama T. Nakagawa K. Karasawa T. Saiki Y. Yamamoto, E. Nakamura S. Past administration of β -lactam antibiotics and increase in the emergence of β -lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 89: 186-92.
33. Portenier I. Waltimo T. M. T. Haapasalo M. *Enterococcus faecalis* – the root canal survivor and ‘star’ in post-treatment disease. Endodontic Topics 2003; 6: 135–159.
34. Eisenblätter M. Klaus C. Pletz M. W. R. Orawa H. Hahn H. Wagner J. Lode H. Influence of azithromycin and clarithromycin on macrolide susceptibility of viridans streptococci from the oral cavity of healthy volunteers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 1087–1092.
35. Walker C. B. Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions. Periodontology 2000 1996; 10:12-28.
36. Seymour R. A. Hogg S. D. Antibiotics and chemoprophylaxis. Periodontology 2000 2008; 46: 80–108.
37. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001; 345:1318–30 en: Finberg R. Moellering

- R. C. Tally F. P. Craig W. A. Pankey G. A. Dellinger E. P. West M. A. Joshi M. Linden P. K. Rolston K. V. Rotschafer J. C. Rybak M. J. The Importance of Bactericidal Drugs: Future Directions in Infectious Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1314–20
38. Payne D. J. Cramp R. Winstanley D. J. Knowles D. J. C. Comparative Activities of Clavulanic Acid, Sulbactam, and Tazobactam against Clinically Important β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994; 767-772.
39. Baumgartner J. C. Xia T. Antibiotic Susceptibility of Bacteria Associated with Endodontic Abscesses. *J Endod* 2003; 29: 44-47.
40. Kuriyama T. Karasawa T. Nakagawa K. Saiki Y. Yamamoto, E. Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 600-8.
41. Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Malmgren B, Barnett F, Bourguignon C, DiAngelis A, Hicks L, Sigurdsson A, Trope M, Tsukiboshi M, von Arx T. Guidelines for the management of traumatic dental injuries. II. Avulsion of Permanent Teeth. *Dental Traumatology* 2007; 23: 130–136.
42. Smith E. L. Ala B. Antibiotics that interfere with bacterial protein synthesis. *J Endod* 1976; 2: 339-342.
43. Cha S. Lee H. Hwang K. K. L. Bae S. Lee Y. The emergence of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Seoul, Korea. *J Infect Chemother* 2001; 7: 81–86.

44. Ip M. Lyon D. J. Leung T. Cheng A.F. B. Macrolide Resistance and Distribution of *erm* and *mef* Genes Among Beta-Haemolytic Streptococci in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2002) 21:238–240.
45. Billal D. S. Hotomi M. Yamauchi K. Fujihara K. Tamura S. Kuki K. Sugita R. Endou M. Mukaigawa J. Yamanaka N. Macrolide-resistant genes of *Streptococcus pyogenes* isolated from the upper respiratory tract by polymerase chain reaction. *J Infect Chemother* 2004 10:115–120.
46. Kasahara K. Kita E. Maeda K. Uno K. Konishi M. Yoshimoto E. Murakawa K. Mikasa K. Kimura H. Macrolide resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated during long-term macrolide therapy: difference between erythromycin and clarithromycin. *J Infect Chemother* 2005; 11: 112–114.
47. Rossi-Fedele G. Roberts A. A preliminary study investigating the survival of tetracycline resistant *Enterococcus faecalis* after root canal irrigation with high concentrations of tetracycline. *Int Endod J* 2007; 40: 772–777.
48. Bast D. J. De Azavedo J. C. S. Quinolone Resistance: Older Concepts and Newer Developments. *Current Infectious Disease Reports* 2001; 3:20–28.
49. Alovero F. L. Xiao-Su P. Morris L. E. Manzo R. H. Fisher L. M. Engineering the Specificity of Antibacterial Fluoroquinolones: Benzenesulfonamide Modifications at C-7 of Ciprofloxacin Change

- Its Primary Target in *Streptococcus pneumoniae* from Topoisomerase IV to Gyrase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 320–325.
50. Alam M. R. Hershberger E. Zervos M. J. The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Skin and Soft Tissue Infection. *Current Infectious Disease Reports* 2002; 4: 426–432.
51. Bassetti M. Dembry L. M. Farrel P. A. Callan D. A. Andriole V. T. Antimicrobial Activities of BMS-284756 Compared with Those of Fluoroquinolones and B-Lactams against Gram-Positive Clinical Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 234-238.
52. Al-Nawas B. Walter C. Morbach T. Seitner N. Siegel E. Maeurer M. Krummenauer M. Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:75–82.
53. Mouneimné H. Robert J. Jarlier V. Cambau E. Type II Topoisomerase Mutations in Ciprofloxacin-Resistant Strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 62-66.
54. González I. Georgiou M. Alacaide F. Balas D. Linares J. De la Campa A. Fluoroquinolone Resistance Mutations in the *parC*, *parE*, and *gyrA* Genes of Clinical Isolates of Viridans Group Streptococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 2792-2798.

55. De Azavedo J. C. S. Trpeski S. Pong-Porter, S. Matsura. In Vitro Activities of Fluoroquinolones against Antibiotic- Resistant Blood Culture Isolates of Viridans Group Streptococci from across Canada. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 2299-2301.
56. Gill M. J. Brenwald N. P. Wise R. Identification of an Efflux Pump Gene, *pmrA*, Associated with Fluoroquinolone Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 187-189.
57. Ferrádiz M. J. Fenoll A. Liñares J. De la Campa A. Horizontal Transfer of *parC* and *gyrA* in Fluoroquinolone-Resistant Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 840-847.
58. Jacinto R. C. Montagner F. Signoretti F. Almeida G. C. Gomes B. Frequency, Microbial Interactions, and Antimicrobial Susceptibility of *Fusobacterium nucleatum* and *Fusobacterium necrophorum* Isolated from Primary Endodontic Infections. *J Endod* 2008; 34:1451–1456.
59. Svensäter G. Bergenholtz G. Biofilms in endodontic infections. *Endodontic Topics* 2004; 9: 27–36.
60. Noiri Y. Okami Y. Narimatsu M. Takahashi Y. Kawahara T. Ebisu S. Effects of Chlorhexidine, Minocycline, and Metronidazole on *Porphyromonas Gingivalis* Strain 381 in Biofilms. *J Periodontol* 2003; 74: 1647-1651.

61. Yu L. Liu H. Lingling E. Wu X. Wang D. Uptaken of Metronidazole by Human Gingival Fibroblasts. *J Periodontol* 2009; 80: 993-998.
62. Cionca N. Giannopoulou C. Ugolotti G. Mombelli A. Amoxicillin and Metronidazole as an Adjunct to Full-Mouth Scaling and Root Planing of Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80: 364-371.
63. López N. J. Gamonal J. A. Martinez B. Repeated Metronidazole And Amoxicillin Treatment of Periodontitis. A Follow up Study. *Periodontitis. J Periodontol* 2000; 71: 79-89.
64. Cionca N. Giannopoulou C. Ugolotti G. Mombelli A. Microbiological testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without Amoxicillin/Metronidazole in chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2009 (sin editar).
65. Sarathy A. P. Bourgeois S. L. Goodel G. G. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws and Endodontic Treatment: Two Case Reports. *J Endod* 2005; 31: 759-763.
66. Academy Report. Systemic Antibiotics in Periodontics. *J Periodontol* 2004; 75: 1553-1565.
67. Aldana L. P. Kato M. Kondo T. Nakagawa S. Zheng R. Sugiyama T. Asaka M. Kwon D. In vitro induction of resistance to metronidazole, and analysis of mutations in *rdxA* and *frxA* genes from *Helicobacter pylori* isolates. *J Infect Chemother* 2005; 11: 59–63.

68. Pallasch T. Antibiotic Prophylaxis. *Endodontic Topics* 2003, 4, 46–59.
69. Walter Wilson, Jane C. Burns, Patricia Ferrieri, Timothy Gardner, David Goff and David T. Durack Gerber, Robert O. Bonow, Thomas Pallasch, Stanford T. Shulman, Anne H. Rowley, Robert S. Baltimore, Jane W. Newburger, Brian L. Strom, Lloyd Y. Tani, Michael Baddour, Matthew Levison, Ann Bolger, Christopher H. Cabell, Masato Takahashi, Kathryn A. Taubert, Michael Gewitz, Peter B. Lockhart, Larry M. Prevention of infective Endocarditis. Guidelines From The American Heart Association. A Guideline From the American Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular disease in the Young, and Anesthesia, and Quality of care and outcomes Research Interdisciplinary working Group. *Circulation*. J American Heart Association 2007.
70. Karchmer A. W. Infective Endocarditis en: *Harrison's Principles Of internal Medicine*. McGraw-Hill MEDICAL PUBLISHING DIVISION. 16th. 2005: 731-740.
71. Bate A. L. Ma K-C. J. Pitt Ford R. T. Detection of bacterial virulence genes associated with infective endocarditis in infected root canals. *Int Endod J* 2000; 33: 194-203.
72. Brincat M. Savarrio L. Saunders W. Endodontics and infective endocarditis – is antimicrobial chemoprophylaxis required? *Inter Endod J* 2006; 39: 671–682.

73. Tzukert A. A. Leviner E. Benoliel R. Katz J. Analysis of the American Heart Association's recommendations for the prevention of infective endocarditis ORAL SURG. ORAL MED. ORAL PATHOL. 1986; 62: 276-279.
74. Singh J. Straznicky I. Avent M. Goss§ A. N. Antibiotic prophylaxis for endocarditis: time to reconsider. Aust Dent J 2005; 50 Suppl 2: S60-S68.
75. Lee K. Spanswick D. Pain. Seminars in Cell & Developmental Biology 2006; 17: 541–543.
76. Seltzer S. Pain in Endodontics. J Endod 2004; 30: 501-503.
77. Bender I. B. Pulpal Pain Diagnosis-A Review. J Endod 2000; 26: 175-179.
78. Trope M. Sigurosson Á. Clinical Manifestations and Diagnosis en: Ørstavik D. y Pitt Ford. Essential Endodontology. Prevention and Treatment of Apical Periodontitis. Blackwell Science, 1998: 157-159.
79. Khan A. A. Dionne R. A. COX-2 inhibitors for endodontic pain. Endodontic Topics 2002; 3: 31–40.
80. Holstein A. Hargreaves K. M. Niederman R. Evaluation of NSAIDs for treating post-endodontic pain. Endodontic Topics 2002; 3: 3–13.
81. Doroschak A. M. Bowles W. R. Hargreaves K. M. Evaluation of the Combination of Flurbiprofen and tramadol for Management of Endodontic Pain. J Endod 1999; 25: 660-663.

82. Tuzuner A. M. Ucok C. Kucukyavuz Z. Alkis N. Alanoglu Z. Preoperative Diclofenac Sodium and Tramadol for Pain Relief After Bimaxillary Osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2453-2458.
83. Mickel A. K. Wright A. P. Chogle S. Jones J. J. Kantorovich I. Curd F. An Analysis of Current Analgesic Preferences for Endodontic Pain Management. *J Endod* 2006; 32: 1146 –1154.
84. Jones S. Visser E. Schug S. A. Shiptond E. Drug interactions in pain management. *Acute Pain* 2008; 10: 167—169.
85. Segura J. J. Baldizon-Rodriguez C. Toledo-Balladares S. Flores-Treviño J. J. Calzado-Flores C. A New Therapeutic Scheme of Ibuprofen to Treat Post operative Endodontic Dental Pain. *Proc. West. Pharmacol Soc* 2000; 43: 89-91.
86. Menke E. R. Jackson R. C. Bagby M. D. Tracy T. S. The Effectiveness of Prophylactic Etodolac on Postendodontic Pain. *J Endod* 2000; 26: 712-715.
87. Lin S. Levin L. Emodi O. El-Naaj I. A. Peled M. Etodolac versus dexamethasone effect in reduction of postoperative symptoms following surgical endodontic treatment: A double-blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 814–817.
88. Curtis, P. Jr. Gartman L. A. Green D. B. Utilization of Ketorolac Tromethamine for Control of Severe Odontogenic Pain. *J. Endod* 1994; 20: 457-459.

89. Penniston S. G. Hargreaves K. M. Evaluation of Periapical Injection of Ketorolac for Management of Endodontic Pain. *J Endod* 1996; 22: 55-59.
90. Sadeghein A. Shahidi N. Dehpour A. R. A Comparison of Ketorolac Tromethamine and Acetaminophen Codeine in the Management of Acute Apical Periodontitis. *J Endod* 1999; 25: 257-259.
91. Gopikrishna V. Parameswaran A. Effectiveness of Prophylactic Use of Rofecoxib in Comparison with Ibuprofen on Postendodontic Pain. *J Endod* 2003; 29: 62-64.
92. Nekoofar M. H. Sadeghipanah M. Dehpour A. R. Evaluation of Meloxicam (A Cox-2 Inhibitor) for Management of Postoperative Endodontic Pain: A Double-blind Placebo-controlled Study. *J Endod* 2003; 29: 634-637.
93. Raffa R. B. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2001; 26: 257-264.
94. Ianiro S. R. Jeansonne B. G. McNea S. F. Eleazer P. D. The Effect of Preoperative Acetaminophen or a Combination of Acetaminophen and Ibuprofen on the Success of Inferior Alveolar Nerve Block for Teeth with Irreversible Pulpitis. *J Endod* 2007; 33:11–14.
95. Modaresi J. Dianat O. Mozayeni M. A. The efficacy comparison of ibuprofen, acetaminophen-codeine, and placebo

- premedication therapy on the depth of anesthesia during treatment of inflamed teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: c399-403.
96. Menhinick K. A. Gutmann J. L. Regan J. D. Taylor S. E. Buschang P. H. The efficacy of pain control following nonsurgical root canal treatment using ibuprofen or a combination of ibuprofen and acetaminophen in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Endod J* 2004; 37: 531–541.
97. Chevlen E. Opioids: A Review. *Current Pain and Headache Reports* 2003; 7:15–23.
98. Katz N. Benoit C. Opioids for Neuropathic Pain. *Current Pain and Headache Reports* 2005; 9:153–160.
99. Victor T. W. Alvarez N. A. Gould E. Opioid Prescribing Practices in Chronic Pain Management: Guidelines Do Not Sufficiently Influence Clinical Practice. *The Journal of Pain* 2009; 10: 1051-1057.
100. Campbell J. N. Meyer R. A. Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.
101. Zöllner C. Schäfer M. Opioids and Inflammatory Pain. *Encyclopedia of Pain* 2007.
102. Locher-Claus M. L. Erickson T. E. Law A. S. Johnson W. T. Gebhart G. F. Effects of Pre-Emptive Morphine, Ibuprofen or Local Anesthetic on Fos Expression in the Spinal Trigeminal Nucleus

- Following Tooth Pulp Exposure in the Rat. *J. Endod* 2005; 31: 578-583.
103. Po A. L. W. Zhang W. Y. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 303-311.
104. Goodwin J. L. R. Kraemer J. J. Bajwa Z. H. The Use of Opioids in the Treatment of Osteoarthritis: When, Why, and How? *Current Rheumatology Reports* 2009; 11: 5–14.
105. Ferreirós N. Dresen S. Hermanns-Clausen M. Auwaerter V. Thierauf A. Müller C. Hentschel R. Trittler R. Skopp G. Weinmann W. Fatal and severe codeine intoxication in 3-year-old twins—interpretation of drug and metabolite concentrations. *Int J Legal Med* 2009; 123: 387–394.
106. Ong C. K. S. Lirk P. Tan J. M. Sow B. W. The Analgesic Efficacy of Intravenous versus Oral Tramadol for Preventing Postoperative Pain after Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1162-1168.
107. Pozos-Guillen A. Martinez-Rider R. Aguirre-Banuelos P. Perez-Urizar J. Pre-Emptive Analgesic Effect of Tramadol after Mandibular Third Molar Extraction: A Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:1315-1320.
108. Reisner L. Pettengill C. The use of anticonvulsants in orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:2-7.

109. Wamil A. W. Parris Parris. Consideration of the Analgesic Efficacy of Gabapentin. *Current Pain and Headache Reports* 1997; 1: 251-263.
110. Tanabe M. Takasu K. Kasuya N. Shimizu S. Honda M. Ono H. Role of descending noradrenergic system and spinal α_2 -adrenergic receptors in the effects of gabapentin on thermal and mechanical nociception after partial nerve injury in the mouse. *British Journal of Pharmacology* 2005; 144: 703–714.
111. Hayashida K. DeGoes S. Curry R. Eisenach J. Gabapentin Activates Spinal Noradrenergic Activity in Rats and Humans and Reduces Hypersensitivity after Surgery. *Anesthesiology* 2007; 106: 557–62.
112. Dietrich C. C. Kinney M. A. Pulido J. N. Hoehn S. L. Torsher L. C. Frie E. D. Hebl J. R. Mantilla C. B. Preoperative gabapentin in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Acute Pain* 2009; 11: 57-63.
113. Lewis M. A. O. Sankar V. De Laat A. Benoliel R. Management of neuropathic orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 (suppl 1): S32.e1-S32.e24.
114. Spencer C. J. Neubert J. K. Gremillion H. Zakrzewska J. Ohrbach R. Toothache or Trigeminal Neuralgia: Treatment Dilemmas. *The Journal of Pain* 2008; 9: 767-770.
115. Marshall G. J. Consideration of steroids for endodontic pain. *Endodontic Topics* 2002; 3: 41–51.

116. Gallatin E. Reader A. Nist R. Beck M. Pain Reduction in Untreated Irreversible Pulpitis Using an Intraosseous Injection of Depo-Medrol. *J. Endod* 2000; 20: 633-638.
117. Isett J. Reader A. Gallatin E. Beck M. Padgett D. Effect of an Intraosseous Injection of Depo-Medrol on Pulpal Concentrations of PGE2 and IL-8 in Untreated Irreversible Pulpitis. *J Endod* 2003; 29: 268.
118. López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E440-5.
119. Grossi G. B. Maiorana C. Garramone R, A. Borgonovo A. Beretta M. Farronato D. Santoro F. Effect of Submucosal Injection of Dexamethasone on Postoperative Discomfort After Third Molar Surgery: A Prospective Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2218-2226.
120. Markiewicz M. R. Brady M. F. Ding E. Dodson T. Corticosteroids Reduce Postoperative Morbidity After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1881-1894.
121. Ehrich D. G. Lundgren J. P. Dionne R. A. Nicoll B. Hutter J. Comparison of Triazolam, Diazepam, and Placebo as Outpatient Oral Premedication for Endodontic Patients. *J Endod* 1997; 23: 181-184.

122. Jerjes W. Jerjes W. K. Swinson B. Kumar S. Leeson R. Wood P. Kattan M. Hopper. Midazolam in the reduction of surgical stress: A randomized clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:564-70.
123. Lindemann M. Reader A. Nusstein J. Drum M. Beck M. Effect of Sublingual Triazolam on the Success of Inferior Alveolar Nerve Block in Patients with Irreversible Pulpitis. *J Endod* 2008; 34: 1167–1170.