



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

ANTIMICROBIANOS

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

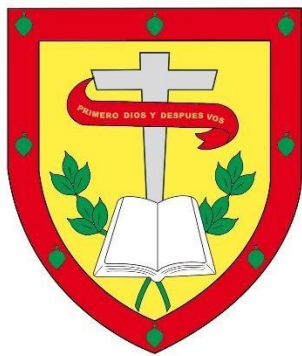
AUTOR: JOSHUA DAVID CARRIÓN MUÑOZ

DIRECTOR: DRA. JESSICA MARÍA SARMIENTO ORDOÑEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

ANTIMICROBIANOS

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL**

TÍTULO DE ODONTÓLOGO

AUTOR: JOSHUA DAVID CARRIÓN MUÑOZ

DIRECTOR: DRA. JESSICA MARÍA SARMIENTO ORDOÑEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

CAPÍTULO II

ANTIMICROBIANOS

Jéssica María Sarmiento Ordóñez^{1,2}

Joshua David Carrión Muñoz¹

1. Universidad Católica de Cuenca, Unidad Académica de Salud y Bienestar,
Carrera de Odontología.
2. Grupo de investigación: Innovación y Desarrollo Farmacéutico en Odontología,
Jefatura de Investigación e Innovación, Universidad Católica de Cuenca.

2. ANTIMICROBIANOS I

2.1. Antibacterianos. Conceptos generales

El hombre desde sus inicios ha indagado las maneras de luchar contra microorganismos que causan procesos infecciosos utilizando de manera rudimentaria, aceites, plantas en alguna herida o lesión. El primer uso conocido de los antimicrobianos fue en la China hace más de 2500 años, descubrieron las propiedades terapéuticas de la soja mohosa, utilizándola para curar furúnculos, ántrax o infecciones similares^{1,2}.

En la actualidad gracias a las medidas de higiene como la purificación del agua que bebemos, el baño personal, la limpieza del lugar que habitamos, la asepsia de frutas/vegetales y por supuesto, uso de sustancias químicas destinadas al manejo de enfermedades que causan infección, han mejorado en gran medida la lucha contra los microorganismos. Una gran parte de las especies microbianas con las que ha interactuado el ser humano, son indispensables para su existencia, como, por ejemplo, las que procesan nuestra comida, o las que son nutritivasprobióticas. Recalcando que, de todas las especies microbianas, solo un reducido porcentaje son perjudiciales para el ser humano^{3,4}.

El desarrollo de la farmacología antimicrobiana marcó un hito tanto en la medicina como en el avance de nuestra sociedad, ya que facilitó el manejo de las infecciones, las cuales eran la principal causa de muerte. La definición de antibiótico, actualmente nombrado “antimicrobiano”, fue otorgado por el bioquímico Abraham Waksman en el año de 1941, y hace referencia a “sustancias que destruyen los microorganismos o evitan su multiplicación”, en otras palabras, estas sustancias pueden ser bactericidas o bacteriostáticas⁵.

Como en otros descubrimientos clave en el campo médico, la evolución y avance en el desarrollo de nuevos medicamentos empezó con la observación y estudio del medio ambiente, ya que el extracto de ciertas plantas y hongos, presentan componentes activos con fines medicinales para tratar infecciosas microbianas⁶.

Desde el comienzo, se ratificó que ciertas sustancias generadas por microorganismos específicos evitaban el desarrollo de otras especies microbianas. Sin embargo, dichas sustancias resultaban muy tóxicas para usarlas en el ser humano, provocando el retraso en la terapéutica (por ejemplo, el alcaloide fenazínico “Piocianina” producido por la bacteria Gram negativa *Pseudomonas aeruginosa*). Los precursores en este campo por sentido común infirieron que, si cierto colorante se adhería al germen, podría valer como elemento potencial para destruir dicha bacteria, debido a la selectividad. Basado en estos fundamentos, Paul Ehrlich sintetizó el salvarsán, una sustancia arsenical que sirve para tratar enfermedades infecciosas como la sífilis^{1,5}.

La observación inicial del actual “efecto antimicrobiano” fue ejecutada por el químico francés Louis Pasteur, en el siglo XIX. Pasteur descubrió que ciertas bacterias saprofitas eran capaces de eliminar microorganismos causantes del ántrax. En el año de 1928, el médico Alexander Fleming, descubrió, de manera fortuita, la penicilina. Fleming observó que el hongo *Penicillium notatum*, contaminó a sus cultivos de *Staphylococcus aureus*, destruyendo a los microorganismos cultivados, ratificando la teoría de la antibioterapia (un microorganismo tiene la capacidad de destruir a otros). Esta sustancia demostró su eficacia frente a determinadas bacterias, como la causante de la Blenorragia o algunas productoras de sepsis y/o meningitis^{7,8}.

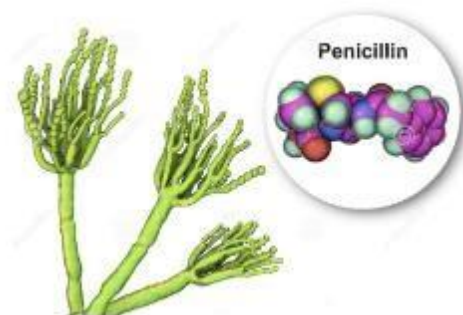


Figura 1. *Penicillium notatum* y molécula de penicilina. (Fuente propia)



Figura 2. Cultivo de *Penicillium notatum* (Fuente propia)

El hito anteriormente mencionado permitió el desarrollo de diversas sustancias antibacterianas generados a partir de microorganismos. En 1940, los primeros en usar la penicilina en seres humanos fueron Ernst Chain y Howard Florey, siendo un momento histórico dentro de la medicina. El uso de antibióticos ha cambiado drásticamente el panorama de las enfermedades infecciosas desde 1950. Las enfermedades que alguna vez fueron las principales causas de muerte, como la neumonía, la tuberculosis y la sepsis, ahora son menos peligrosas^{2,5}.

La implementación de agentes antimicrobianos dentro del ámbito quirúrgico ha significado un antes y un después, ya que ha dado paso a la ejecución de cirugías de alta complejidad, evitando un excesivo riesgo de infección. Los antimicrobianos han sido utilizados para tratar y prevenir infecciones por hongos, virus y organismos unicelulares como los protozoos. En la actualidad, se conocen medicamentos para el tratamiento de una variedad de virus, por citar algunos de ellos: varicela-zóster, el hepacivirus C o el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), pero hay muchas otras infecciones de origen viral las cuales no tienen tratamientos efectivos pero que sin duda se están desarrollado^{4,7}.

Los agentes antimicrobianos también podrían definirse como una sustancia generada por otros microorganismos o sintetizada de manera química, que en concentraciones leves tiene la capacidad de inhibir y/o causar lisis microbiana

evitando efectos adversos que puedan resultar tóxicos para el individuo. Aunque existan diferentes definiciones y diferencias entre unas y otras, al momento de la práctica clínica, el uso del término “agente antimicrobiano” se usa de igual forma para hacer referencia a medicamentos implementados para tratar patologías infecciosas. Por último, para hablar de fármacos que tienen una acción determinada sobre hongos, virus, parásitos o bacterias, se utilizan nomenclaturas como antifúngico, antivírico, antiparasitario y antibacteriano respectivamente^{9,10}.

Es importante mencionar una situación que va de la mano con los antimicrobianos, la resistencia a los antimicrobianos (RAM), la misma que se produce cuando microorganismos infecciosos dejan de responder a los fármacos comúnmente utilizados, dificultando su tratamiento e incrementando la probabilidad de propagación y aparición de enfermedades más graves o incluso la muerte. Los antibióticos y otros medicamentos antimicrobianos pueden volverse ineficaces cuando las bacterias desarrollan resistencia a ellos. Esto puede conducir a infecciones más complejas y casi imposibles de tratar^{5,9}.

2.2 Estructura de la Célula Procariota

Las bacterias son células procariotas, es decir células que carecen de núcleo. Su estructura organizacional es bastante simple, sin embargo, posee todo lo necesario para mantenerse vivas. Estas estructuras se pueden clasificar en dos grupos: obligadas o esenciales, es decir que siempre la célula bacteriana va a tener estas estructuras debido a que su función es indispensable para mantener viable a la bacteria, y las estructuras facultativas o no esenciales para la vida de la bacteria, es decir que las bacterias pueden tenerlas o pueden carecer de ellas y eso no afecta ni en la integridad ni en la funcionalidad de las bacterias^{6,7,11}.

En general, la amplia diversidad de bacterias se clasifica utilizando la técnica de tinción de Gram, la cual divide a la mayoría de las bacterias en dos grupos

principales: grampositivas y gramnegativas. Esta clasificación se basa en un método de tinción diferencial desarrollado Hans Gram, un bacteriólogo danés. La tinción de Gram nos permite observar una estructura diferente entre los dos grupos de bacterias, basándose en la cantidad de enlaces cruzados y el grosor de capa rígida llamada pared celular^{8,12}.

Con algunas excepciones, esta pared bacteriana viene compuesta principalmente por un material llamado peptidoglucano o mureína, que tiene una estructura diferente a las paredes celulares de las plantas y los hongos. Si bien la pared celular en las bacterias gramnegativas es de menor tamaño, desempeña un papel crucial en la integridad de la bacteria al asegurar que permanezca constante e impida la lisis en situaciones de baja concentración osmótica. La pared actúa como una estructura que protege la existencia celular y evita su estallido, debido a la gran presión osmótica dentro de la bacteria en sí. La presión interna de las bacterias grampositivas supera de 3 a 5 veces a las bacterias gramnegativas. Es por esto que cualquier tipo de abstención en su desarrollo o daño de la pared celular logra ser fatal para dicha célula^{5,12}.

Las bacterias grampositivas poseen una sola pared, más gruesa constituida por peptidoglucano, ácidos teitoicos y lipoteitoicos, mientras que las gramnegativas poseen también una sola pared, constituida sólo por peptidoglucano, pero es más delgada y se encuentra entre la membrana interna y externa.^{6,8}

La diferencia de la pared entre los dos grupos de bacterianos, es justamente en lo que se establece la tinción de Gram, porque el colorante se va a quedar fijado más fácilmente en las bacterias con pared más gruesa (grampositivas) introduciéndose profundamente en su pared, la cual se puede observar en el microscopio de color morado, mientras que en las gramnegativas se observan de color rosado⁷.

Otra manera de clasificar a las bacterias es por su disposición con el oxígeno y su manera de utilizarlo. Propiamente son los radicales del oxígeno los que afectan a las membranas dañando su estructura y como consecuencia una disfunción importante en su funcionamiento. Por este motivo algunas bacterias

desarrollaron en su metabolismo la manera de neutralizar los efectos tóxicos de los radicales del oxígeno, como las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y NAD (**nicotinamida adenina dinucleótido**) oxidasa^{7,12}.

En base a esto se define a las bacterias más comunes en cavidad oral, dependiendo de sus necesidades con el oxígeno, en anaerobias facultativas o anaerobias estrictas o simplemente anaerobias. En donde, las anaerobias facultativas son aquellas que pueden metabolizar los radicales del oxígeno y cambiar a otros compuestos inofensivos para su supervivencia, en otras palabras, pueden vivir en presencia del oxígeno, y también en su ausencia; en cambio, las anaerobias estrictas son aquellas que solamente pueden vivir en ausencia del oxígeno, porque carecen de las enzimas para sobrevivir en presencia del oxígeno^{8,12}.

2.3 Mecanismos de Patogenicidad Bacteriana

Las bacterias tienen diversas maneras para poder ingresar e invadir nuestros diferentes ambientes y hábitats, teniendo en cuenta que el ser humano posee barreras físicas que impiden el ingreso, y aunque hubieran ingresado las bacterias se encuentran con los elementos de la inmunidad innata y adquirida^{7,12}.

Es por ese motivo que poseen de manera estructural o con la capacidad de producir enzimas para evitar estas defensas e incluso a nuestra microbiota que también impide el ingreso de las mismas. A estos mecanismos se les conoce como **factores de virulencia**, y son propios de cada especie debido a que vienen en su genoma con la información y capacidad de producirlos^{7,8}.

Dentro de los factores de virulencia más conocidos que forman parte de los estructurales se encuentra la cápsula, que entre sus varias funciones está la de proteger a la bacteria de la fagocitosis, además que impide que los antibióticos ejerzan su acción sobre las estructuras diana; e incluso les sirve como reserva de nutrientes en condiciones adversas. Otra estructura son las fimbrias, incluso hay fimbrias específicas debido a que sus estructuras proteicas se han codificado de

manera específica para un receptor, que puede estar en otras bacterias o sobre la superficie de nuestras células¹².

Los factores de virulencia enzimáticos son también bastante comunes, la información para producir estas enzimas puede estar en el ADN cromosómico de cada especie bacteriana, sin embargo, hay algunas que pueden venir en plásmidos. Estas enzimas pueden ser liberadas hacia el exterior lo que se las denomina Exotoxina, y las que se encuentran en la parte estructural que no se liberan hacia afuera, pero se encuentran de manera constante en la bacteria, y se denomina Endotoxina, muy conocida los LPS (lipopolisacáridos) que se encuentran en las bacterias gram negativas.

Tanto las bacterias gram positivas como las gram negativas pueden producir exotoxinas; muchas de las cuales son citolíticas, otras actúan sobre receptores específicos que inician reacciones tóxicas, debido a que pueden afectar una estructura celular o inhibir los mecanismos de transporte y señales intracelulares.

2.4 Microbiota normal de la cavidad oral

La microbiota oral, es una comunidad diversa de microorganismos que colonizan la cavidad oral. Esta población microbiana incluye bacterias, virus, hongos y otros microorganismos, y su equilibrio es crucial para el mantenimiento de la salud oral. Desempeña un papel fundamental en la protección contra patógenos, la digestión de alimentos y la modulación del sistema inmunológico local.

En la cavidad bucal, existe una población microbiana excepcionalmente abundante que, en términos relativos, iguala o supera a la de otras áreas, como el intestino. La composición de esta población varía según la ubicación específica evaluada, ya sea la mucosa oral, la superficie lingual y gingival, los dientes, los surcos gingivodentales o la saliva. Esta población muestra una notable diversidad de especies, superando las mil variedades. En la mucosa superficial, las bacterias aerobias, como los *Streptococos* del grupo *viridans*, *Neisserias*, lactobacilos y corinebacterias, son predominantes. En áreas privadas de oxígeno,

como los surcos gingivodentales y las criptas amigdalares, se encuentran numerosas bacterias anaerobias estrictas, como *Peptostreptococcus*, bacteroides, fusobacterias y lactobacilos. En casos de escasa higiene bucal, la presencia de protozoos es poco frecuente. Cuando *Streptococcus mutans* predomina en esta biopelícula, se produce una acidificación local intensa, lo que, combinado con otros factores, facilita la formación de caries.

Tabla 1.1 Microorganismos de la microbiota oral ^{7,13}

Filo bacteriano	Géneros	Morfología y Gram	Respiración Oxidativa	Patógenos en infecciones dentales
Bacteroidetes	<i>Bacteroides, Tannerella,</i>	BGN	Anaerobios	<i>Porphyromonas gingivales,</i> <i>Tannerella forsythia</i>
	<i>Prevotella,</i>	BGN	Anaerobios	
	<i>Porphyromonas,</i>	BGN	Anaerobios	
	<i>Capnocytophaga</i>	BGN	Anaerobios	
		BGN	Anaerobios	
Spirochaetes	<i>Treponema</i>	Espiroquetas GN	Anaerobios	<i>Treponema denticola</i>
Synergistes	<i>Synergistes,</i> <i>Desulfovibrio</i>	BGN	Anaerobios	-----
Proteobacterias	<i>Campylobacter,</i>	BGN	Anaerobios	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomytans</i>
	<i>Haemophilus,</i>	Cocobacilos GN	Aerobios facultativos	
	<i>Aggregatibacter,</i>	Cocobacilos GN	o anaerobios	
	<i>Kingella,</i>	Cocobacilos GN	Capnófilos	
	<i>Eikenella,</i>	Cocobacilos GN	Aerobios	
	<i>Neisseria</i>	Cocos GN	Anaerobios facultativos Aerobios o microaerófilos	
Firmicutes	<i>Streptococcus</i>	CGP	Aerobios o facultativos	<i>Streptococcus mutans</i>
	<i>Gemella</i>	CGP	Aerobios o facultativos	
	<i>Enterococcus</i>	CGP	Aerobios o facultativos	
	<i>Micrococcus</i>	CGP	Aerobios o facultativos Aerobios	
	<i>Lactobacillus</i>	BGP	o facultativos	
	<i>Peptostreptococcus</i>	CGP	Anaerobios	
	<i>Veillonella</i>	CGN	Anaerobios	

Actinobacterias	<i>Bifidobacterium</i>	BGP	Anaerobios	
	<i>Propionibacterium</i>	BGP	Anaerobios	
	<i>Corynebacterium</i>	CGP	Anaerobios facultativos	
	<i>Actinomyces</i>	BGP	Anaerobios facultativos	
	<i>Rohtia</i>	BGP	Anaerobios facultativos	<i>Actinomyces isarelii</i>
Fusobacteria	<i>Fusobacterium</i>	BGN	Anaerobios	<i>Fusobacterium nucleatum</i>

2.5 Clasificación de los antibióticos

Los antibióticos van a actuar sobre las estructuras obligadas o esenciales de las bacterias y en los procesos que son vitales para las bacterias; entonces cuando los antibióticos actúan induciendo a una muerte precipitada de éstas, se le denomina al antibiótico como bactericida. Pero si lentamente desestabilizan sus procesos metabólicos o reproductivos lo que, de esta manera inhibe su reproducción, se denomina al antibiótico como bacteriostático.

Los antibióticos y sus grupos actúan preferentemente como bactericidas o como bacteriostáticos, sin embargo, según la concentración que llegue a alcanzar en el foco infeccioso o de su tendencia por la diana de un microorganismo determinado, un mismo antibiótico puede actuar como bactericida o bacteriostático ^{4,5,14}.

2.5.1 Espectro de acción antimicrobiano

El espectro de los antibióticos se puede clasificar tomando en cuenta el número de bacterias sobre las que el fármaco ejerce acción bactericida o bacteriostática, así tenemos^{5,7}:

1. Antibióticos de espectro amplio: Lograr ejercer su actividad sobre una amplia gama de bacterias, inhibiendo el desarrollo de dos o muchas más especies tanto contra bacterias grampositivas como gramnegativas, aerobias y anaerobias.
2. Antibióticos de espectro intermedio. Pueden actuar ante una cantidad más reducida de bacterias. En este grupo se encuentra la mayor parte de antibióticos.

3. Antibióticos de espectro reducido. Solamente pueden llegar a afectar un número limitado de bacterias, como pueden ser los glucopéptidos.

2.6 Mecanismos de acción

Los antibióticos generalmente actúan en las estructuras obligadas debido a que, si éstas se afectan o se destruyen, como consecuencia puede haber una destrucción letal de la bacteria, o si el antibiótico actúa sobre algún proceso metabólico vital para la bacteria, entonces puede impedir sus mecanismos metabólicos y/o su proliferación. La pared celular o pared bacteriana, la membrana plasmática o citoplasmática, los ribosomas y el ADN/ARN son las mencionadas estructuras obligadas, y como proceso metabólico importante se considera a la síntesis citoplasmática de ácido fólico^{15,16}.

En base a esto tenemos los siguientes mecanismos de acción:

- Inhibición de la síntesis de la pared celular
- Inhibición de la síntesis de proteínas
- Inhibición de las funciones de la membrana citoplasmática
- Inhibición de los ácidos nucleicos
- Inhibición de los procesos metabólicos principales o esenciales

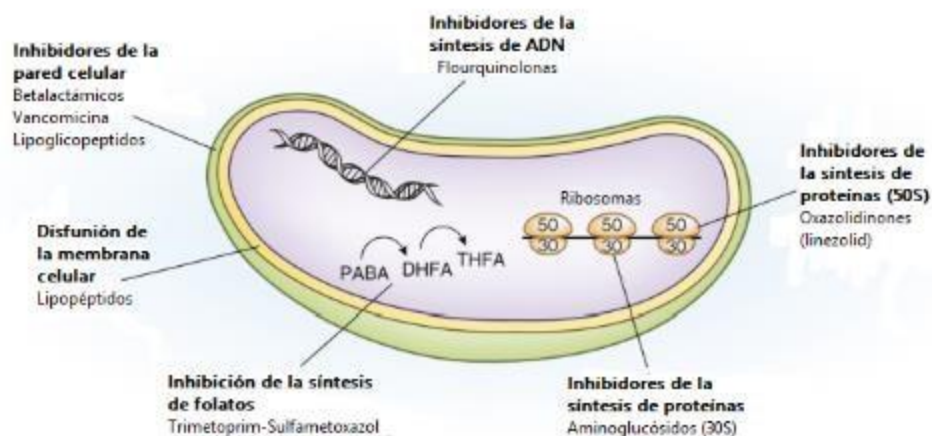


Figura 3. Mecanismos de acción de los antibióticos. Tomado de Clinical Pharmacology of Antibiotics, autor Rachel F. Eyer

2.6.1. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular

Una de las funciones de la pared celular es mantener la integridad de la célula bacteriana, aunque no todos los fármacos que actúan a nivel de la pared hacen lo mismo, sin embargo, se llega a la lisis de la bacteria.

Esta clase de antibióticos usualmente tienen propiedades bactericidas: β lactámicos, fosfomicina, glucopéptidos, cicloserina, bacitracina, y ciertos antituberculosos (etambutol, isoniazida, y pirazinamida). Todas las especies bacterianas tienen una pared externa celular resistente (exceptuando a los micoplasmas), la cual cubre en su totalidad la membrana celular citoplasmática^{6,17}.

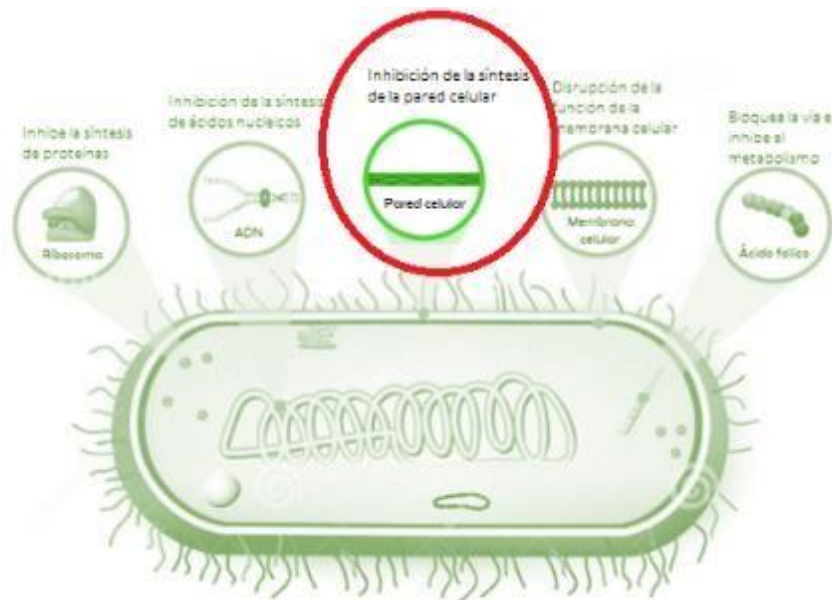


Figura 4. Mecanismo de acción de los betalactámicos sobre la pared celular.

(Fuente propia)

Los antibióticos que actúan sobre la pared celular pueden inhibir su síntesis al bloquear la transpeptidación, el cual es un proceso necesario para la formación

de la pared celular. Estos antibióticos también consiguen activar autolisinas bacterianas endógenas, que son enzimas que pueden llegar a destruir la pared celular. Hay que tener en consideración que el crecimiento bacteriano ocurre en etapas o fases: fase de latencia, fase de crecimiento exponencial, fase estacionaria y fase de muerte. Para que los betalactámicos obtengan un el efecto deseado se debe administrar en la fase de crecimiento exponencial en dónde los microorganismos realizan la síntesis de los componentes de la pared bacteriana^{15,18}.

2.6.2. Antibióticos que actúan alterando la función de membrana celular

Al igual que en todas las células vivas, las bacterias tienen una membrana biológica que separa su contenido celular del entorno circundante. En el caso de las bacterias, esta membrana citoplasmática actúa como una barrera que las separa del ambiente externo. Está compuesta por una variedad de elementos, como proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y otros componentes presentes en su entorno. Las bacterias grampositivas tienen una sola membrana plasmática o citoplásmica. En contraste, las bacterias gramnegativas se caracterizan por tener dos membranas: una membrana externa y una membrana citoplásmica interna. El espacio entre estas dos membranas en las bacterias gramnegativas se conoce como periplasma o espacio periplásmico. En el periplasma se encuentran estructuras importantes como la pared celular, proteínas y lípidos^{7,12}.

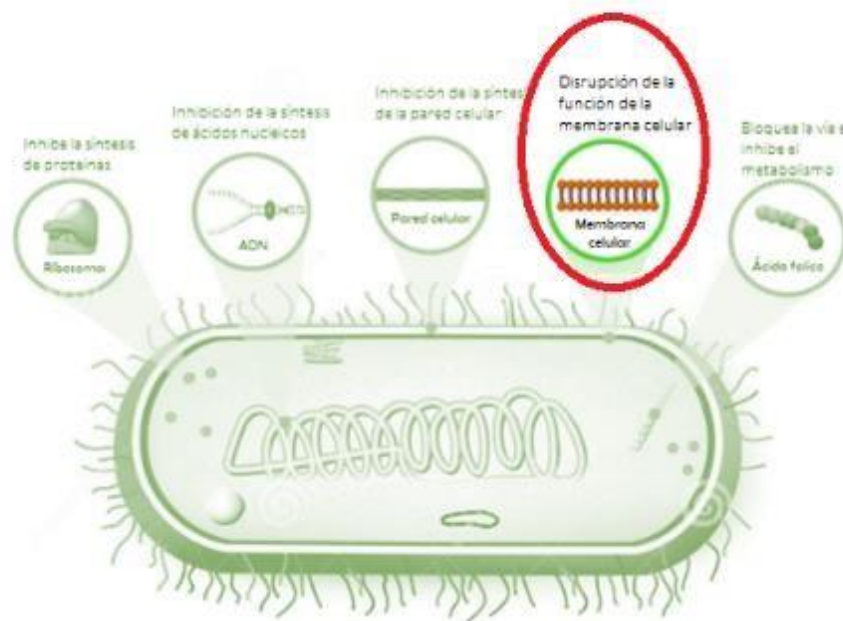


Figura 5. Inhibición de la función de la membrana celular de las bacterias.

(Fuente propia)

Toda célula va a depender de la membrana citoplasmática, debido a que participa de manera activa en mecanismos de transporte activo y difusión, permitiendo que el medio celular interno se constituya. Los componentes que interactúan con esta membrana pueden llegar a modificar la permeabilidad, causando la salida de sustancias necesarias para la supervivencia bacteriana como los iones potasio, o dar paso a varios elementos que en concentraciones elevadas alteran el metabolismo habitual de la bacteria. Los antibióticos que alteran funciones de la membrana celular poseen propiedades bactericidas, incluso en aquellas bacterias con nula actividad, y llegan a tener un elevado nivel de toxicidad sobre las células del ser humano, al tener en común ciertos compuestos de la membrana citoplásmica¹⁹.

Los antimicrobianos englobados en este grupo son: las polimixinas, los lipopéptidos (daptomicina), y los ionóforos como la gramicidina²⁰.

2.6.3. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas

La síntesis de proteínas es uno de los mecanismos que con más frecuencia se afecta, y su inhibición específica se produce gracias a la divergencia que tienen los ribosomas de eucariotas y procariotas en su estructura. Las bacterias poseen ribosomas que están constituidos por 2 subunidades (30S y 50S), poseen ARN de tipo ribosómico y variadas proteínas llamadas S (pequeña, en la subunidad 30S) o L (grande, en la subunidad 50S). Las bacterias producen proteínas que van a formar parte de alguna estructura, ya sea obligada o facultativa; o pueden producir proteínas con actividad enzimática, por eso es un punto clave para la acción de antibióticos. Dentro de la estructura bacteriana, varios elementos son sitios que permiten el enlace con los antibióticos como es el caso de las oxazolidinonas con ciertos nucleótidos, las tetraciclinas con proteínas específicas S o el cloranfenicol con proteínas L^{8,19}.

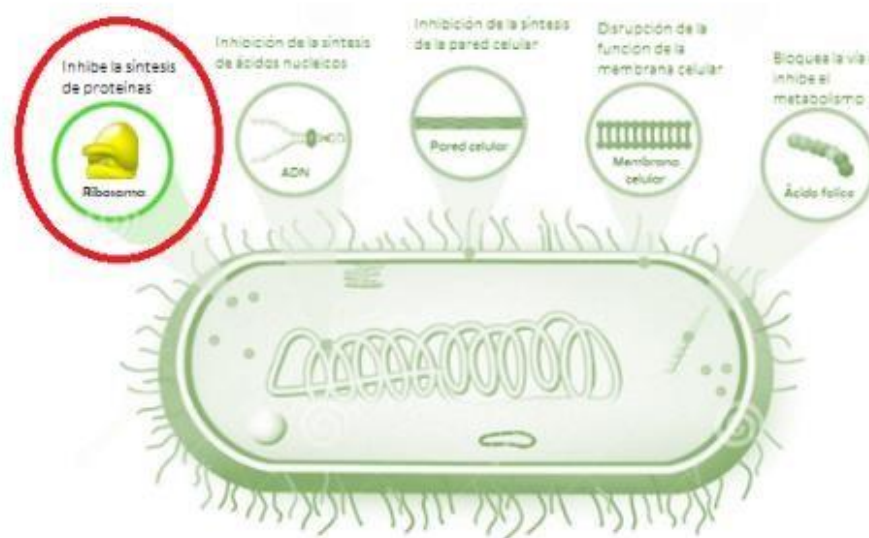


Figura 6. Inhibición de la síntesis de proteínas en los ribosomas. (Fuente propia)

Los antibióticos que inhabilitan la síntesis proteica, generalmente poseen acción bacteriostática, excepto los aminoglucósidos que tienen actividad bactericida. Las concentraciones del antibiótico y el microorganismo atacado, determinarán si la acción es bactericida o bacteriostática. Este grupo de antibióticos está conformado por las tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos,

lincosamidas, cetólidos, estreptograminas isoxazolidinonas, y otros como el ácido fusídico, mupirocina y la nitrofurantoína^{5,20}.

2.6.4. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis o función de ácidos nucleicos

Hay dos tipos de ácidos nucleicos: el ADN (ácido desoxirribonucleico) y el ARN (ácido ribonucleico), si bien estructuralmente están constituidos por las mismas moléculas (bases nitrogenadas, grupo fosfato y un azúcar); poseen características que los diferencian. El ARN es monocatenario y tiene como base nitrogenada al Uracilo en lugar de la Timina, mientras que el ADN es bicatenario y tiene las cuatro bases nitrogenadas Adenina, Guanina, Citosina y Timina. Ambos tienen funciones diferentes, pero se conjugan bastante bien para la replicación, transcripción y traducción genética de la bacteria^{19,21}.

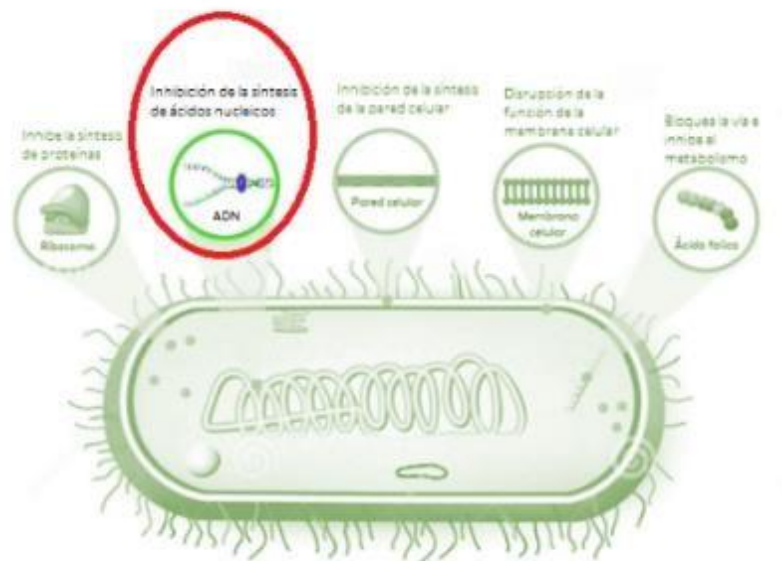


Figura 7. Inhibición de la duplicación o transcripción del ADN. (Fuente propia)

La bacteria no posee núcleo definido, pero si posee un cromosoma constituido de ADN, el mismo que se encuentra dispuesto en el citoplasma, en él se encuentra toda la información que necesita para replicarse y mantenerse viva. El ARN, a su vez se divide en tres tipos: ARNt (ARN de transferencia), ARNr (ARN ribosomal) y ARNm (ARN mensajero), cada uno con una función específica; en estas funciones ya sean inhibiendo o bloqueando es dónde actúan los antibióticos^{6,22}.

La inactivación de los ácidos nucleicos por parte de estos antibióticos se logra por 3 mecanismos: 1) evitando la transcripción, 2) por interposición en la replicación del ácido desoxirribonucleico o ADN y 3) por inhibición en la formación de metabolitos primarios. Entre los antibióticos que cumplen este mecanismo están: las quinolonas, nitrofuranos, cloroquina, metronidazol, rifampicina. La función de las quinolonas es inhibir la replicación del ADN; la rifampicina en cambio se adhiere a la subunidad B de la ARN-polimerasa, evitando el desarrollo de la enzima mencionada y del mecanismo que empieza la transcripción, así mismo lo hace la actinomicina D¹⁷.

2.6.5. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de metabolitos primarios o esenciales

Las sulfamidas y las diaminopirimidinas (trimetoprima, metotrexato y pirimetamina) evitan la producción de metabolitos primarios. Al emparejarse a las enzimas que actúan sobre los metabolitos, se inicia una competencia entre estos últimos y el antibiótico. El mecanismo de las sulfonamidas es inhibir la síntesis del ácido fólico, y como consecuencia se inhibe la síntesis de ácidos nucleicos al ser un metabolito esencial para la formación de éstos⁴.

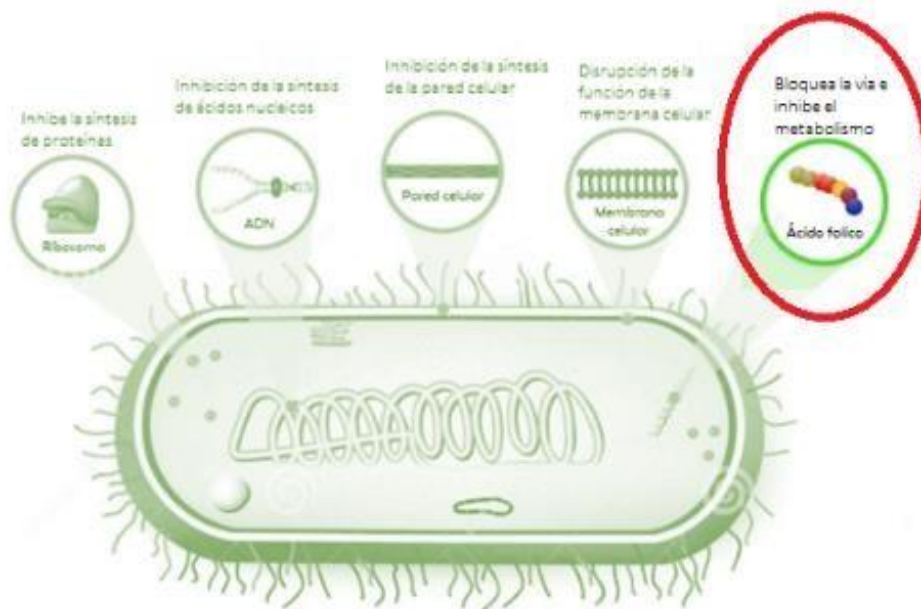


Figura 8. Bloquea la vía e inhibe el metabolismo de ácido fólico. (Fuente propia)

Fármacos que alteran la síntesis de la pared celular	Penicilinas	Efectivos sobre cocos G+
	Cefalosporinas	Actividad más extendida según la generación
	Carbapenémicos	Antibiótico de amplio espectro
	Monobactámicos	Actividad sobre bacilos G- aerobios
	Vancomicina	Actividad sobre cocos G+ resistentes a las penicilinas
	β-lactámicos con inhibidor de las betalactamasas	Actividad mejor sobre estafilococos productores de β-lactamasa y otros microorganismos
	Isoniacida	Actúa sobre <i>M. tuberculosis</i>

Fármacos inhibidores de la síntesis de proteínas	Tetraciclinas (ribosoma 30S)	Actúan sobre cocos G, Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia
	Aminoglucósidos (ribosoma 30S)	Preferente acción sobre bacilos G- y algunos G
	Cloranfenicol (ribosoma 50S)	Es de amplio espectro, actualmente no se utiliza de manera frecuente
	Macrólidos (ribosoma 50S)	Son bacteriostáticos de amplio espectro

Fármacos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos	Rifampicina	
	Quinolonas (ácido nalidixico y otras)	Buena actividad sobre bacterias G+ y G- las más nuevas sobre G+
	Metronidazol	Acción sobre anaerobios y parásitos

Fármacos que compiten metabólicamente o antimetabolitos	Sulfamidas	Acción sobre Nocardia, Chlamydia, algunos protozoos
	Trimetoprima	Se utiliza asociada a sulfametoxazol

Tabla 1. Resumen de los fármacos y los sitios de acción. (Fuente propia)

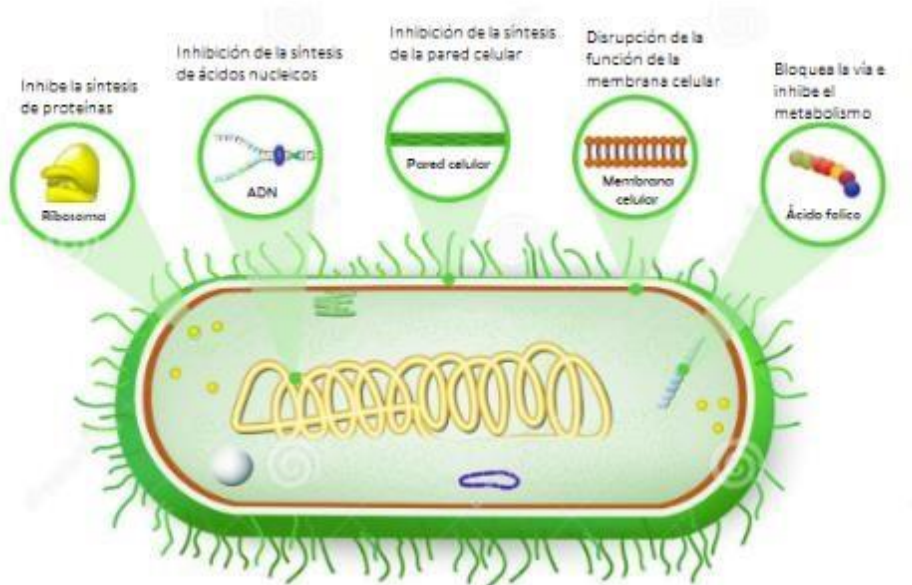


Figura 9. Resumen de todos los sitios de acción de los antibióticos. (Fuente propia)

2.7 Selección del antibiótico

La selección del antibiótico depende estrictamente de la naturaleza del microorganismo infectante, de sus patrones de sensibilidad, resistencia y algunos aspectos relacionados con el paciente, como son la presencia de alergias, comorbilidad, expectativa de recibir antibióticos, experiencia previa, si presentan alguna enfermedad sistémica o estado fisiológico específico, edad del paciente y si consumen otro tipo de fármaco. En la elección del antimicrobiano, deben tomarse en cuenta los siguientes componentes que forman parte de la llamada triada de Goodwin ⁵:

1. **Sistema biológico.** Son las características propias del organismo que se encuentra invadido por los microorganismos que lo afectan, como son la edad, sexo y estado de salud.
2. **Agente patógeno.** Hace referencia a los microorganismos causantes de los procesos infecciosos a nivel oral, lo que hace necesario correlacionar el espectro antimicrobiano de un fármaco con el microbioma prevalente en una condición diagnóstica. De esta forma, se puede prescribir un agente antimicrobiano eficaz.
3. **Medicamento.** Su selección debe incluir los microorganismos causantes de enfermedades, para lo cual es fundamental conocer la etiología de la enfermedad y las propiedades del agente antimicrobiano a utilizar. Una mala prescripción puede conducir al fracaso del tratamiento y a posibles resistencias bacterianas.

Los fármacos antimicrobianos interactúan tanto con el patógeno como con el huésped o sistema biológico al que se administra, dando lugar a una interacción entre estos tres factores que debe tomarse en cuenta a la hora de prescribir un medicamento antimicrobiano²³.

2.8 Uso incorrecto de los antibióticos

En el área de la salud, incluyendo la odontológica, la prescripción de los antibióticos ha tomado una gran importancia en las últimas décadas debido al incremento considerable de la resistencia bacteriana, la misma que conlleva a fallas en el tratamiento farmacológico. En la actualidad el uso desmedido de antibióticos ha dejado menos alternativas terapéuticas para el tratamiento antimicrobiano, esto se debe en muchos de los casos a la automedicación, a la prescripción inadecuada de fármacos, o a una posología incorrecta^{24,25}.

Por estas razones es imprescindible realizar una correcta prescripción antibiótica, para esto el profesional deberá evaluar con detenimiento varias condiciones previas en el área clínica para determinar cuál será el mejor medicamento para el paciente^{26,27}.

2.8.1 Mecanismos de resistencia bacteriana frente a los antibióticos

La resistencia bacteriana son los mecanismos por los cuales las bacterias pueden inhibir la acción de los antibióticos, es decir, tienen maneras de bloquear los mecanismos de acción de los mismos. Se define a la resistencia como "el proceso por el cual un microorganismo de determinada especie puede vivir en concentraciones de antimicrobianos que destruirían a otro de la misma especie"⁷.

Estos mecanismos de resistencia pueden darse de manera natural y de manera adquirida. La resistencia natural puede deberse por la ausencia del sitio de acción del antibiótico, por ejemplo, algunas bacterias carecen de pared celular, como son los micoplasmas^{7,8}.

En cambio, la resistencia adquirida, puede darse de manera espontánea en la duplicación de su ADN de forma espontánea (proceso natural), y la manera más común es que sea por transmisión de material genético, que puede ser por 4 tipos de transmisión: conjugación, transformación, transducción y transposición^{7,8,12}.

Los tipos de mecanismos moleculares de resistencia más importantes son: inactivación enzimática, alteraciones en el sitio blanco y alteraciones de la permeabilidad²⁸

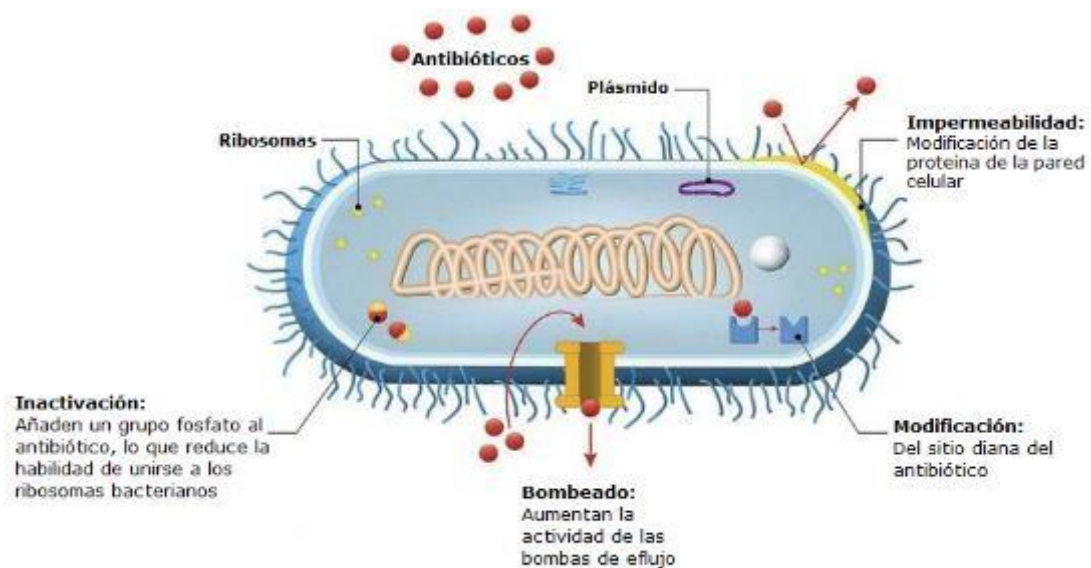


Figura 10. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos. Se produce por una modificación genética, que puede influir en la estructura y fisiología bacteriana, lo que permite alterar el sitio diana de los fármacos. (Fuente propia)

Tabla 1.2 Principales mecanismos de resistencia en base a los mecanismos de acción¹⁹.

Familia de Antibióticos	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia
Betalactámicos	Interfiere en las últimas fases de la síntesis del peptidoglicano, componente necesario en la formación de la pared bacteriana	Betalactamasas: enzimas que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de esta manera el antibiótico

Quinolonas	Inhibe la acción de las topoisomerasas y de la ADN girasa bacterianas	Mutaciones puntuales que generan el cambio de aminoácidos en la enzima blanco del antibiótico.
		Sistemas de expulsión Presencia de genes plasmídicos de resistencia antibiótica
Tetraciclinas	Se unen al ribosoma bacteriano, inhibiendo la síntesis de de proteínas	Presencia de bombas de eflujo específicas para tetraciclinas.
Macrólidos	Se unen a la subunidad 50S de los ribosomas, de esta manera se inhibe la síntesis de proteínas.	Modificiación del sitio diana de acción del antibiótico.

Como mencionados previamente los antibióticos constituyen uno de los grupos más importantes en las prescripciones a nivel dental. A continuación, desglosamos la clasificación de los antibióticos con sus características como grupo¹⁹:

2.9 Antibióticos betalactámicos

Los antibióticos β -lactámicos son uno de los grupos más relevantes en la práctica clínica, ya que son los fármacos de primera elección para el tratamiento de muchas infecciones. El descubrimiento de este grupo de antibióticos se debe a Alexander Fleming, en 1929 describió una sustancia activa segregada por el hongo *Penicillium notatum* que provocaba la destrucción de bacterias^{29,30}.

Dos décadas después en la ciudad de Cagliari, Italia, Giuseppe Brotzu logró el aislamiento de una sustancia activa de otro hongo, *Cephalosporium acremonium*, lo

cual dio origen a las cefalosporinas, las cuales conforman otra gran familia dentro de los antibióticos betalactámicos³⁰.

Esta familia de antibióticos está definida químicamente porque dentro de su estructura presentan un anillo betalactámico. Este anillo que poseen estos antibióticos define su mecanismo de acción (inhabilitan la formación de la pared bacteriana), su potencial tóxico reducido (interviene sobre la pared bacteriana, que no se puede encontrar en células animales eucariotas) y la forma general de resistencia (las betalactamasas). Por otro lado, la eficacia del antibiótico betalactámico se da por su enlace a diferentes radicales (generalmente a otros anillos)^{29,31}.

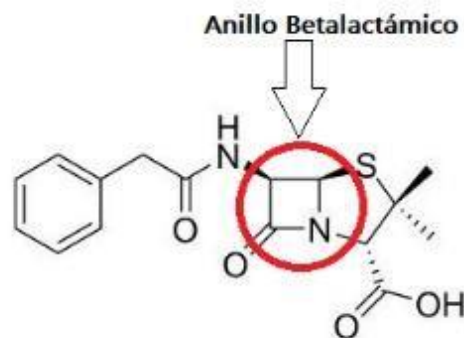


Figura 11. En el grupo de las penicilinas, el anillo betalactámico se encuentra unido a un anillo tiazolidínico de cinco componentes y una cadena lateral.

(Fuente propia)

La unión de varias clases de cadenas lineales, en combinación con las características intrínsecas de esta estructura simple formada por los 2 anillos (nombrado núcleo), cambia las características de la sustancia resultante y es ahí cuando aparecen los distintos grupos de antibióticos betalactámicos como por ejemplo las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos. Dentro de cada grupo, los cambios estructurales químicos aparentemente insignificantes tienen el potencial de alterar las propiedades de los antibióticos, como el espectro, la resistencia a las betalactamasas, su afinidad por ciertos receptores, entre otras características^{23,31}.

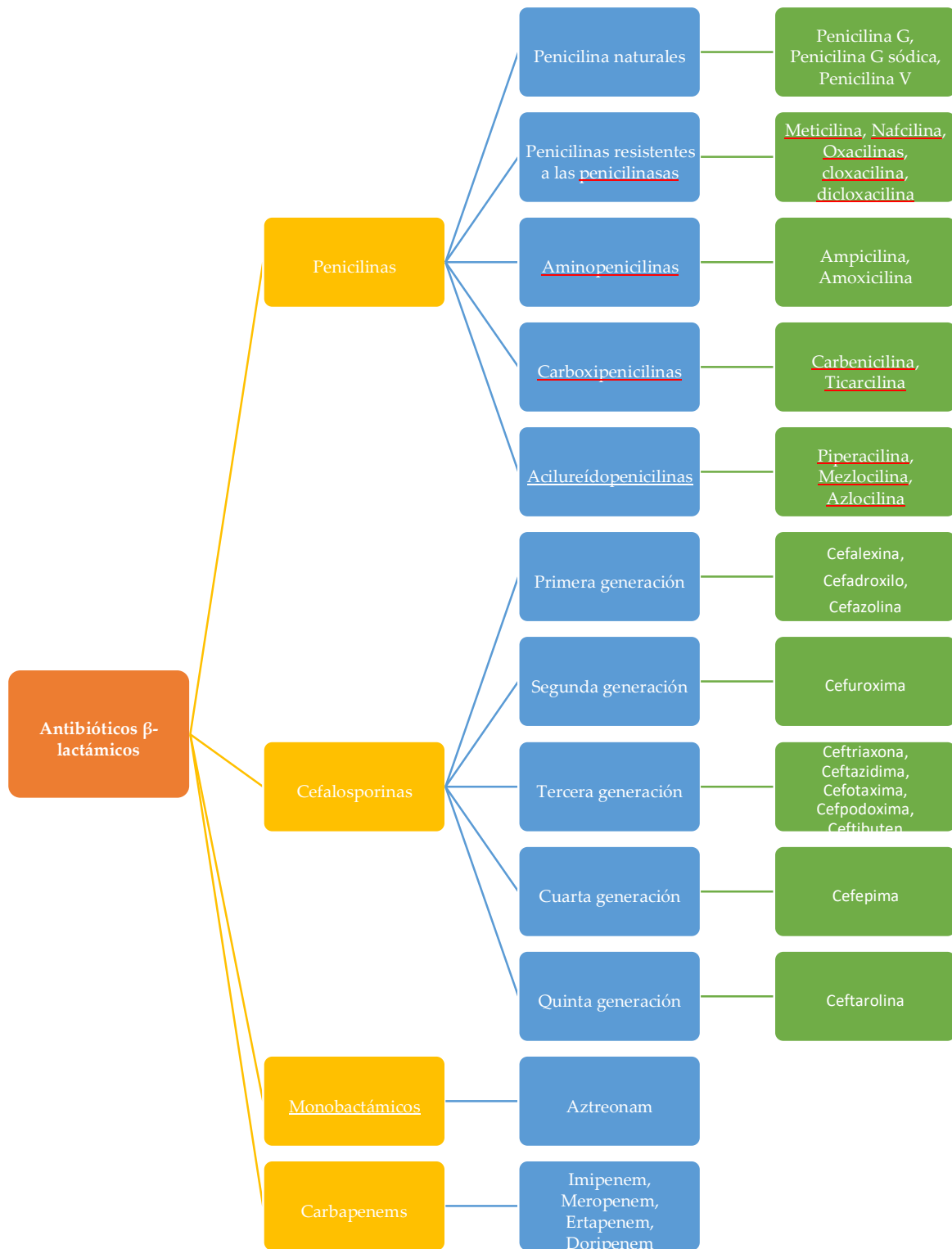


Tabla 2. Clasificación de los antibióticos β-lactámico. (Fuente propia)

Como ya se mencionó anteriormente, la pared de los microorganismos es una estructura que cubre a la mayoría de las bacterias (exceptuando los micoplasmas). Dicha pared se encuentra al exterior de la membrana

citoplasmática y se encuentra compuesta por un polímero estructural conformado por aminoácidos y azúcares, denominado peptidoglucano, en el caso de las bacterias gram positivas posee además ácidos teicoicos y ácidos lipoteicoicos, es la estructura más externa pues está en contacto con el medio externo. En cambio en el caso de las bacterias gram negativas la pared se encuentra entre la membrana externa e interna (también llamada citoplasmática), dispuesta en el espacio periplasmático y constituida solamente por peptidoglucano^{12,26} (Figura 12).

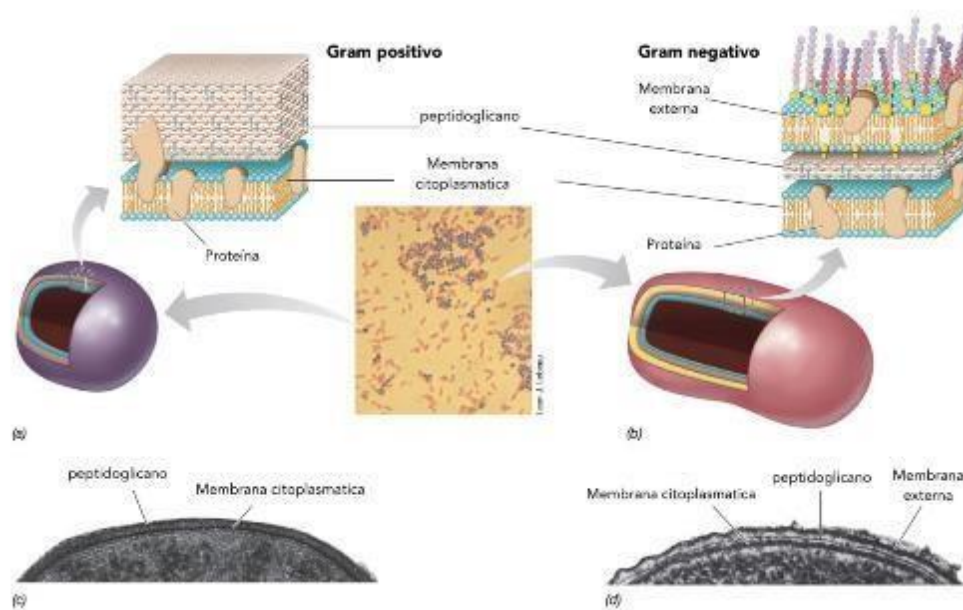


Figura 12. Diferencias estructurales entre las bacterias gram positivas y gram negativas. (Fuente propia)

Las penicilinas son el grupo más importante en cuanto al manejo de infecciones orales, y por ende de gran relevancia dentro de la odontología. Las penicilinas funcionan eficazmente en el tratamiento de bacterias que causan infección en el ámbito estomatognático, siempre que se decida el fármaco que corresponde a cada caso y se utilicen de manera correcta, por lo que se debe escoger adecuadamente su vía de administración, el tiempo de uso y la dosis del fármaco; a la par es necesario un seguimiento estricto al paciente que está siendo tratado con antibióticos, teniendo la certeza que el efecto terapéutico sea ideal, y optando por métodos operatorios adecuados que respalden el efecto de la penicilina, como por ejemplo: el drenado de un absceso periapical y el tratamiento del diente

afectado junto a sus conductos radiculares, o en el caso de abscesos periodontales, en donde se debe drenar la infección, conjuntamente con el raspado y alisado de raíces que tengan defectos periodontales^{4,32}.

Todas las penicilinas poseen alergia cruzada; es decir, que si un paciente tiene reacción alérgica a una de ellas no se puede aplicar ninguna otra penicilina ni otro β -lactámico, a excepción de una administración hospitalaria y con un propósito irrefutable^{1,30,31}.

2.9.1. Mecanismo de acción

Los betalactámicos tienen la capacidad de bloquear la síntesis y la unión cruzada del peptidoglucano, una estructura fundamental que brinda estabilidad a la pared celular de las bacterias. Al interferir con estos procesos, los betalactámicos comprometen la integridad de la bacteria y la vuelven más vulnerable a la lisis y a los mecanismos de defensa del organismo⁷.

El proceso de síntesis de la pared bacteriana consta de tres etapas distintas: la etapa citoplasmática, el transporte a través de la membrana citoplasmática y la organización final de la estructura del peptidoglucano. Los antibióticos, en particular los betalactámicos, tienen mayor influencia en la última etapa, donde ejercen su acción al interferir con la correcta organización y formación del peptidoglucano^{16,33}.

Las bacterias poseen en la superficie de la membrana enzimas conocidas como proteínas fijadoras de penicilina (PBP), que les permite a los precursores del peptidoglucano ensamblarse y de esta manera ir entrelazándose entre ellos para dar origen a la pared. Los betalactámicos se unen a las PBP bloqueando de esta manera la formación de la pared bacteriana lo que conlleva la lisis bacteriana^{25,33}.

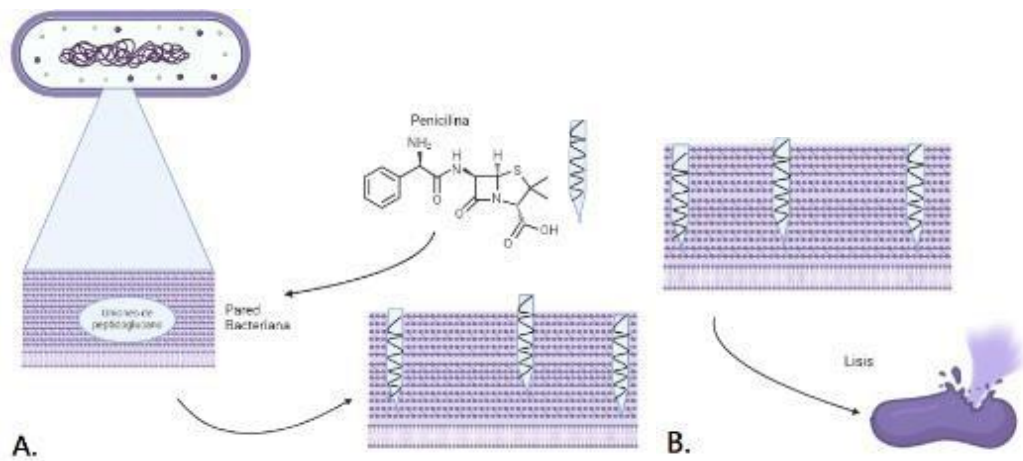


Figura 13. A. Penicilina ingresando en la pared bacteriana para fijarse en las PBP. **B.** Bloquea las uniones de peptidoglicano lo que origina que no pueda formarse la pared bacteriana conduciendo a una lisis de la bacteria. (Fuente propia)

2.9.2. Farmacocinética y farmacodinamia

Los betalactámicos se pueden administrar por vía oral o parenteral. Inicialmente las penicilinas naturales eran de administración parenteral, puesto no eran estables en medio ácido, sin embargo, con el desarrollo de nuevos antibióticos en la actualidad muchos son estables en medio ácido y se puede administrar por vía oral, además presentan una buena absorción intestinal. Su distribución se da en todo el organismo, aunque su concentración difiere entre los distintos órganos³⁴.

Su concentración es mínima en ciertos órganos de complicado acceso (sistema nervioso central, próstata, globo ocular). No obstante, la penicilina posee niveles bajos de toxicidad, por lo que se podría exceder la concentración inhibitoria mínima (CIM), aumentando la dosis sin que el paciente llegará al punto de intoxicación, por lo tanto, podemos lograr un nivel terapéutico adecuado para bacterias menos susceptibles y lograr la posibilidad de llegar a lugares del organismo con poca afinidad por la penicilina^{5,34}.

La distribución de las penicilinas al líquido cefalorraquídeo se ve restringida por la barrera hematoencefálica, excepto cuando las meninges presentan inflamación. La penicilina, en cantidades elevadas, llega a causar convulsiones a nivel encefálico⁵.

En cuanto a la unión a proteínas plasmáticas, las penicilinas de origen natural, como la penicilina G, se adhieren a estas proteínas en un 60%, mientras que la penicilina V lo hace en un 80%. En el caso de la amoxicilina y ampicilina, la unión a proteínas plasmáticas es del 20%, y cuando se combinan con ácido clavulánico o sulbactam, la unión alcanza entre el 18% y el 38% respectivamente ^{17,33}

Las penicilinas tienen una vida media corta y se eliminan rápidamente por vía renal, principalmente mediante un proceso activo de secreción tubular que representa aproximadamente el 90% de la eliminación total, mientras que el 10% restante ocurre por filtración glomerular, un proceso pasivo de transferencia. Durante la eliminación activa, el probenecid puede competir con la penicilina, lo que retrasa su excreción ⁴

2.9.3. Principales Antibióticos β -lactámicos usados en odontología

2.9.3.1. Aminopenicilinas o Penicilinas de amplio espectro

Son penicilinas semisintéticas que presentan estabilidad en medio ácido, lo que les permite ser administrados por vía oral, aunque también se pueden administrar por vía intramuscular e intravenosa. Las aminopenicilinas son la ampicilina y la amoxicilina, la ampicilina fue la primera penicilina de amplio espectro, efectiva contra un amplio rango de bacterias, su administración es por vía oral y parenteral ^{4,15,33}.

La amoxicilina aparece a partir del año 1962, mejorando notablemente tanto la absorción intestinal como su estabilidad en medio ácido, puesto que su administración se da por vía oral. En el grupo de penicilinas de amplio espectro también encontramos a las carboximetilpenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y las acilureidopenicilinas (mezlocilina, azlocilina y piperacilina) pero su manejo de la odontología es muy raro por lo que no se ampliara su información ^{4,35}.

2.9.3.2. Penicilina G o bencilpenicilina

La penicilina G se administra por vía intravenosa e intramuscular por lo que su uso en la práctica odontológica no es de primera elección y solo se utilizará en el manejo de casos particulares. Su espectro logra abarcar a bacterias grampositivas

(*Streptococcus* y *Enterococcus*), exceptuando a gran parte de los *Staphylococcus* generadores de penicilinas, como el *S. aureus*, o bacterias que poseen proteínas fijadoras con mutación en sus cromosomas, haciéndolas resistentes a la penicilina. A continuación, se describen los tipos de Penicilinas G y su utilización 4,5,33:

1. Las sales potásica y sódica son penicilinas G cuya acción es de forma instantánea. Raramente se usan en odontología debido a su tipo de administración, sin embargo, en infecciones grado moderado a severo, como la Angina de Ludwing, se emplea por vía intravenosa.
2. La penicilina G procaínica, está constituida por penicilina G y un anestésico local (procaína), que permite disminuir el dolor o molestias a la hora de su administración. Es una penicilina con acción intermedia, que se caracteriza por liberarse de forma gradual en el cuerpo, y lo que prolonga su efecto terapéutico. Se suele utilizar en combinación con penicilinas de acción instantánea, como la penicilina sódica o potásica, con el fin de prolongar la duración del efecto terapéutico de la medicación.
3. La penicilina G benzatínica posee una acción prolongada; el organismo la absorbe con mucha lentitud, su administración conlleva mucho dolor, atacando solamente a bacterias muy susceptibles como la *Treponema pallidum*, los *Streptococcus pyogenes* y el β -hemolítico del grupo A en la fiebre reumática.

2.9.3.3. Penicilina V o fenoximetilpenicilina

Esta penicilina se administra por vía oral y tiene una mayor resistencia al ácido gástrico en comparación con la penicilina G. Esto la hace idónea para su consumo en situaciones en las que se busca evitar la vía intramuscular, especialmente en procesos infecciosos que no requieren concentraciones muy altas de medicación para inhibir el crecimiento bacteriano. Por ejemplo, se puede utilizar en patologías leves causadas por bacterias muy sensibles o como una alternativa a

en los niños^{5,36,37}.

En la práctica odontología se emplean para manejar procesos infecciosos purulentos agudos localizados, cuando inicia una infección después de realizar exodoncias, en pericoronitis o en infecciones que afecten las glándulas salivales. La penicilina V, al igual que la amoxicilina, se administra por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 50%. Sin embargo, se ha observado que la penicilina V presenta niveles de biodisponibilidad inferiores en comparación con la amoxicilina ^{4,17,33}.

2.9.3.4. Isoxazolilpenicilinas

Las isoxazolilpenicilinas son un tipo de penicilinas semisintéticas que han sido modificadas para lograr resistencia a la hidrólisis causada por enzimas llamadas penicilinasas o penicilina β -lactamasas, especialmente producidas por estafilococos. Estas penicilinas son particularmente efectivas contra infecciones causadas por microorganismos resistentes a otras penicilinas. Tienen una alta eficacia contra *Staphylococcus aureus*, aunque son menos efectivas contra bacterias susceptibles a la penicilina G. Algunas isoxazolilpenicilinas como la oxacilina, floxacilina, cloxacilina y dicloxacilina se pueden administrar por vía oral, aunque no son de primera elección a nivel odontológico ^{4,29}.

2.9.4. Efectos adversos

Los antibióticos de este grupo por lo general no presentan toxicidad, el margen de seguridad y ventana terapéutica es bastante amplio. Cuando se administra por vía parenteral el paciente podría presentar una inflamación de las paredes venosas (flebitis). En cambio, por vía oral se presentan trastornos gastrointestinales como diarrea después de consumir dosis elevadas. El efecto adverso más relevante de este grupo de antibióticos es la hipersensibilidad y puede presentarse con edema, urticaria, estrechamiento involuntario de los bronquios, reacciones exantemáticas de 2 o 3 días después de iniciada la terapia antibiótica, o hasta un cuadro grave de hipersensibilidad tipo 1 con shock anafiláctico. Diversos estudios reportan que de cada 100 pacientes que reciben

penicilina, 7 a 10 presentarían hipersensibilidad. Además, aplicar penicilina en dosis elevadas y periodos de tiempo reducidos, por vía intravenosa, puede ocasionar convulsiones ^{5,38}.

El tratamiento antibiótico de este tipo solamente debería suspenderse si existen síntomas anafilácticos (menor a 1 hora luego de la toma), o síntomas como urticaria, hipotensión, arritmia cardíaca, angioedema, edema laríngeo y/o broncoespasmo pasados 3 días desde la administración de penicilina. La incidencia de procesos alérgicos mediados por la IgE es a menudo sobrestimada: el shock anafiláctico se produce en 1 a 2 de cada 10.000 individuos expuestos (más común en personas entre 20 a 49 años). Por esto, únicamente una pequeña cifra de pacientes alérgicos a las penicilinas presenta realmente una alergia mediada por IgE³⁵.

2.9.5. Interacciones farmacológicas

La combinación de amoxicilina con eritromicina, otras penicilinas o tetraciclinas disminuye la capacidad del antibiótico para eliminar las bacterias debido a un efecto antagonista. Por lo tanto, es importante evitar la combinación de antibióticos que detienen el crecimiento bacteriano (bacteriostáticos) con aquellos que eliminan las bacterias (bactericidas) y actúan directamente sobre la multiplicación de los microorganismos patógenos.

Hay que tener en cuenta que el uso concomitante de penicilinas puede minimizar la eficacia de las píldoras anticonceptivas. Se enumeran algunas de las interacciones principales³⁵:

1. El metotrexate compite con las penicilinas, de esta manera el riesgo de toxicidad es elevado. La toxicidad se presenta como leucopenia, trombocitopenia y úlceras cutáneas.
2. En pacientes que reciben terapia de anticoagulación con heparina, la penicilina puede causar anticoagulación adicional con peligro de producir hemorragia.
3. Cuando está recetado "alopurinol" por parte de pacientes con artritis, la ampicilina puede incrementar la probabilidad de picazón y alergias a los

dos fármacos.

4. Algunos fármacos extienden su vida media compitiendo con la penicilina por la excreción tubular renal. Estos incluyen probenecid, ácido acetil salicílico, sulfonamidas, fenilbutazona, diuréticos tiazídicos, indometacina, y furosemida.

5. Las principales reacciones adversas que se pueden dar son:
hipersensibilidad, anafilaxia, broncoespasmo, urticaria, exantema maculopapular, fiebre, eosinofilia y nefrotoxicidad.

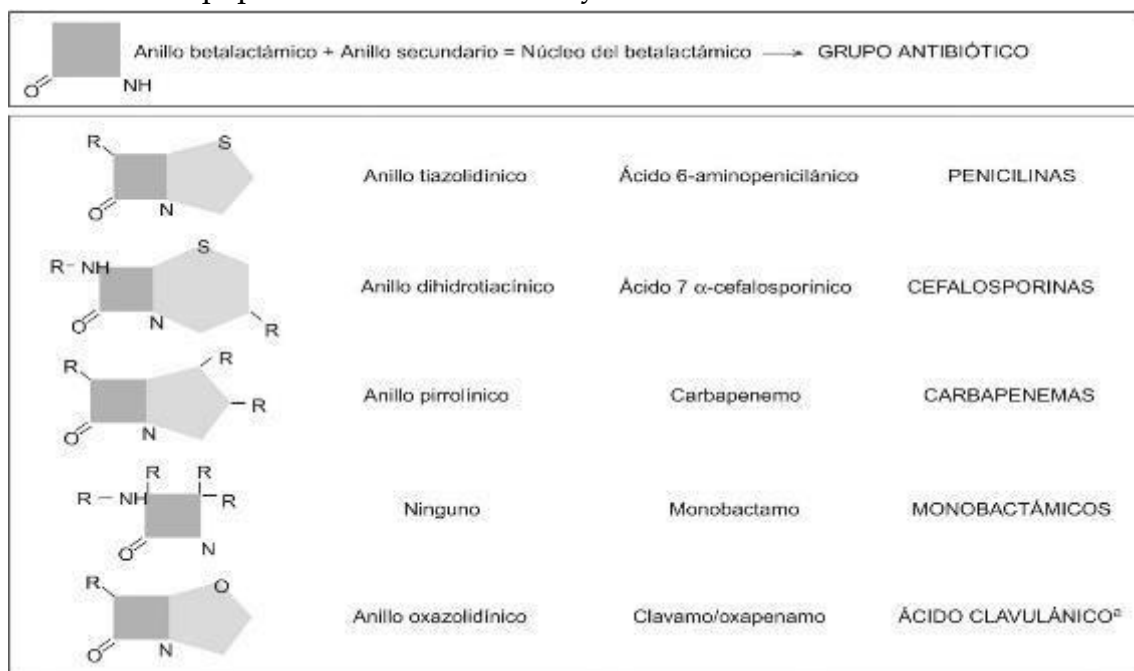


Figura 14. Presencia del anillo betalactámico en todos los antibióticos que pertenecen a los Betalactámicos³⁹.

2.10 Inhibidores de las beta-lactamasas

Las beta-lactamasas son enzimas que producen algunas bacterias como mecanismo de resistencia, destruyendo el anillo B-lactámico de los antibióticos de este tipo. Generalmente estas enzimas son utilizadas en su beneficio por competencia de nutrientes con otras bacterias, o por el nicho a establecerse; sin embargo, desde el uso masificado de los antibióticos y la selección natural empezaron a distribuirse por todas las poblaciones y en muchos tipos de infecciones. Las betalactamasas pueden fácilmente transmitirse de una

generación a otra, es decir de manera vertical, pero también de manera horizontal por medio de transposones o plásmidos, esto permite su fácil diseminación entre diferentes especies bacterianas ^{36,37}.

Por lo tanto, la ciencia ha desarrollado los inhibidores de las beta-lactamasas, y son: el ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, brobactam, avibactam, nacubactam y zidebactam, los cuales tienen la capacidad de inhibir las enzimas producidas por las bacterias que destruyen el anillo B-lactámico. Estos compuestos generalmente se presentan en conjunto con las penicilinas de amplio espectro, siendo las presentaciones más utilizadas en odontología, amoxicilina más ácido clavulánico. En los últimos años, se ha investigado estos inhibidores en asociación con cefalosporinas (ceftazidima o ceftarolina), con el fin de incrementar su espectro antibacteriano contra enterobacterias multirresistentes^{30,34,40,41}.

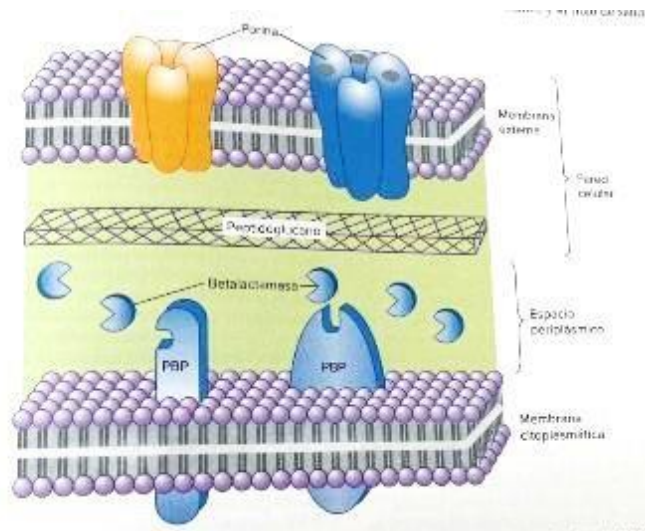


Figura 15. Acción de las betalactamasas. (Fuente propia)

2.10.1. Indicaciones terapéuticas

Se utilizan en combinación con penicilinas de amplio espectro, algunas como las preparaciones de amoxicilina que contienen ácido clavulánico, que en el tratamiento de abscesos difusos en odontología son eficaces; o ampicilina y sulbactam, contra la β -lactamasas de *S. aureus* y *H. influenzae* es activo, no activo contra *Serratia* y *Pseudomona*. Así mismo, se encuentra disponible una mezcla de

ticarcilina y ácido clavulánico, que posee un espectro similar al imipenem para las especies de *S. aureus* y *Bacteroides*, pero diferente para *Pseudomonas* ^{5,35}.

2.10.2. Mecanismo de acción

Los inhibidores, como ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, entre otros, de las β -lactamasas contienen un anillo β -lactámico en su composición química. No tienen ningún efecto antibacteriano por sí mismos (a excepción del sulbactam), sino más bien sirven para evitar su inactivación enzimática causada por microorganismos que produzcan β -lactamasas ^{15,17}.

Los inhibidores de las β -lactamasas pueden actuar por cualquiera de estos 3 mecanismos: 1) unirse de manera irreversible a la β -lactamasa actuando de manera "suicida" debido a que en este proceso se autodestruyen; 2) pueden actuar de forma sinérgica con los antibióticos betalactámicos y tienen distintos grados de efectividad dependiendo las cepas bacterianas; y 3) ciertos inhibidores tienen actividad antimicrobiana por sí mismos como es el caso del sulbactam frente a *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, y ciertos tipos de *Acinetobacter* y *Burkholderia cepacia* ^{4,36,37}.

Su farmacocinética y farmacodinamia está ligada al antibiótico que complementa a los inhibidores de las betalactamasas (amoxicilina, ampicilina)

2.10.3. Interacciones y contraindicaciones

Están contraindicados, si resulta alérgico (hipersensible) a la amoxicilina, ácido clavulánico, penicilina u otro excipiente. De igual manera, si con cualquier otro antibiótico en ocasiones ha presentado reacción alérgica grave (de hipersensibilidad) porque siempre están relacionados con uno ^{4,5}.

2.11 Cefalosporinas

Las cefalosporinas son un grupo de antibióticos de tipo beta-lactámicos, similares a las penicilinas, pero la diferencia se encuentra en su estructura química puesto que el ácido 6-aminopenicilánico ha sido reemplazado por un ácido 7-aminocefalosporánico. En el año de 1948, el hongo *Cephalosporium acremonium*

servio para que Brotzu obtenga el ácido 7-aminocefalosporánico, conocido como cefalosporina ^{20,42}.

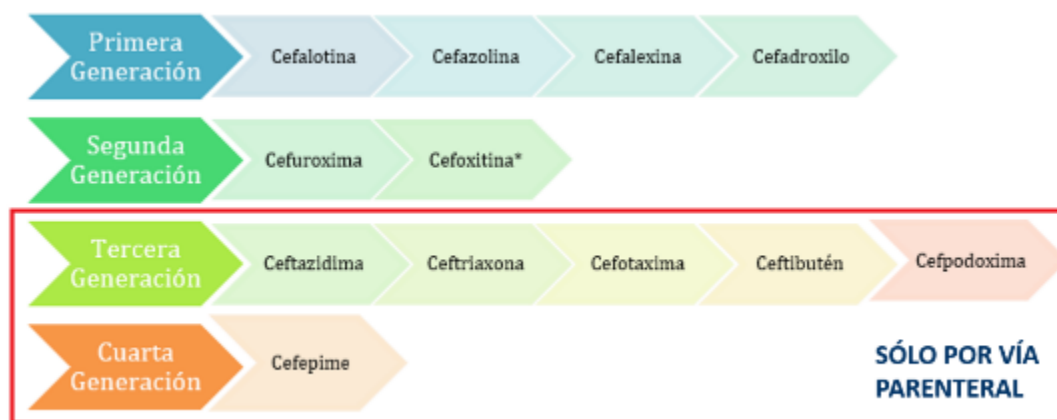


Figura 16. Clasificación de las cefalosporinas por su generación. (*No disponible en medicamento, sólo usado para la susceptibilidad antimicrobiana)

Medicamentos disponibles en el territorio ecuatoriano. (Fuente propia)

Las cefalosporinas corresponden al conjunto de antibióticos beta-lactámicos porque poseen estructuralmente un anillo de beta-lactámico, además, tienen dos radicales y un anillo de dihidrotiazina. Las cefalosporinas se dividen en varias generaciones, existiendo de primera a quinta generación^{5,43} :

- Primera generación. Cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefadroxilo. La cefalotina es de los antagonistas de β -lactamasa más potentes. Son moderadamente activos contra bacterias gram-negativas y activos contra bacterias gram-positivas. Muchas bacterias anaeróbicas de la cavidad oral son sensitivas. El conjunto de *Bacteroides fragilis* es renuente a estos fármacos.
- Segunda generación. Cefuroxima, cefoxitina, cefaclor, cefamandol, cefmetazol, cefonicida. Gram-negativo tiene un rendimiento ligeramente mejor que la tercera generación.
- Tercera generación. Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefdinir. Utilizado contra los cocos grampositivos, siendo menos activo que los de primera generación, se suele usar de forma parenteral.

- Cuarta generación. Cefepima. Espectro más extenso y mejor actividad contra que la tercera generación, su uso es de forma parenteral.

2.11.1. Indicaciones terapéuticas

Los beneficios de las cefalosporinas son algo limitados en la rama de odontología ya que son antibióticos betalactámicos relacionados estructuralmente a las penicilinas, por consiguiente, su mecanismo de acción y toxicidad es similar. Generalmente, presentan mayor estabilidad frente a gérmenes productores de betalactamasa, aunque son mucho más tóxicas que las penicilinas y altamente costosas⁴⁴.

En pacientes que no pueden recibir penicilinas, las cefalosporinas pueden ser usadas como alternativa a las penicilinas, en una variedad de procesos infecciosos. Estas infecciones engloban aquellas causadas por *Staphylococcus* y *Streptococcus*. No existe cefalosporina activa contra los estos microorganismos: *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (isoxazolilpenicilina), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, y *Enterococcus*^{5,42}.

2.11.2. Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, lo que lleva a la destrucción de los microorganismos, mecanismo que los comparten con todas las penicilinas^{30,44}.

2.11.3. Farmacocinética y farmacodinamia

Son administradas por vía oral y parenteral, por lo tanto, su absorción es variable, todas las cefalosporinas deben ser administradas parenteralmente, excepto cefalexina, cefadroxilo, cefradina, localalbef, cefacrol, cefuroxima axetilo, cefprozilo, cefixima, cefpodoxima proxetilo, ceftibuteno y cefdinir, debido a que para el tratamiento no llegan a concentraciones sistémicas y urinarias óptimas, debido a que, presentan una baja absorción oral. Estos antibióticos se propagan correctamente a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, incluidos el líquido ascítico, pleural y el tejido propio de la próstata, inclusive algunos como la ceftriaxona, ceftazidima, cefuroxima y cefepima son capaces de alcanzar niveles terapéuticos en líquido cefalorraquídeo, usadas en meningitis bacteriana

las cefalosporinas de tercera generación. De igual manera, traspasa la placenta y pasa a la leche materna. Pueden llegar a concentraciones elevadas en el líquido sinovial y el líquido del pericardio. La cefapirina y la cefamandol llegan a concentraciones elevadas en el tejido óseo^{5,27,35}.

La biotransformación de las cefalosporinas por parte del hospedador no es clínicamente significativa y su excreción se produce por vía renal mediante filtración glomerular y/o secreción tubular, alcanzando valores entre 200 a 2000 mg/ml y su regeneración en las primeras horas puede estar entre el 55 al 90 % de la dosis. Los bloqueadores tubulares pueden aumentar significativamente las concentraciones séricas al disminuir la secreción tubular de la mayoría de cefalosporinas. El aumento de bilirrubina en sangre aumenta la excreción urinaria, lo que conduce a la disminución de la excreción de bilis. Las cefalosporinas que en su composición tienen un grupo acetilo en la posición R (cefalotina, cefapirina y cefotaxime) se desacetilan de manera hepática y sus metabolitos son menos activos biológicamente que las sustancias originales y también se excretan por los riñones ^{32,35}.

2.11.4. Interacciones y contraindicaciones

Las cefalosporinas pueden tener interacción con una variedad de fármacos, por ejemplo, si se aplican en conjunto con otros betalactámicos, pueden resultar antagónicos mientras que si se combinan con aminoglucósidos tienen una acción sinérgica, pero no son compatibles en la misma presentación farmacéutica ⁵.

Los anticonceptivos de uso oral pueden reducir su eficacia si son administrados junto con cefalosporinas, por lo que es recomendable utilizar otro método anticonceptivo mientras dure el tratamiento con el antimicrobiano³⁵.

Su efecto nefrotóxico aumenta con diuréticos fuertes, como la furosemida o ácido etacrínico, y también cuando se consume probenecid o fenilbutazona, debido a que exista una competencia con estos fármacos por la excreción en los túbulos renales. El probenecid también puede prolongar la vida media biológica de los fármacos al interferir con la excreción renal^{5,32,35}.

Puede ocurrir neurotoxicidad con cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal. Son sinérgicos con fosfomicina y antagonistas de rifampicina, cloranfenicol y tetraciclina. La combinación de cefalosporinas con ciertos medicamentos puede aumentar el riesgo de sangrado porque alteran la coagulación de la sangre o la agregación plaquetaria. Los medicamentos que tienen este efecto cuando se administran junto con cefalosporinas incluyen: anticoagulantes orales como la warfarina porque potencian sus efectos farmacológicos, como lo demuestra un aumento en el tiempo de protrombina, medicamentos que reducen la viscosidad de la sangre como la cetoxifilina y medicamentos anticonvulsivos como el ácido valproico ³⁴.

Las cefoxitina, cefotaxima y cefnitida pueden afectar la precisión de la medición de la creatinina mediante el método de Jaffe, lo que puede llevar a resultados falsos positivos. También, las cefalosporinas pueden influir en los resultados de las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la diabetes, particularmente en las pruebas de reducción de sulfato de cobre, generando resultados falsos positivos. Sin embargo, esta interferencia solo ocurre cuando la concentración de cefalosporinas en la orina es superior a 600 mg/l, lo cual generalmente ocurre en las primeras 4 horas después de la administración ^{5,34}.

Cuando su dosis es alta durante largos períodos de tiempo se vuelven nefrotóxicos. Las cefalosporinas de tercera generación están asociadas con la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* en entornos hospitalarios. El cefamandol puede causar intolerancia al alcohol debido a una reacción llamada disulfiram, que provoca síntomas desagradables cuando se consume alcohol mientras se está tomando este medicamento. Esto se debe a la acumulación de acetaldehído en el cuerpo, lo cual puede provocar enrojecimiento facial, náuseas, vómitos, palpitaciones y malestar general. El cefamandol podría ocasionar sangrado por su efecto anti-vitamina K, dicho efecto secundario se puede contrarrestar con dosis de vitaminas ^{5,35}.

2.12 Macrólidos

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que presentan en su estructura química un anillo de lactona macrocíclico al que están unidos dos o más desoxiazúcares. El primer macrólido, la eritromicina fue obtenida de *Streptomyces erythreus* en 1952. Aparte de esta los macrólidos son: azitromicina, claritromicina

34.

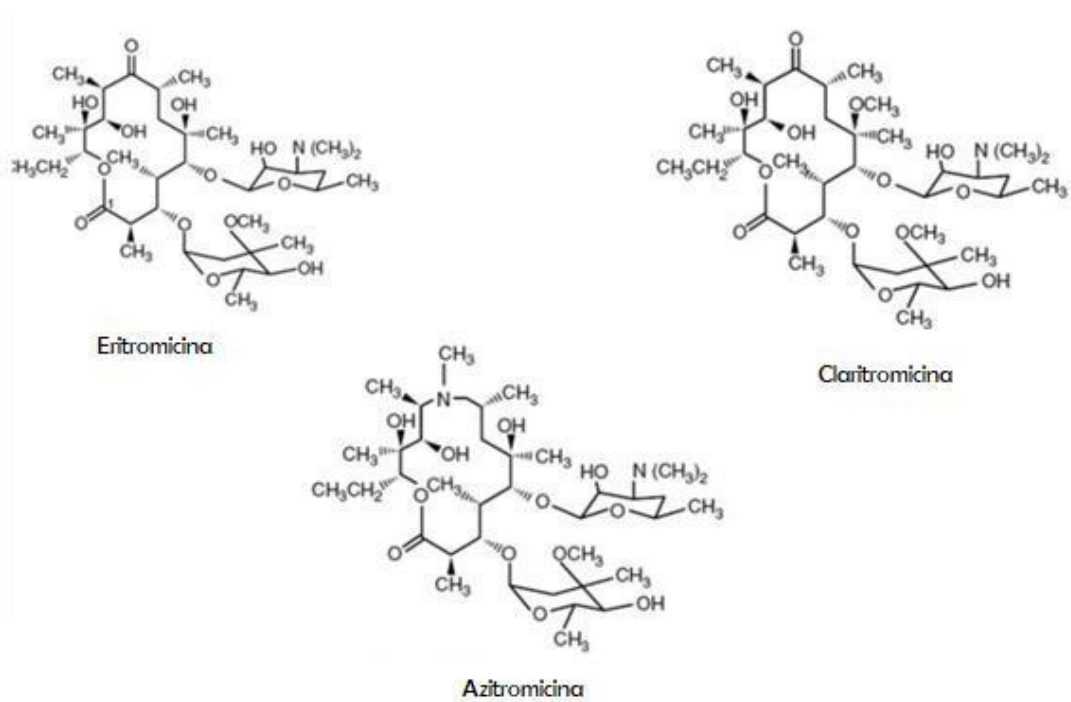


Figura 17. Estructura química de los macrólidos. (Fuente propia)

2.12.1. Indicaciones terapéuticas

Son los mejores antibióticos para combatir patologías infecciosas en donde no pueden utilizarse antibióticos b-lactámicos debido a que causan alergias en individuos hipersensibles, por lo tanto, son una alternativa cuando el paciente presenta hipersensibilidad a las penicilinas^{5,34}.

2.12.2. Mecanismo de acción

Los macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol inhiben la síntesis de proteínas a nivel bacteriano, actuando sobre los ribosomas citoplasmáticos. Estos ribosomas difieren entre las células bacterianas y humanas, lo que les permite a los antibióticos ser selectivamente tóxicos para los microorganismos patógenos, evitando el daño a las células del huésped. Estos antibióticos pueden

afectar las subunidades 30S o 50S del ribosoma. Los macrólidos se enlazan de manera reversible a la subunidad 50S de microorganismos susceptibles, esto crea competencia por el sitio de unión. También, los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al afectar el ARN. Estos medicamentos son bases débiles y su actividad aumenta en un medio alcalino⁵.

La acción de los macrólidos puede ser bactericida o bacteriostática, dependiendo de la concentración y del tipo de microorganismo al que van dirigidos. La azitromicina, en particular, aumenta la mortalidad bacteriana debido a su capacidad de concentrarse en las células fagocíticas ^{4,5,42}.

2.12.3. Farmacocinética y Farmacodinamia

La eritromicina se distribuye ampliamente en los tejidos, excepto en el cerebro, y pudiendo llegar al líquido cefalorraquídeo. Tiene una alta concentración intracelular, por lo tanto, la concentración en los tejidos suele ser mayor que en la sangre. La eritromicina es hepatotóxica debido a su excreción biliar, especialmente en su forma de estolato, y su metabolismo en el hígado. La azitromicina no se metaboliza, mientras que la claritromicina también es metabolizada en el hígado. La claritromicina tiene una vida media tres veces mayor que la eritromicina, y la azitromicina tiene una vida media de 8 a 16 veces más. La eritromicina y la azitromicina se excretan a través de la vía biliar, mientras que la claritromicina se excreta principalmente a través de la vía renal ⁵.

Durante el periodo de lactancia, se excreta la eritromicina de manera parcial en la leche materna, pero la Asociación Americana de Pediatría no la ha prohibido durante este período porque al momento no existen informes de reacciones adversas en niños. Sin embargo, no está claro si es que la claritromicina y la azitromicina se eliminan de esta manera, por lo cual resulta mejor no administrarlas en lactantes ^{34,42}.

2.12.4. Interacciones y contraindicaciones

El mecanismo principal de las interacciones farmacológicas radica en la capacidad que tienen los macrólidos para acoplarse a enzimas del citocromo P450, lo que interfiere con el metabolismo de otros fármacos y sustancias. Por lo tanto, conllevan el potencial de toxicidad debido a la acumulación de fármacos concomitantes que no se metabolizan normalmente. Al contrario, la coadministración de macrólidos con inductores del citocromo P450 dio como resultado concentraciones plasmáticas de antibióticos más bajas y provocó el fracaso del tratamiento. El cloranfenicol y la lincomicina son otros ejemplos de antibióticos que inhabilitan la síntesis de proteínas en la subunidad 50S. Debido a los sitios de unión superpuestos, existe resistencia farmacológica y cruzada entre los compuestos que pertenecen a cualquiera de los tres grupos. Actualmente se tiene conocimiento que los macrólidos inhiben la glicoproteína P, la cual, es una bomba de flujo que se encuentra en las células eucariotas para regular y limitar la absorción de ciertos fármacos en el intestino. Este mecanismo explica por qué los macrólidos pueden aumentar las concentraciones séricas de algunos fármacos, como la digoxina ³⁴.

Están contraindicados para pacientes en los que se sospeche alergia a los macrólidos. La administración conjunta de macrólidos con astemizol, cisaprida, pimozida o terfenadina está contraindicada debido al potencial de arritmias potencialmente mortales cuando estos medicamentos se administran

concomitantemente con claritromicina o eritromicina (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsión). Este efecto puede deberse a la inhibición del metabolismo de estos fármacos por la eritromicina y la claritromicina^{5,34}.

2.13 Lincosaminas o lincosamidas

La lincomicina es la primera lincosamida descubierta, y se obtuvo de una bacteria llamada *Streptomyces lincolnensis* encontrada en el suelo de Lincoln, Nebraska. Además de este antibiótico en el grupo también se encuentra la clindamicina, un derivado semisintético de la lincomicina que presenta un átomo de cloro en su estructura química, tiene un espectro de actividad antimicrobiana muy similar

pero más potente, por lo que ha sustituido a la lincomicina en la práctica odontológica. Sin embargo, el uso indiscriminado de la clindamicina en odontología puede conllevar a resistencia bacteriana y restringir su efectividad en infecciones graves, como la mediastinitis torácica causada por abscesos dentales mal tratados^{4,5}.

2.13.1. Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones de las lincomicinas están enfocadas para aquellos pacientes que tienen alergia a las penicilinas y las infecciones bacterianas no son inhibidas por los antibióticos de primera elección. Estos antimicrobianos son primariamente bacteriostáticas y su actividad bactericida depende de su concentración. El espectro de la clindamicina es comparable al de la lincomicina, que es muy similar al de la eritromicina y las penicilinas, aunque posee mayor eficacia contra los anaerobios como *Fusobacterium nucleatum*, así también contra otras bacterias productoras de penicilinas como *Staphylococcus aureus*. La clindamicina es ventajosa para tratar infecciones graves de inicio oral o periodontal en donde se puede dar dosis de inicio y de mantenimiento^{4,5,34}.

2.13.2. Mecanismo de acción

Las lincosamidas actúan inhibiendo la síntesis de proteínas en las bacterias al enlazarse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, específicamente se unen a la parte 23 de esta subunidad y evitan la replicación temprana de la cadena peptídica al inhibir la reacción de la transpeptidasa. Este mecanismo de acción imposibilita la producción de proteínas bacterianas y favorece a su efectividad en el tratamiento de infecciones^{5,15,19}.

2.13.3. Farmacocinética y Farmacodinamia

Las lincosamidas se administran por vía oral y se distribuye ampliamente en los tejidos, aunque no llegan al líquido cefalorraquídeo en cantidades significativas, ha mostrado eficacia en casos de meningitis. Es especialmente efectiva en el tratamiento de la periodontitis, ya que penetra en los abscesos y actúa en los tejidos infectados. La clindamicina se metaboliza en el hígado y se elimina

principalmente a través de la bilis y en menor medida en la orina^{4,5}.

2.13.4. Interacciones y contraindicaciones

Poseen antagonismo con la eritromicina y aumentan la acción de los bloqueantes neuromusculares, Con los relajantes musculares incrementan el efecto miorelajante. El riesgo de colitis pseudomembranosa junto a loperamida, caolina, pectina, se ve aumentado. Con los macrólidos y cloranfenicol se produce antagonismo.

Entre sus contraindicaciones tenemos ⁵:

1. Antecedentes de hipersensibilidad a lincomicina o clindamicina.
2. Administración concomitante con macrólidos como eritromicina.
3. Este medicamento no es para uso en bebés (menores de 4 semanas de edad): contiene alcohol bencílico y tiene un riesgo de efectos secundarios graves en bebés, incluidos problemas respiratorios (síndrome de jadeo). Los niños menores de 3 años no deben usar este medicamento por más de una semana.

2.14 Quinolonas

Las quinolonas son antibióticos sintéticos de amplio espectro utilizados para tratar procesos infecciosos del tracto respiratorio, gastrointestinal, genital, urinario, además de infecciones en la piel, a nivel óseo o articular. Existen dos grupos de quinolonas: el primer grupo formado por el ácido nalidíxico desarrollado en 1962 y el ácido piperacínico sintetizado en 1973. El segundo grupo corresponde a las fluorquinolonas, en la que se encuentra la ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina y enoxacina ^{5,17}.

2.14.1 Indicaciones terapéuticas

Estos antibióticos tienen un amplio espectro de acción y son efectivos contra bacterias Gram-negativas. Sin embargo, algunas cepas han desarrollado

resistencia a las fluoroquinolonas mediante diferentes mecanismos, como alterar la enzima ADN girasa (especialmente la topoisomerasa II), modificar la permeabilidad de las porinas en la pared celular o aumentar la actividad de la bomba de flujo para expulsar el antibiótico. Las quinolonas tienen la capacidad de ingresar a los leucocitos y macrófagos, lo que les permite combatir patógenos intracelulares^{4,16,19}.

2.14.2. Mecanismo de acción

Las quinolonas actúan interfiriendo la síntesis del ADN, lo que conlleva a la muerte de la bacteria, por esta razón se las considera bactericidas. Una vez que atraviesan la o las membranas y la pared bacteriana se unen e inhiben el ADN girasa bacteriana: Topoisomerasa II en bacterias Gram-negativas y Topoisomerasa IV en bacterias Gram-positivas, evitando tanto su replicación como transcripción⁴⁵.

2.14.3. Farmacocinética y Farmacodinamia

Las fluoroquinolonas se absorben eficientemente de manera oral, aunque su absorción puede ser afectada por la presencia de antiácidos que contienen aluminio, magnesio o calcio, suplementos de zinc o hierro, y productos con ácido cítrico. La distribución de estos antibióticos se da en los tejidos y fluidos corporales, se concentra en tejido óseo, riñones, pulmones y próstata. Las fluoroquinolonas se metabolizan principalmente a través de procesos de desmetilación, oxidación y conjugación, formando diferentes metabolitos que combaten las bacterias. La eliminación de la mayoría de las quinolonas ocurre principalmente a través de los riñones, y cuando el paciente presenta insuficiencia renal se requiere un ajuste de la dosis del medicamento. Entre el 20 y 40% de ciprofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ácido piperocólico se excretan en las heces. El moxifloxacino se metaboliza en el hígado y los pacientes con insuficiencia hepática no deben tomarlo. El moxifloxacino se metaboliza en el hígado y se evita administrarse a pacientes con insuficiencia a nivel del hígado

^{19,45}.

2.14.4. Interacciones y contraindicaciones

El ácido nalidíxico desplaza la unión de los anticoagulantes a las proteínas plasmáticas e incrementa las probabilidades de hemorragia. La enoxacina también reduce la excreción de metabolitos del anticoagulante warfarina, lo que hace conveniente el control del tiempo de protrombina cuando se administra de forma concomitante. El uso de levofloxacina y enoxacina junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) puede aumentar la probabilidad de irritación del sistema nervioso central durante las convulsiones. Otra interacción corresponde al uso con antibióticos betalactámicos que produce sinergia ^{33,45}.

Todas las quinolonas causan trastornos gastrointestinales, generalmente leves y reversibles, con náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia, dolor abdominal y diarrea. Las quinolonas pueden causar fotosensibilidad, por lo tanto, los pacientes que toman estos medicamentos deben evitar la exposición al sol ^{4,5}.

2.15 Carbapenemes

Los antibióticos carbapenemes se definen por el hecho de que el anillo betalactámico está unido a un anillo insaturado de 5 miembros y poseen un átomo de carbono en lugar del átomo de azufre típico de la penicilina. En este grupo se encuentran: Imipenem, Ertapenem, Meropenem y Doripenem³².

2.16 Monobactámicos

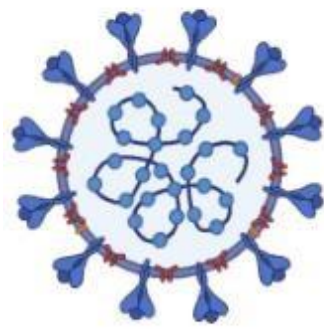
Tiene un efecto bactericida contra bacterias aerobias gramnegativas. El término monobactam deriva de la composición química y fuente microbiológica de estos antibióticos y su estructura se caracteriza por un solo anillo betalactámico. El único antibiótico de este grupo es el Aztreonam ^{4,5}.

Dentro de la práctica odontológica, estos dos últimos grupos no se usan de rutina debido a que no son fármacos ni de primera ni de segunda elección, además de que su uso es intrahospitalario⁵.

ANTIMICROBIANOS II: Antivirales, Antimicóticos y Antisépticos

2.17 Antivirales

Los virus son definidos como agentes microscópicos acelulares que causan infección, poseen ADN o ARN rodeados de proteínas, y se replican únicamente dentro de una célula con vida (eucariota o procariota). Por lo tanto, son considerados parásitos intracelulares forzados y requieren de enzimas y macromoléculas de la célula huésped para replicarse. Aquella dependencia de las células huésped constituye un problema importante en el progreso de la terapia antiviral, lo que implica dificultad al bloquear la actividad viral sin alterar el metabolismo celular ^{6,7}.

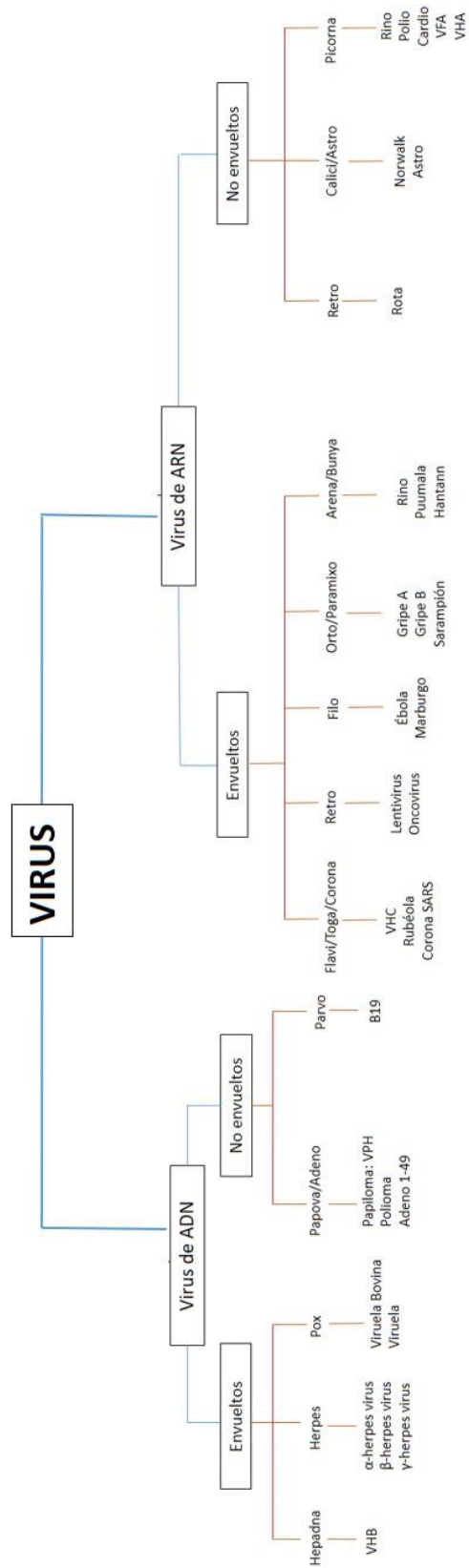


Virus envuelto



Virus desnudo o sin envoltura

Figura 18. Tipos de virus: envueltos y sin envoltura o desnudos. (Fuente propia)



Cuadro 1. Clasificación de los virus en base a su genoma y si poseen o no envoltura¹².
adaptado de Lamont)

Cuadro 2. Clasificación por el tamaño y por su genoma

Virus ARN	Tamaño (nm)	Virus ADN	Tamaño (nm)
<i>Picornaviridae</i>	27-30	<i>Parvoviridae</i>	21-26

<i>Caliciviridae</i>	35-40	<i>Polyomaviridae</i>	40-45
<i>Astroviridae</i>	28-30	<i>Papillomaviridae</i>	55
<i>Flaviviridae</i>	40-60	<i>Adenoviridae</i>	70-90
<i>Togaviridae</i>	60-70	<i>Herpesviridae</i>	160-300
<i>Reoviridae</i>	60-85	<i>Poxviridae</i>	140/260-220/450
<i>Orthomyxoviridae</i>	80-120	Virus con retrotranscriptasa	
<i>Coronaviridae</i>	120-160	<i>Hepadnaviridae</i>	42-50
<i>Paramyxoviridae</i>	150-300	<i>Retroviridae</i>	80-100
<i>Arenaviridae</i>	50-300		
<i>Filoviridae</i>	80x660-800		

*La terminación *viridae* significa que se refiere a la familia de virus. Fuente⁴⁶:

Adaptado de Prats y cols. (Libro de Microbiología y Parasitología médicas)

Ante una perspectiva clínica, aquellos virus tienen una prioridad en las enfermedades infecciosas y es una de las principales causas de muerte dentro de la población pediátrica teniendo hasta un 80% de incidencia, especialmente en las enfermedades respiratorias y diarreas. La mejor manera para combatirlos es la inmunización mediante vacunas, sin embargo, es necesario contar con fármacos antivirales que no solo tengan efectos preventivos, sino que también tengan efectos directos en el tratamiento. Los medicamentos antivirales funcionan inhibiendo la entrada de virus, bloqueando las enzimas involucradas en la replicación o formación de virus y eliminando los virus de las células ¹².

La aplicación de los medicamentos antivirales comenzó en la década de 1950 con el avance de la tiosemicarbazona para combatir el poxvirus; pero no fue hasta 1962 que se introdujo el primer medicamento antivírico aprobado, la yodouridina (UDI). A partir de esto, se han utilizado varios compuestos con fines terapéuticos, que funcionan sobre diferentes dianas en el ciclo de replicación viral

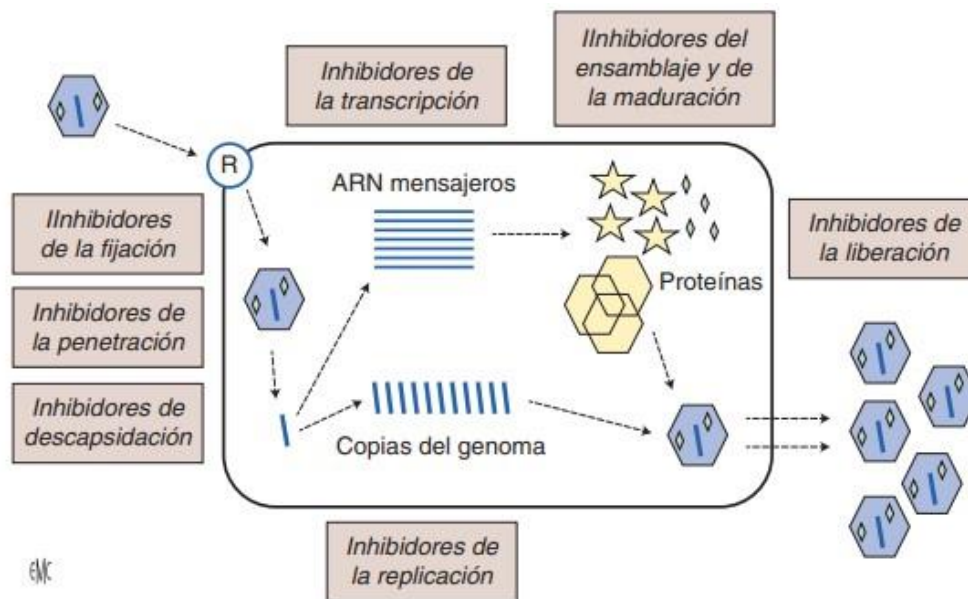


Figura 19. Mecanismos de acción de los antivirales⁴⁷.

2.17.1 Clasificación de los fármacos antivirales

Los antivirales se agrupan de acuerdo con el tipo de infecciones víricas a ser tratados, más no por mecanismo de acción; su punto de acción es en el ciclo de replicación del virus. Algunos puntos dianas del ciclo de replicación pueden ser susceptibles a uno o dos antivirales, mientras que muchos antivirales afectan a la replicación del genoma propiamente dicho principalmente ^{15,19}.

Existen diversos mecanismos de replicación, que dependen del virus y de la naturaleza de su información genética, es decir ADN o ARN¹⁹.

Los grupos de antivirales son:

1. Para infecciones virales respiratorias
2. Para infecciones virales hepáticas
3. Para infecciones por herpesvirus
4. Para VIH (antiretrovirales)

A pesar de la gran variedad de antivirales, solamente utilizaremos ciertos fármacos de este tipo, por lo que se consideran más prácticos y efectivos en patologías a nivel odontológico. Por lo tanto, el uso de antivirales está limitado al tratamiento de las infecciones causadas por herpes virus, sobre todo las

infecciones que afectan especialmente a pacientes inmunosuprimidos ^{5,15,17}.

2.18 Fármacos Anti-Herpesevirus

La familia herpesvirus, es un grupo de 8 tipos de virus que se encuentran agrupados en 3 subfamilias¹⁹ :

α -herpesvirus: Herpes simple (HSV-1 y HSV2), Herpes varicela zoster (VSV) β -

herpesvirus: Citomegalovirus (CMV) y Virus de la roseola (HSV 6 y 7) γ -

herpesvirus: Virus Epstein Barr (EBV), y Virus asociado al sarcoma de Kaposi

(HSV-8)

Todos los herpesvirus son virus que poseen una envoltura y son virus de ADN. Sin embargo, los herpes virus más frecuentes en el área odontológica son los del grupo α -herpesvirus, por ser los más comunes y porque muchas veces tienen manifestaciones clínicas en la mucosa oral ^{17,19}.

2.18.1 Aciclovir y compuestos relacionados

Todos los antivirales utilizados para tratar las infecciones por herpes virus inhiben la ADN polimerasa vírica y la replicación del ADN viral, a excepción del foscarnet. Recordemos que la replicación de un virus de ADN se realiza en el núcleo de la célula hospedadora, una vez que se encuentran ahí, toman las enzimas implicadas en la transcripción y duplicación del genoma viral, para realizar cientos de copias de un virus^{5,17}.

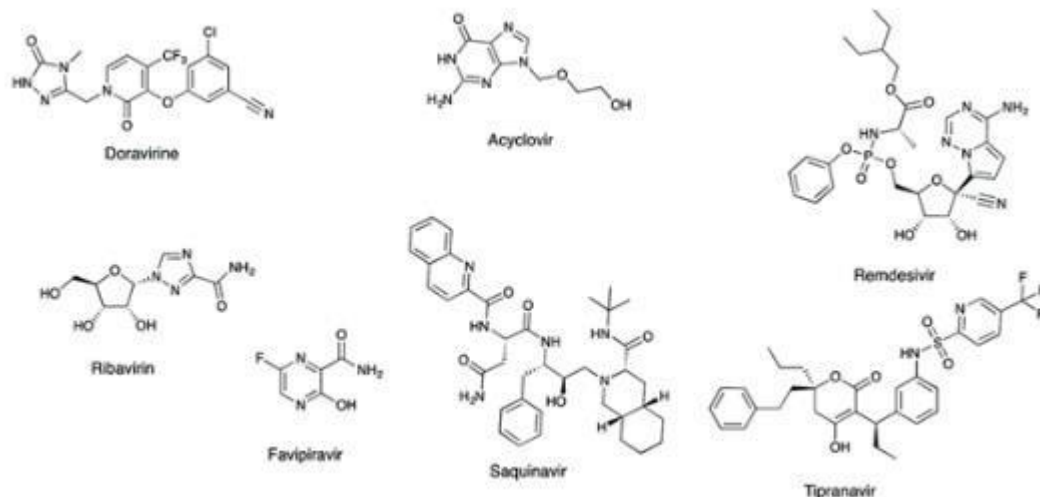


Figura 20. Estructura química de los fármacos antiherpesvirus. (Fuente propia)

2.18.1.1 Indicaciones terapéuticas

El aciclovir es ampliamente utilizado como el fármaco preferido para tratar diversas infecciones causadas por el herpes simple y el virus varicela zoster. Esto se debe a su alta eficacia en el tratamiento de estas enfermedades, su perfil de seguridad y la conveniencia de su administración. Se utiliza en infecciones primarias o recurrentes en las mucosas debidas al herpes simple (VHS-1 y VHS2), el herpes zóster, la varicela en niños, adolescentes y adultos, muy utilizadas las formas farmacéuticas orales y tópicas; es eficaz para la prevención posterior a la exposición de la varicela y el herpes zóster^{4,19}.

El aciclovir no es terapéuticamente eficaz para la infección por CMV (citomagalovirus). En dosis altas es menos efectivo que el ganciclovir, pero reduce el riesgo de CMV en pacientes con trasplante de hígado y riñón^{48,49}. También posee efectividad sobre los herpes virus HSV 6 y 7. El valganciclovir tiene baja biodisponibilidad oral, pero IV supera hasta en 10 veces más¹⁹.

El valaciclovir o el famciclovir, son utilizados por presentar mejor actividad frente al herpes zóster, además de poseer mejor biodisponibilidad por vía oral; su activación es por enzimas hepáticas o intestinales^{5,17,19}.

2.18.1.2 Mecanismo de acción del aciclovir

El aciclovir pertenece a una clase de medicamentos antivirales que bloquean la producción de ADN viral al inhibir una enzima llamada ADN polimerasa viral, la cual es activada por una enzima viral llamada timidina quinasa. El trifosfato de aciclovir, es la forma activa del medicamento, compite con la ADN polimerasa viral y, en menor medida, con la ADN polimerasa del huésped. Cuando el trifosfato de aciclovir se une a la cadena de ADN en crecimiento, forma un complejo con la ADN polimerasa viral, lo que resulta en la inactivación irreversible de la enzima^{5,25,47}.

2.18.1.3 Farmacocinética y farmacodinamia

El aciclovir se absorbe de manera lenta y parcial en el tracto gastrointestinal. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, llegando a varios órganos y tejidos. Atraviesa la barrera placentaria y se acumula en la leche materna. Su metabolismo es complejo y se elimina principalmente a través de la orina. Tiene una vida media de alrededor de 2 horas, pero puede aumentar en personas con insuficiencia renal. La absorción a través de la piel es limitada. En casos de insuficiencia renal, se requiere ajustar la dosis. En insuficiencia renal, se requiere ajuste de dosis^{5,47}.

2.18.1.4 Interacciones y contraindicaciones

El uso de este antiviral puede producir somnolencia y coma cuando se administra junto con zidovudina. También puede reducir el aclaramiento renal de otros fármacos que se excretan por vía renal como el metotrexato. El probenecid incrementa la vida media plasmática y los efectos tóxicos. Debe usarse con cautela en disfunción renal, deshidratación y trastornos neurológicos preexistentes^{5,19}.

Valaciclovir

Es un profármaco del aciclovir, que presenta una mejor biodisponibilidad oral que el Aciclovir^{19,47}.

2.18.2.1 Indicaciones terapéuticas

Se utiliza para tratar las mismas infecciones virales que el aciclovir. En el caso del herpes zóster en pacientes mayores de 65 años sin problemas inmunológicos, se ha demostrado que es más efectivo que el Aciclovir ⁵.

2.18.2.2 Mecanismo de acción

El valaciclovir es un profármaco del aciclovir, por lo que su mecanismo de acción y su actividad es igual a la del aciclovir (inhibe la síntesis de ADN y bloquea la replicación viral) ⁴.

2.18.2.3 Farmacocinética y farmacodinamia

El valaciclovir se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral, su biodisponibilidad oral es de 3 a 5 veces mayor que la del aciclovir. Al alcanzar la circulación sanguínea, se convierte en aciclovir y valina. A partir de ese punto, su comportamiento en el cuerpo es similar al del Aciclovir ^{5,19}.

2.18.2.4 Interacciones y contraindicaciones

Se debe tener precaución al utilizar valaciclovir debido a posibles interacciones con medicamentos nefrotóxicos, compuestos organometálicos, medios de contraste yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina y tacrolímús, especialmente en casos de insuficiencia renal. Además, la cimetidina y el probenecid pueden aumentar los niveles plasmáticos de valaciclovir. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o valaciclovir ^{4,5}.

2.18.3 Valganciclovir

Es un fármaco antiviral prescrito para el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus, en particular la retinitis en individuos inmunodeprimidos como los afectados por el VIH. Está compuesto por ganciclovir y el aminoácido valina. Su modo de acción es similar al del ganciclovir, pero con la ventaja de que puede convertirse fácilmente en ganciclovir en el organismo por la acción de las esterasas que se encuentran en el hígado y los intestinos, especialmente cuando se toma por vía oral. En comparación con el ganciclovir, tiene una mayor biodisponibilidad ^{4,19}.

2.18.3.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones por citomegalovirus (CMV) en personas con VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos. A menudo se usa a largo plazo, ya que solo suprime la infección en lugar de curarla ⁵.

2.18.3.2 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción y la actividad del valganciclovir es igual al del ganciclovir ya que es un profármaco de este ^{5,15,17}.

2.18.3.3 Farmacocinética y farmacodinamia

El valganciclovir posee una excelente biodisponibilidad oral entorno al 60 %. Su absorción es mayor si se administra junto a la comida. Tras su absorción, se transforma completamente en ganciclovir y, prácticamente su metabolismo, difusión y eliminación son las de este último^{4,17}.

2.18.3.4 Interacciones y contraindicaciones

Los efectos secundarios más frecuentes son la disminución de los niveles de granulocitos, plaquetas y neutrófilos, así como anemia, fiebre, náuseas, vómitos, indigestión, diarrea y pérdida de apetito. Sin embargo, el efecto secundario más importante es la mielosupresión, que afecta a la capacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas ¹⁹.

Aumenta la toxicidad de varios medicamentos como probenecid, micofenolato mofetilo, trimetoprima, dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, amfotericina B, trimetoprima/sulfamidas análogas de nucleósidos e hidroxuina. Se debe tener precaución y vigilar la aparición de neuropatía periférica en combinación con zalcitabina. También se reduce el aclaramiento renal en presencia de cidofovir y foscanet, que son análogos de nucleósidos. Se contraindica su uso en pacientes con hipersensibilidad al valganciclovir, ganciclovir, aciclovir o valaciclovir, así como durante la lactancia

⁵.

2.18.4 Famciclovir

El famciclovir es un medicamento antiviral utilizado para tratar diversas infecciones causadas por el virus del herpes, como el herpes zóster y el herpes genital. Actúa impidiendo la replicación del virus, lo que ayuda a reducir la duración de la enfermedad. Es similar a otros medicamentos antivirales como el aciclovir y el valaciclovir. Se considera un profármaco, ya que se convierte en su forma activa, llamada penciclovir ^{4,19}.

2.18.4.1 Indicaciones terapéuticas

El famciclovir se utiliza en el tratamiento del herpes zóster, herpes genital y para prevenir recurrencias de infecciones por el virus del herpes simple. También se puede utilizar en pacientes con infecciones por el virus del herpes simple que estén infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ⁵.

2.18.4.2 Mecanismo de acción

El famciclovir tiene una actividad antiviral muy similar a la del aciclovir, especialmente contra el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) y el virus de la varicela-zóster (VVZ). Sin embargo, su actividad es menor contra el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB). Es importante destacar que existe resistencia cruzada entre el aciclovir y el penciclovir ^{5,17}.

2.18.4.3 Farmacocinética y farmacodinamia

El famciclovir, que es una versión modificada del penciclovir, se absorbe muy bien cuando se administra por vía oral. Aunque su tiempo de permanencia en el torrente sanguíneo es breve, las células del cuerpo retienen altas concentraciones del compuesto activo (penciclovir trifosfato) durante un período prolongado, lo que facilita su administración. El fármaco tiene un metabolismo hepático mínimo y alrededor del 70% de la dosis se elimina sin cambios a través de los riñones, por lo que es necesario ajustar la dosis en caso de tener problemas renales ⁵.

2.18.4.4 Interacciones y contraindicaciones

El probenecid aumenta los niveles de famciclovir en la sangre. El uso de raloxifeno puede reducir la formación del metabolito activo (penciclovir) al inhibir la enzima aldehído oxidasa. El famciclovir está contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad al famciclovir o al penciclovir ^{5,15}.

2.19 Antimicóticos

Los hongos son organismos unicelulares o pluricelulares con organización celular eucariota, pueden estar en formas filamentosas (hongos) o similares a levaduras. Los hongos filamentosos son organismos multicelulares cuya estructura principal es el micelio, que puede producir micelio o tejido en forma de talo. Por el contrario, los hongos de levadura son unicelulares y tienen estructuras similares a levaduras, pero también pueden formar pseudohifas. Los hongos pueden causar patologías en humanos a través de una variedad de mecanismos, las micosis más comunes son por *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* y *Pneumocystis*. Dependiendo de la localización, los hongos se pueden dividir en superficiales, dérmicos, subcutáneos y profundos^{5,7,12}.

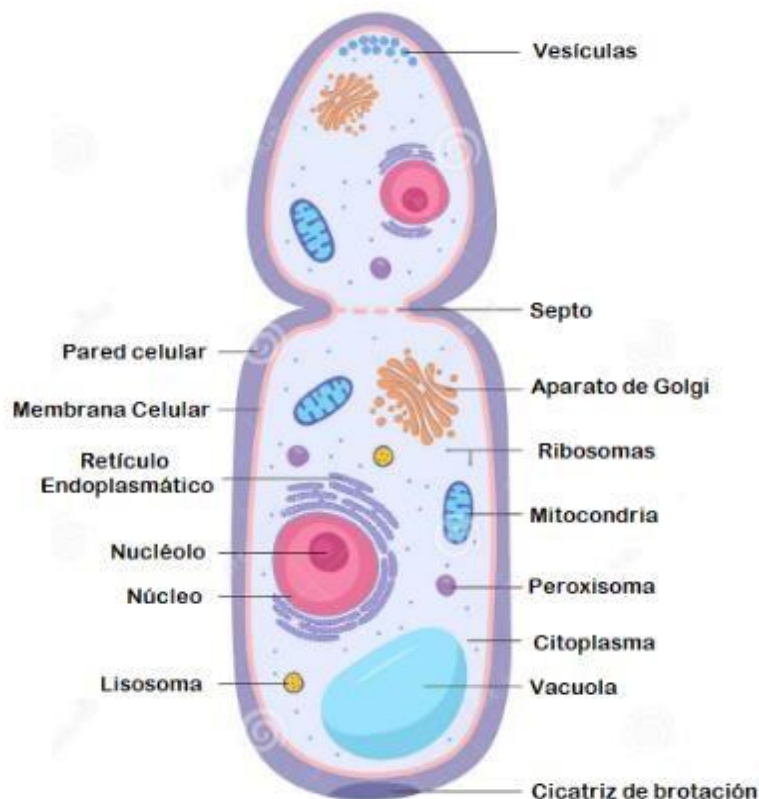


Figura 21. Estructura de la célula fúngica. (Fuente propia)

La periodicidad de infecciones fúngicas en los años ha aumentado significativamente, especialmente en receptores de trasplantes sometidos a cirugía invasiva, pacientes inmunodeprimidos, pacientes con cáncer, hemodiálisis y hospitalización a largo plazo, o en aquellos pacientes con terapia antimicrobiana de amplio espectro.⁵

Algunos medicamentos antimicóticos, son medicinas relativamente nuevas. Los intentos científicos más antiguos para encontrar sustancias eficaces contra los hongos se aplicaron al estudio del benznidazol en la década de 1940 y dieron sus frutos a partir de la década entre 1950 y 1960, que condujo al descubrimiento de la anfotericina B en 1955 y su uso en humanos por vía parenteral^{4,17}.

Desde entonces, se han descubierto muchas sustancias nuevas con propiedades antifúngicas, la mayoría se dan solo como tratamiento tópico (clotrimazol, miconazol o econazol, sin embargo, algunos han ganado importancia por su aplicación parenteral. Al menos ocho nuevos medicamentos han surgido a principios del siglo XXI, o están bajo investigación profunda, y se están explorando nuevos grupos que pueden conducir a la síntesis de agentes antifúngicos más efectivos⁵.

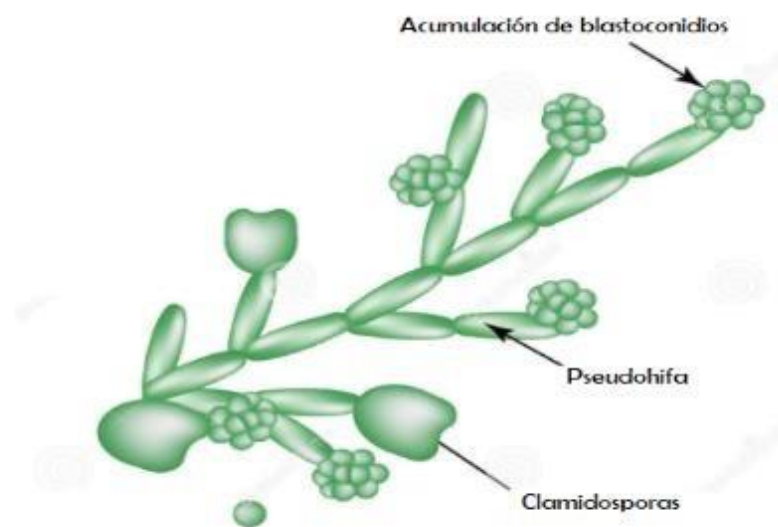


Figura 22. Estructuras fúngicas de las levaduras. (Fuente propia)

2.19.1 Clasificación de los antimicóticos

Los antimicóticos van a actuar sobre estructuras diana que se mantienen viables en las células micóticas. De esta manera algunos fármacos van a actuar afectando a la función de la membrana plasmática, de la pared celular, de los ribosomas, de los ácidos nucleicos, o la mitosis⁵.

Estos fármacos actúan sobre estructuras específicas que son distintas a las células eucariotas animales. Por ejemplo, la membrana citoplásmica de los hongos contiene ergosterol en lugar de colesterol como los humanos, lo que brinda la oportunidad de atacar de forma selectiva a los hongos sin afectar las células humanas. Esta diferencia en la composición de la membrana es una de las bases del principio de toxicidad selectiva de estos fármacos. Así mismo, la pared está compuesta por quitina, mananos y glucanos lo que la hace diferente a la composición de la pared de las bacterias^{5,7}.

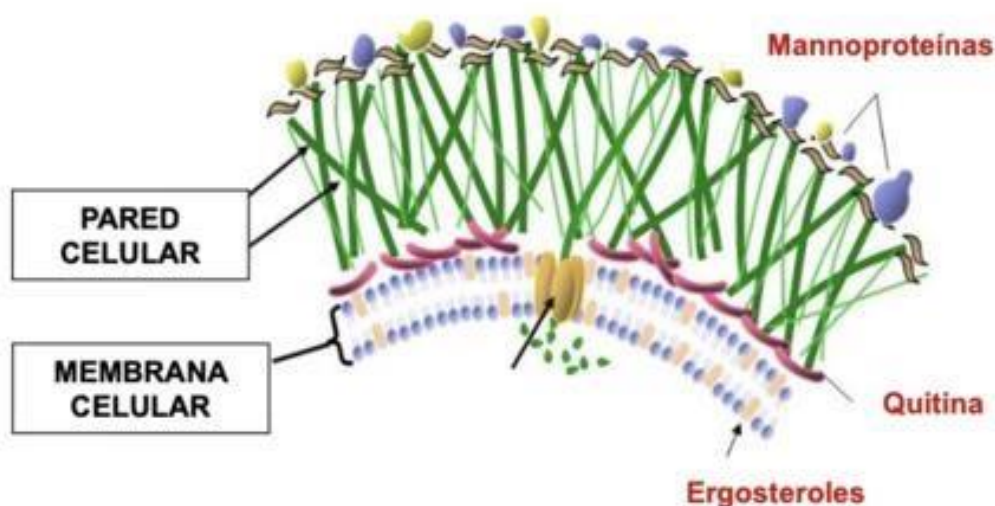


Figura 23. Estructura de la pared y membrana celular de la célula fúngica.

(Fuente propia)

Los antimicóticos más utilizados en odontología son los polienos y los azoles, y sobre todo los que son de administración oral. Los azoles son un tipo de medicamentos antifúngicos que surgieron en los años sesenta y se dividen en imidazoles y triazoles según el número de átomos de nitrógeno en su anillo azólico (dos o tres, respectivamente). Estos fármacos actúan en la membrana citoplasmática, inhibiendo la síntesis de ergosterol, lo cual provoca alteraciones en la estructura y función de la membrana de los hongos. Dentro de los

antimicóticos polienos se encuentra la nistatina, la cual es específica para las micosis ocasionadas por *Candida*⁵.

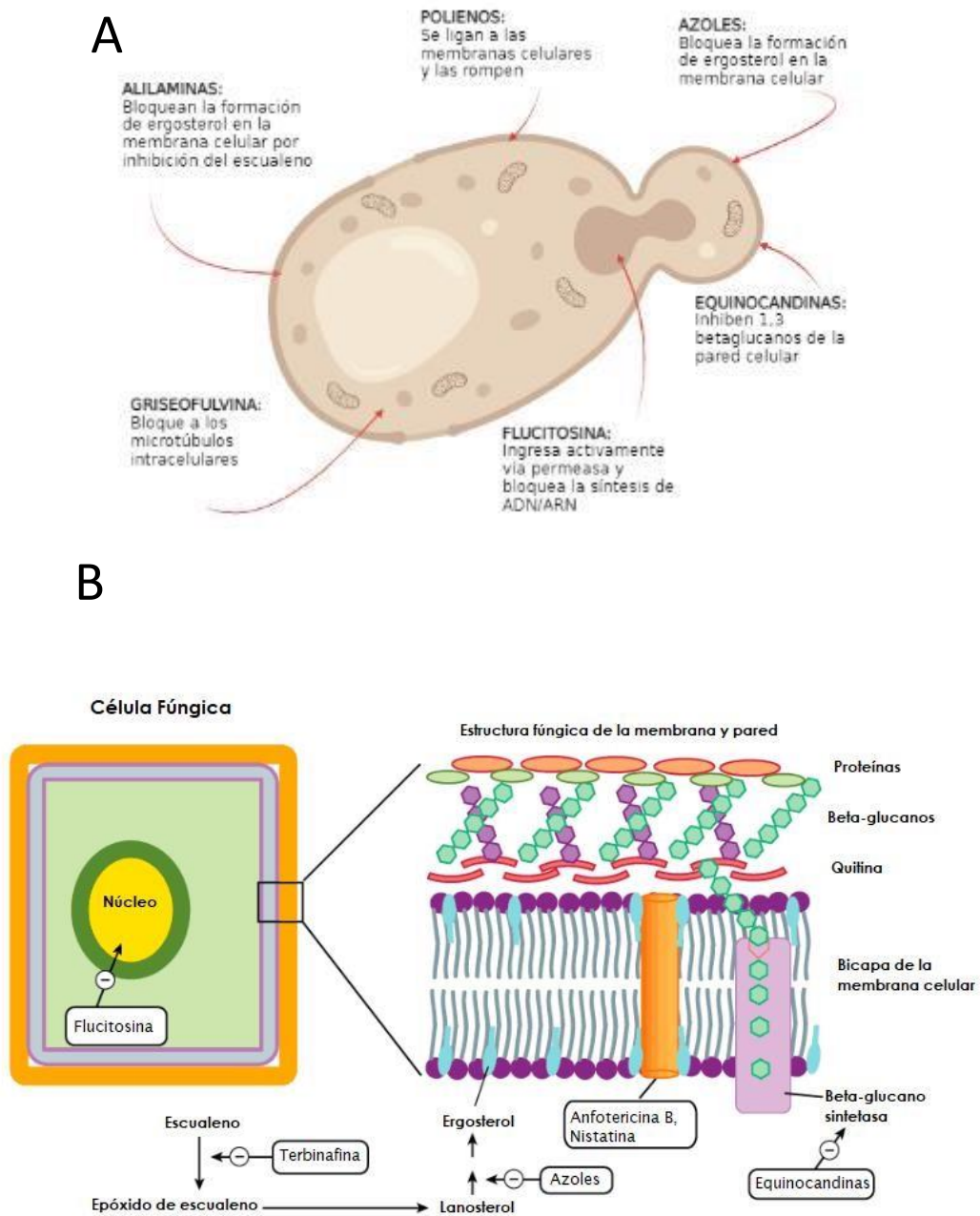


Figura 24. A) Sitios de acción de los diversos antifúngicos. B) Mecanismos de acción de los antifúngicos. (Fuente propia)

2.20 Nistatina

Al aplicarse sobre piel y mucosas no se absorbe, pero sí manifiesta una acción eficaz sobre la zona tratada por contacto con la levadura. Lleva a cabo su mecanismo de acción, fijándose al ergosterol de la membrana de los hongos

sensibles, aumentando así su permeabilidad. De esta forma el hongo pierde elementos celulares^{7,12}.

2.20.1 Indicaciones terapéuticas

Se utiliza en el tratamiento de candidiasis por *Candida albicans* y en otras especies de *Candida*. Después del clotrimazol, es el antimicótico de segunda elección en candidiasis de la mucosa oral, se puede emplear en estomatitis subprotésica, candidiasis eritematosa y pseudomembranosa^{5,7}.

2.20.2 Mecanismo de acción

La nistatina tiene una mayor afinidad por el ergosterol, un esteroles presente en las membranas celulares de los hongos, en comparación con el colesterol, que es el esteroles presente en las membranas celulares humanas. Por lo general, tiene un efecto fungistático en el organismo, lo que significa que inhibe el crecimiento de los hongos, pero a concentraciones altas o contra organismos especialmente susceptibles, puede tener un efecto fungicida, es decir, eliminando a los hongos directamente. Es tóxica cuando se administra por vía parenteral, por esta razón su uso es tópico^{4,17}.

2.20.3 Farmacocinética y farmacodinamia

La nistatina se absorbe en muy pequeña cantidad a través del tracto gastrointestinal, por lo que su acción es principalmente local. Después de administrarse por vía oral, la mayor parte de la dosis de nistatina se elimina sin cambios a través de las heces. La nistatina no se absorbe a través de la piel intacta ni de las membranas mucosas⁵.

2.20.4 Interacciones y contraindicaciones

La nistatina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula o pacientes con alergia a antifúngicos poliénicos¹⁷.

2.20.5 Azoles

Los antifúngicos azoles son mucho más efectivos en el tratamiento de infecciones micóticas comparado con la nistatina. Son un grupo heterogéneo que poseen un anillo imidazólico libre unido por un enlace carbono-nitrógeno a otros anillos aromáticos. Existen dos categorías de antifúngicos azólicos, los imidazoles y los triazoles, que se diferencian por el número de átomos de nitrógeno en su estructura. Los triazoles son más efectivos que los imidazoles debido a su metabolismo más lento y su menor toxicidad para las células humanas^{4,5}.

Entre los imidazoles de relevancia en odontología tenemos: clotrimazol, ketoconazol, fluconazol, miconazol y el itraconazol⁵.

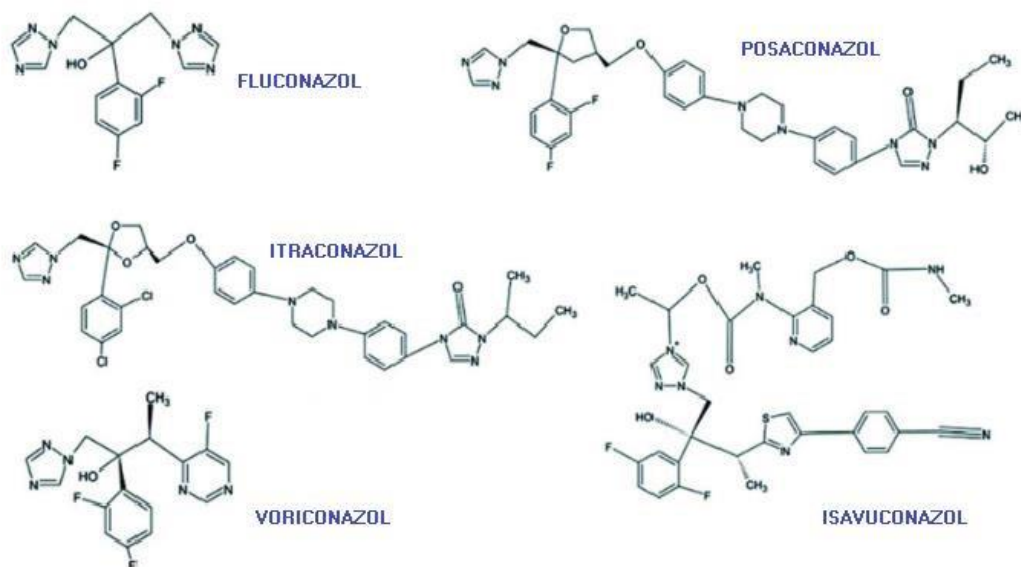


Figura 25. Estructuras químicas de algunos azoles. (Fuente propia)

2.20.6 Mecanismo de acción de los azoles

Los azólicos, al igual que los polienos, ejercen su acción al inhibir al lanosterol, que es el precursor del ergosterol. Esto interfiere en la síntesis adecuada de la membrana, así como en las reacciones de fosforilación oxidativa necesarias para la producción de energía. Como resultado de esta inhibición, se produce una alteración en la permeabilidad de la membrana del hongo y se acumulan compuestos no desmetilados, lo que impide el crecimiento de los hongos^{50,51}.

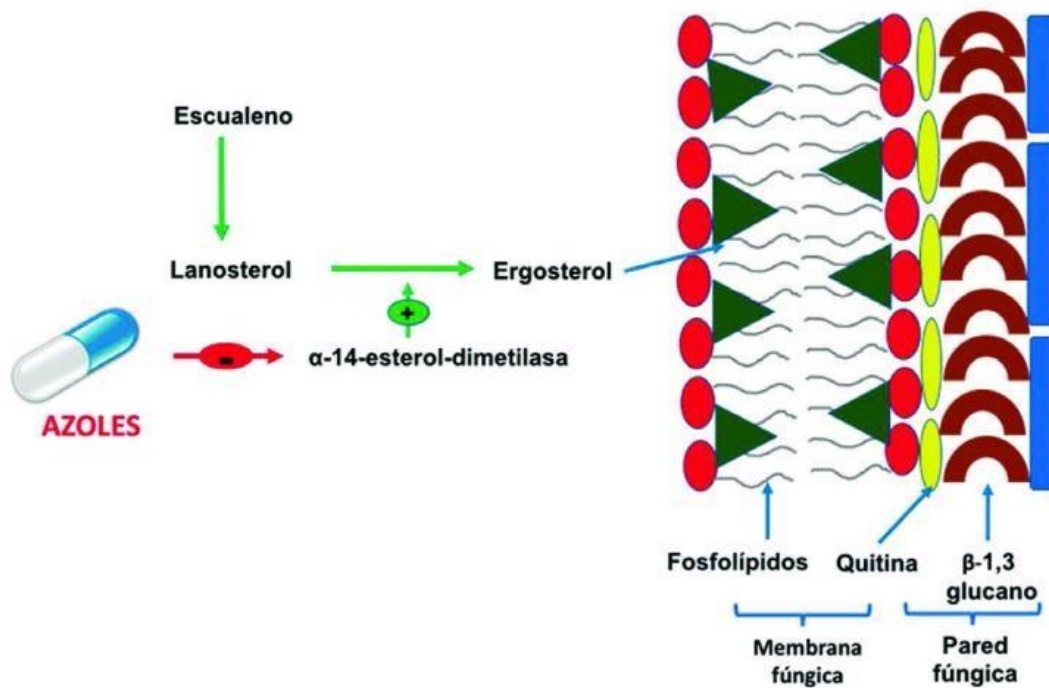


Figura 26. Mecanismo de acción de los azoles. (Fuente propia)

2.20.7 Indicaciones terapéuticas

Se utiliza para el tratamiento de candidiasis orales como terapia alternativa⁵.

2.20.8 Farmacocinética y farmacodinamia

Los azoles en general tienen buena absorción oral, aunque puede haber comidas ricas en grasa pueden disminuir su absorción. Tienen un buen volumen de distribución, aunque las concentraciones plasmáticas suelen ser bajas. La vía de excreción principalmente es renal y biliar. El fluconazol tiene una absorción bastante alta, más del 90% en comparación a otros. Se difunde bien a través de los líquidos corporales y se elimina por vía renal, lo cual en pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ser reducida al 50%^{4,5}.

Dentro de los azoles que se usan de manera tópica tenemos a: miconazol, cotrimoxazol y ketoconazol, los cuales se distribuyen bien de manera tópica, más no de manera sistémica⁵.

2.20.9 Interacciones y contraindicaciones

El clotrimazol se debe usar con precaución en pacientes que hayan mostrado alguna hipersensibilidad a otros antimicóticos azólicos. El fluconazol y el itraconazol pueden inhibir la actividad enzimática de algunas isoenzimas hepáticas^{5,50,51}.

2.21 Resistencia antifúngica de los azoles

En los últimos años se va podido observar que varios pacientes no responden a tratamientos antifúngicos por parte de las especies del género *Candida*⁵.

La resistencia antifúngica se puede clasificar en dos tipos: resistencia microbiológica y resistencia clínica. La resistencia microbiológica ocurre cuando las levaduras pueden crecer a dosis normales de un antifúngico, pero solo pueden ser inhibidas a concentraciones más altas. Por otro lado, la resistencia clínica se presenta cuando la levadura patógena no puede ser inhibida incluso a dosis normales, y solo responde a concentraciones más altas que podrían ser peligrosas para el paciente^{5,17}.

La *Candida*, por ejemplo, puede desarrollar resistencia a los antifúngicos azólicos mediante dos mecanismos. El primero implica mutaciones en la enzima objetivo del antifúngico, lo que afecta la síntesis del ergosterol, una sustancia importante para la supervivencia del hongo. El segundo mecanismo implica la formación de barreras de permeabilidad o sistemas de bombeo que eliminan el antifúngico de las células, como cambios en las bombas de expulsión⁵.

Además de lo anteriormente mencionado, también existen factores externos que favorecen a la resistencia de *Candida albicans*, como son los factores farmacológicos que están relacionados a la farmacocinética, farmacodinamia e interacción fármaco-fármaco. También factores relacionados al huésped sobre todo en pacientes inmunocomprometidos^{17,52}.

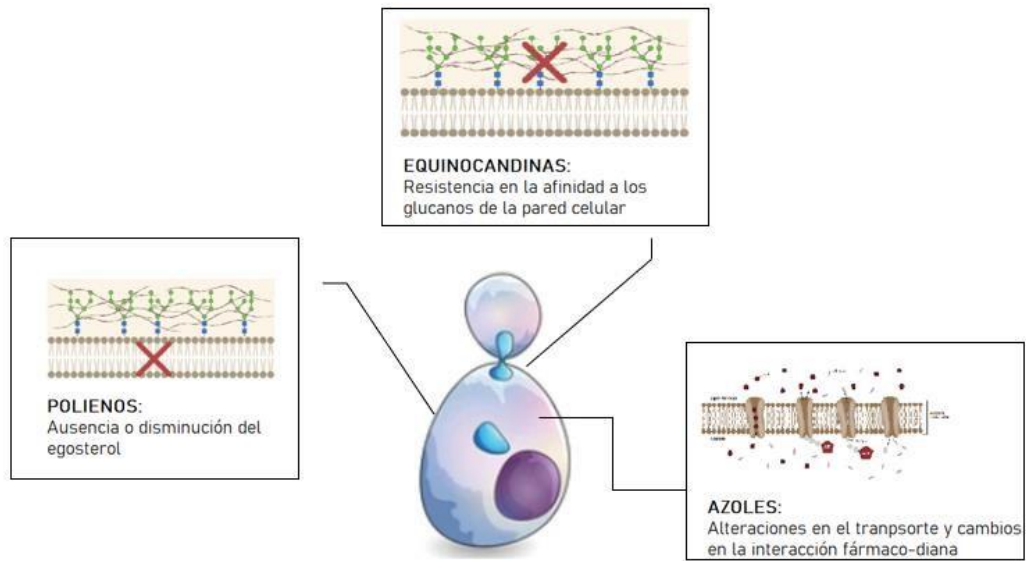


Figura 27. Mecanismos de resistencia a los antifúngicos. (Fuente propia)

2.22 Antiparasitarios

Por su morbilidad y mortalidad, los padecimientos parasitarios constituyen un problema de salud pública, sin embargo, en el ámbito odontológico no se observan consultas por infecciones parasitarias, por lo cual, no se ampliará el tema⁵.

En comparación con los antibióticos, la lista de medicamentos antiparasitarios es más limitada y muchos de ellos son de uso antiguo. Esto se debe tanto al tipo de células que se deben atacar como a los ciclos de vida de los parásitos, así como, a las condiciones sociales y ambientales que favorecen estas enfermedades y al costo de producción de los medicamentos. Gracias a los avances en genética, se ha obtenido conocimiento específico que permite utilizar estrategias de quimioterapia basadas en las sutiles diferencias entre las células parasitarias y las del huésped. Esto ha abierto nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades parasitarias¹⁷.

Entre los antiparasitarios utilizados a nivel odontológico encontramos al metronidazol⁵.

2.22.1 Metronidazol

El metronidazol es un medicamento utilizado en odontología para tratar infecciones causadas por bacterias anaerobias y protozoos. Puede ser utilizado como una opción de tratamiento para la gingivitis ulcerosa necrosante, la enfermedad periodontal crónica y la angina de Vincent, administrado en conjunto con otros antibióticos para abarcar un espectro^{53,54}.

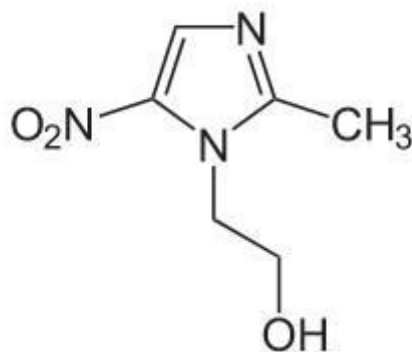


Figura 28. Fórmula química del metronidazol. (Fuente propia)

2.22.1.1. Indicaciones terapéuticas

Se utiliza para tratar procesos infecciosos peligrosos causados por bacterias anaerobias sensibles, en el caso de infecciones aerobias y anaerobias mixtas, se puede utilizar en combinación con agentes antibacterianos para infecciones bacterianas aerobias. Es muy efectivo para combatir infecciones agudas como pericoronitis, abscesos periapicales y gingivitis ulcerosa necrosante. El metronidazol en combinación con amoxicilina demostró ser efectivo contra *Actinobacillus actinomycetes*, la bacteria que más se asocia con la periodontitis agresiva, además se usa como complemento del raspado y alisado radicular en el tratamiento de infecciones periodontales crónicas^{4,5,26}.

2.22.1.2. Mecanismo de acción

El metronidazol afecta a las proteínas de las bacterias anaerobias y también interfiere en la síntesis del ADN. Puede detener tanto el crecimiento de las células en reposo como de las células en división. Debido a su capacidad para unirse a

las proteínas, el metronidazol es muy efectivo para combatir las infecciones y tiene una baja probabilidad de desarrollar resistencia⁵.

2.22.1.3. Farmacocinética y farmacodinamia

El metronidazol alcanza su nivel más alto en la sangre alrededor de una hora y media después de tomarlo por vía oral, los alimentos no afectan su absorción. Se distribuye por todo el cuerpo, incluyendo la saliva, los abscesos cerebrales y hepáticos, el líquido pleural, la pared intestinal, la ascitis, la próstata y los testículos. También atraviesa la placenta, pero las concentraciones en el feto y el líquido amniótico son menores que en la sangre de la madre^{4,17}.

2.22.1.4. Interacciones y contraindicaciones

Estos medicamentos pueden causar efectos secundarios en el sistema digestivo, como náuseas y vómitos, y pueden tener contraindicaciones durante el embarazo. Se recomienda tomarlos con alimentos para reducir los malestares digestivos. Además, el metronidazol puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina. Es importante destacar que, debido a los posibles efectos adversos en el embrión y el feto, estos medicamentos no se deben usar durante el primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, se deben seguir las indicaciones médicas y tener precaución en su uso¹⁷.

2.23 Antisépticos

Hasta finales del siglo XVIII no se conocían los microorganismos patógenos y se desconocían las razones por las que provocan enfermedades tanto en humanos como en animales. Sin embargo, en el siglo I d.C., Marco Terencio Varrón ya estaba convencido de la existencia de organismos que no podían verse a simple vista y que provocaban enfermedades por penetración por la boca y la nariz. A pesar de la falta de conocimiento sobre cómo se producen las enfermedades infecciosas, ya se usaban métodos de desinfección, que incluían métodos químicos, biológicos y físicos⁵⁵.

Los antisépticos son agentes que evitan la proliferación de microorganismos en tanto en mucosas como en piel. La palabra desinfectante se refiere a las sustancias

antimicrobianas utilizadas en objetos inertes, como los instrumentos quirúrgicos. Algunas sustancias pueden desempeñar el papel de antisépticos y desinfectantes al mismo tiempo. Los antisépticos son preferibles a los antibióticos tópicos debido a su menor propensión a causar resistencia y dermatitis de contacto, especialmente con el uso seguido⁵⁶.

Los antisépticos y desinfectantes son agentes utilizados para reducir la patogenicidad de los microorganismos capaces de causar infecciones. Los antisépticos se usan como medicamentos en humanos o animales, mientras que los desinfectantes se usan en superficies u objetos inanimados. Los antisépticos se usan comúnmente en odontología como enjuagues bucales, medicamentos para el conducto radicular y productos para la higiene de las manos⁵.

Es importante entender la diferencia entre los conceptos de esterilización, desinfección y antisepsia. La esterilización se basa en la eliminación total de los microorganismos viables, incluidos virus y esporas. Esto requiere la aplicación sostenida de altas temperaturas, productos químicos y/o radiación. Es el nivel más alto de limpieza que se puede alcanzar y es un requisito para la reutilización de instrumentos dentales, con el fin de evitar infecciones cruzadas en el entorno de la práctica dental⁵⁷.

La desinfección implica el uso de elementos químicos para eliminar la mayor parte de organismos patógenos en superficies u objetos. La desinfección conduce a una reducción de la patogenicidad, pero no elimina por completo todos los microorganismos. No es práctico ni posible esterilizar algunos objetos en la cirugía dental, como las mesas de trabajo, sin embargo, es bien sabido que estos objetos presentan un riesgo de transmisión de infecciones debido a que los microorganismos viables se depositan en sus superficies a través de gotas, aerosoles o directamente. contacto de instrumentos o manos y guantes de los médicos. La desinfección es un componente clave en la prevención de infecciones cruzadas en el entorno de la práctica dental^{5,57}.

La antisepsia se refiere al uso de productos químicos para reducir la cantidad de organismos patógenos en una superficie viva, como la piel o la mucosa oral. La antisepsia puede usarse para prevenir el desarrollo de infecciones, asistir en el manejo de una infección activa o para prevenir infecciones cruzadas^{15,17,57}.

2.23.1 Clorhexidina

La clorhexidina, en sus diferentes formas (digluconato, acetato y clorhidrato), es el conservante de elección y ampliamente utilizado debido a su eficacia comprobada. Reduce la formación de películas adquiridas, altera el desarrollo bacteriano y la inserción dentaria, lo que conduce a una disminución de hasta el 60% en la placa y la gingivitis. La mayoría de los productos contienen clorhexidina digluconato en concentraciones de 20% o 12%^{55,58}.

En la década de 1940, científicos de la empresa británica Imperial Chemical Industries descubrieron la clorhexidina durante un estudio sobre el tratamiento de la malaria. Durante sus investigaciones, desarrollaron un grupo de compuestos conocidos como polibiguanidas, que resultaron ser eficaces para combatir una amplia variedad de microorganismos. En 1954, estos compuestos se lanzaron al mercado como antisépticos para tratar heridas en la piel. Con el tiempo, su uso se extendió a pacientes médicos y quirúrgicos, siendo muy apreciados por los cirujanos^{5,58}.

En el campo de la odontología, la clorhexidina se utilizó originalmente para desinfectar la boca y tratar problemas en la pulpa dental. En 1970, un estudio importante realizado por Løe y Schiott en el área de la periodoncia reveló que enjuagarse dos veces al día con una solución al 0,2 % de gluconato de clorhexidina, sin cepillarse los dientes de forma regular durante 60 segundos, puede prevenir la acumulación de placa y la aparición de gingivitis, una enfermedad de las encías. Este estudio demostró los beneficios de la clorhexidina en la salud bucal^{17,55}.

La clorhexidina es un compuesto orgánico derivado de la guanidina; tiene efectos bacteriostáticos a bajas concentraciones y efectos bactericidas a altas

concentraciones. Este compuesto es uno de los desinfectantes más utilizados en preparaciones para lavado de manos, geles y líquidos orales y preparaciones vaginales⁵.

La clorhexidina es una bisbiguanida (dos biguanidas unidas); por lo tanto, es difícil de disolver en agua, pero se disuelve fácilmente en alcoholes. Por lo tanto, se utiliza en forma de sales que se disuelven fácilmente en agua, por ejemplo, acetato o gluconato. En un ambiente acuoso, la sal se disocia y se forma un catión, que forma un fuerte enlace con la pared celular bacteriana. Debido a que las capas externas de las células están dañadas, la clorhexidina penetra a través de la pared celular o la membrana celular, probablemente por difusión pasiva. Destruye la membrana celular, lo que lleva a la lisis celular^{55,58}.

La clorhexidina se une fuertemente no solo a la mayoría de las bacterias sino también al epitelio de la cavidad bucal; por lo tanto, el efecto antimicrobiano puede conservarse hasta 12 horas o más. A pesar de las ventajas de la clorhexidina, su actividad depende del pH y se reduce en presencia de materia orgánica y agua dura. La clorhexidina necesita protegerse de la luz solar, que provoca su fotodegradación, y sus soluciones son estables en medio inerte o ligeramente ácido ambiente, preferiblemente pH 5.5^{4,55}.

La clorhexidina no tiene efecto biocida sobre las esporas y tiene ningún efecto sobre las micobacterias. Las sales de clorhexidina se utilizan como agentes antisépticos para la desinfección de la piel debido a su suavidad y no penetración a través de la piel, y también son utilizados como productos de higiene bucal (enjuague bucal). La clorhexidina también se utiliza para la limpieza del instrumental quirúrgico. Otro antiséptico derivado de la guanidina es la alexidina [1,1'-hexametileno bis[5-(2-etilhexil) biguanida]. Los efectos adversos más comunes son la pigmentación de dientes de color marrón, algunas de las membranas de restauración y mucosa, especialmente la parte posterior de la lengua^{5,55}.

Los cambios en el color de la superficie de los dientes, la lengua y la mucosa oral son los famosos efectos secundarios de los productos que contienen clorhexidina.

Se cree que este cambio de color puede ser el resultado de la interacción entre la sal de clorhexidina en la boca y los taninos en algunos alimentos, como el té y las uvas, aunque las concentraciones y las dosis también pueden ser un factor determinante. El uso de clorhexidina 0,1% produce menos cambios en el color, pero también tiene menos eficacia en la prevención de placas y gingivitis en comparación con el 0,12% de clorhexidina⁵⁹.

2.23.2 Hexetidina

La hexetidina es un derivado de la pirimidina con propiedades antisépticas y capacidad para acelerar la cicatrización después de la cirugía periodontal. Tiene acción inhibitoria de la placa, que se refuerza cuando se combina con sales de zinc. Su tiempo de acción es de 1-3 horas. Aunque se ha estudiado su eficacia en la curación de úlceras aftosas, no se ha encontrado beneficio adicional en comparación con la higiene oral convencional. Sin embargo, su uso en concentraciones superiores al 0,1% puede causar úlceras orales. En resumen, la hexetidina es un antiséptico con ciertos beneficios en la cicatrización postcirugía periodontal y la inhibición de la placa, pero su efectividad en la curación de úlceras aftosas es limitada y su uso en altas concentraciones debe ser cauteloso para evitar úlceras orales⁵⁵.

2.23.3 Triclosán

El triclosán es un antiséptico bisfenol clorado que se ha utilizado en jabones y pastas de dientes. A una concentración del 0,2% como colutorio, tiene un efecto moderado para inhibir la placa y su actividad antimicrobiana dura aproximadamente cinco horas. Su acción se ve reforzada por la adición de citrato de zinc o del copolímero éter polivinilmetacrílico del ácido maleico⁵.

Además de su papel en el control de la placa, el triclosán también parece tener importancia en el control de la gingivitis debido a su efecto antiinflamatorio. Comparado con el fluoruro sódico, tiene una actividad antiplaca similar, pero es inferior a la clorhexidina al 0,12%. No se han observado efectos adversos significativos con el uso de esta sustancia. En resumen, el triclosán es un antiséptico con propiedades inhibitorias de la placa y efecto antiinflamatorio,

pero su eficacia antiplaca es menor que la clorhexidina y similar al fluoruro sódico⁵⁷.

2.23.4 Hipoclorito de sodio

El hipoclorito de sodio se usa comúnmente como agente de irrigación durante la terapia del conducto radicular. Es tóxico para los tejidos vivos y capaz de disolver materia orgánica. Causará una irritación significativa si se extruye más allá del área apical del diente. El hipoclorito de sodio se usa ampliamente en odontología como irrigante intracanal, para desbridamiento y desinfección de conductos radiculares. Aunque se considera seguro, su uso inapropiado puede ocasionar percances graves⁶⁰.

El hipoclorito de sodio (NaOCl) es un importante irrigante intracanal eficaz y se ha utilizado en odontología desde hace más de 60 años. La solución se aplica a los conductos durante y después de la preparación mecánica en una concentración que va del 0,5 % al 5,25 %. La justificación del uso de NaOCl se basa en su capacidad para disolver el tejido pulpar necrótico y vital, su eficacia como desinfectante contra bacterias grampositivas y gramnegativas de amplio espectro, hongos, esporas, virus, y sus propiedades de lubricación. Sin embargo, si entra en contacto con tejidos blandos vitales fuera del sistema de canales, puede producir efectos tóxicos graves como como hemólisis, ulceración y necrosis tisular^{5,60}.

Los odontólogos deberán tomar todas las precauciones posibles para prevenir accidentes con hipoclorito de sodio, éste se almacena en contenedores etiquetados y fácilmente identificables; las jeringas deben usarse y revisarse cuidadosamente antes de inyectar a los pacientes. El uso de un dique de goma es obligatorio para aislar el diente sometido a tratamiento de conducto⁵.

2.23.5 Hidróxido de calcio

Los cementos de hidróxido de calcio se emplean para cubrir áreas específicas de cavidades profundas o para el recubrimiento pulpar directo. Estos cementos son

útiles en los procedimientos indirectos de recubrimiento pulpar que implican dentina cariada debido a su acción antibacteriana⁶¹.

Los revestimientos de cavidades de hidróxido de calcio se presentan en forma de pastas que se endurecen al mezclarse. La pasta base de un producto típico contiene ingredientes como tungstato de calcio, fosfato de calcio tribásico y polvos de óxido de zinc suspendidos en un líquido de salicilato de glicol. Por otro lado, la pasta catalizadora contiene polvos de hidróxido de calcio, óxido de zinc y estearato de zinc en un líquido de etilen tolueno sulfonamida. La reacción de fraguado es llevada a cabo por el hidróxido de calcio y un salicilato, formando un disalicilato de calcio amorfo. Además, se agregan rellenos como tungstato de calcio o sulfato de bario para proporcionar radiopacidad al producto^{4,5}.

El recubrimiento de hidróxido de calcio fotopolimerizable está compuesto por hidróxido de calcio y sulfato de bario, que se usa en varios materiales dentales, que se usan en la resina de metracilada de uretano. Las propiedades importantes de los cementos de hidróxido de calcio son las características térmicas/mecánicas, su solubilidad y el pH que poseen. Las investigaciones han demostrado que estos cementos pueden estimular la formación de puentes protectores de dentina secundaria cuando se aplican a exposiciones pulpares directas. El recubrimiento de hidróxido de calcio teñido automáticamente tiene una menor resistencia a la tracción, resistencia a la compresión y un módulo elástico en comparación con una base de alta resistencia. El tiempo establecido es de 2.5 a 5.5 minutos, pero la resistencia de estos cementos continuará aumentando durante 24 horas⁶¹.

Las bases de hidróxido de calcio poseen una solubilidad que se ha medido en varios disolventes durante varios períodos de inmersión y se ha encontrado que es significativa. Es necesaria cierta solubilidad del hidróxido de calcio para lograr sus propiedades terapéuticas, aunque no se conoce un valor óptimo. Claramente, el uso de procedimientos de grabado ácido y barniz en presencia de revestimientos de hidróxido de calcio debe hacerse con cuidado. El pH de los productos comerciales se ha medido entre 9,2 y 11,7. El exceso de hidróxido de calcio que no se combina con el disalicilato de calcio tiene la capacidad de

estimular la formación de dentina secundaria cerca de la pulpa dental. Además, este exceso de hidróxido de calcio también muestra acción contra bacterias^{5,61}.

2.24 Dosificación de antimicrobianos

Fármaco	Dosis	Presentaciones
Penicilina V	Vía Oral: Adultos: 650 mg cada 6 u 8 horas.	Tabletas 650 mg

(Fenoximetilpenicilina)	Niños: 50.000 UI/kg/día (cada 8 horas), durante un periodo 7 días en faringitis estreptocócica.	
Amoxicilina	Vía Oral: Adultos: Se puede administrar 500 mg cada 8 horas o de 750 a 1000 mg de 8 a 12 horas. Máximo 4,5 g al día. Niños: 50 mg/kg/día cada 8 h	Tabletas 500 mg, 750 mg y 1g Cápsula 250gr, 500 mg Suspensión oral: 1. 125 mg/5 mL 2. 250 mg/5 mL 3. 500 mg/5 mL 4. 400 mg/5 mL 5. 800 mg/5 mL 6. 1000 mg/5 mL

Ampicilina	Si se administra por vía oral:	Tabletas
	<ul style="list-style-type: none"> - Para adultos: - La dosis recomendada es de 500 mg a 1 g cada 6 horas, durante 7 a 10 días. - Para niños: - Se sugiere una dosis de 100 a 200 mg/kg dividida en 4 tomas diarias, durante al menos 7 días. 	<p>250 mg, 500mg, 1 g</p> <p>Suspensión oral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 125 mg/5 mL 1. 250 mg/5 mL 2. 500 mg/5 mL <p>Solución inyectable, IV</p> <p>250 mg, 500 mg, 1 g</p>

	Si se administra por vía intravenosa (IV):	
	<ul style="list-style-type: none"> - Para adultos: - La dosis recomendada es de 1 a 2 g cada 4 a 6 horas, administrado lentamente por vía IV o mediante una bomba de infusión. - Para niños: - La dosis recomendada por vía IV es de 50 a 100 mg/kg al día, dividida en 4 dosis, con una dosis máxima de 200-400 mg/kg al día. 	

Amoxicilina + Ácido Clavulánico	Vía Oral: Adultos: 375 mg a 625 mg + 125 mg cada 8 horas 875 mg + 125 mg cada 12 horas Niños: 40-80 mg + 125 mg/kg/día (cada 8 horas)	Tabletas 1. 500 mg + 125 mg 2. 875 mg + 125 mg 3. 1000 mg + 62.5 mg Suspensión oral: 1. 800 mg + 57 mg/5 mL 2. 400 mg + 57 mg/5 mL 3. 250 mg + 62.5 mg/5 mL
		4. 125 mg + 62.5/5 mL

<p>Ampicilina</p> <p>Sulbactam</p>	<p>+ Si se administra por vía oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para adultos: - La dosis recomendada es de 50 a 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, cada 8 a 12 horas. - Para niños: - Si el peso es inferior a 30 kg, se recomienda una dosis de 25 a 50 mg por kilogramo de peso corporal al día, dividida en dos dosis. <p>Si se administra por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para adultos: - La dosis recomendada es de 1 g de ampicilina más sulbactam 500 mg, administrada por vía IM o IV cada 6 horas. En casos de infecciones severas, se puede duplicar la dosis. - Para niños (expresado en concentración de ampicilina): - La dosis recomendada es de 100 mg por kilogramo de peso corporal 	<p>Tabletas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 440 mg + 294 mg 2. 220 mg + 147 mg <p>Suspensión oral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 146.6 mg + 98 mg/ 5ml 2. 293.32 mg + 196 mg/ 5ml
--	--	---

	al día, administrada por vía IM o IV cada 6 horas.	
Amoxicilina Sulbactam	<p>+ Vía Oral:</p> <p>Adultos: 25-100 mg/kg/día cada 12 horas. Durante 5 a 10 días</p> <p>Niños: 25 a 50 mg/kg/ día cada 12 horas</p>	<p>Tabletas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 875 mg + 125 mg 2. 500 mg + 500 mg 3. 250 mg + 250 mg <p>Suspensión oral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 250 mg + 250 mg/5mL 2. 125 mg + 125mg/5mL
Cefalexina	<p>Vía Oral:</p> <p>Adultos: 1-4 g/día cada 12 u 8 horas</p> <p>Niños: 25-50 mg/kg/día cada 12 u 8 horas</p>	<p>Tableta 500 mg, 750 mg y 1g</p> <p>Cápsulas 250gr, 500 mg</p> <p>Suspensión oral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 125 mg/5 mL 4. 250 mg/5 mL
Cefadroxilo	<p>Vía Oral:</p> <p>Adultos: 1 a 2 g/día cada 12 horas.</p> <p>Niños:</p>	<p>Tableta 500 mg, 750 mg y 1g</p> <p>Cápsulas 250gr, 500 mg</p>

	30 mg/kg/día cada 12 horas.	Suspensión oral: 5. 125 mg/5 mL 6. 250 mg/5 mL 7. 500 mg/5 mL
Cefuroxima	Vía Oral: Adultos: 250-500 mg cada 12 h. Niños: 30 a 50 mg/kg/d cada 12 horas Vía IV o IM: Adultos: 750 mg cada 8 horas	Tabletas 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1g Suspensión oral: 8. 125 mg/5 mL 9. 250 mg/5 mL Solución inyectable 750 mg
Cefalexina	Vía Oral: Adultos: Se administra de 1 a 4 g por día cada 12 u 8 horas. Niños: Se administran de 25 ^a 50 mg/kg por día cada 12 u 8 horas.	Tabletas 500 mg, 750 mg y 1g Cápsulas 250gr, 500 mg Suspensión oral: 10. 125 mg/5 mL 11. 250 mg/5 mL
Cefadroxilo	Vía Oral:	Tableta

	<p>En Adultos se administran de 1 a 2 g por día cada 12 horas.</p> <p>En pacientes pediátricos se administran 30 mg/kg por día cada 12 horas.</p>	<p>500 mg, 750 mg y 1g</p> <p>Cápsulas</p> <p>250mg, 500 mg</p> <p>Suspensión oral:</p> <p>12. 125 mg/5 mL</p> <p>13. 250 mg/5 mL</p> <p>14. 500 mg/5 mL</p>
<p>Azitromicina</p>	<p>Si se administra por vía oral:</p> <p>Para adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La dosis recomendada es de 500 mg al día durante 3 días. - Alternativamente, se puede tomar una dosis de 500 mg en el primer día, seguida de 250 mg al día durante los siguientes 4 días. <p>Para niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el primer día, se sugiere una dosis de 10 mg/kg. - Durante los siguientes 4 días, la dosis diaria recomendada es de 5 mg/kg. 	<p>Tableta</p> <p>500 mg</p> <p>Suspensión oral:</p> <p>15. 200 mg/5 mL</p> <p>16. 400 mg/5 mL</p>

	- En otra opción, se puede administrar una dosis única diaria de 10 mg/kg durante 3 días.	
Eritromicina	<p>Vía Oral:</p> <p>Adultos:</p> <p>Se administran 1.2 g por día cada 12 u 8 horas</p> <p>Niños:</p> <p>Se administran de 30-50 mg/kg por día cada 12 u 8 horas.</p>	<p>Tableta</p> <p>500 mg, 600 mg</p> <p>Suspensión oral:</p> <p>17. 200 mg/5 mL</p> <p>18. 250 mg/5 mL</p> <p>19. 400 mg/5 mL</p>
Claritromicina	<p>En caso de administración oral:</p> <p>Para adultos:</p> <p>En general, se recomienda una dosis de 500 mg al día durante 3 días.</p> <p>También se puede administrar una dosis de 500 mg en el primer día, seguida de 250 mg al día durante los siguientes 4 días.</p> <p>En el caso de infecciones por <i>Chlamydia trachomatis</i>, se recomienda una dosis única de 1 g.</p> <p>Para niños:</p>	<p>Tableta</p> <p>500 mg</p> <p>Suspensión oral:</p> <p>20. 125 mg/5 mL</p> <p>21. 250 mg/5 mL</p> <p>Solución Inyectable</p> <p>500 mg</p>

	La dosis sugerida es de 10 mg/kg en el primer día, seguida de 5 mg/kg al día durante los siguientes 4 días.	
Clindamicina	<p>Vía Oral:</p> <p>Adultos:</p> <p>De 600 mg a 1.8 g por día cada 8 horas</p> <p>Niños de 8 a 25 mg/kg por día cada 8 horas</p> <p>Vía IV o IM:</p> <p>Adultos:</p> <p>No se debe exceder los 2,7 gramos por día.</p>	<p>Tableta y Cápsulas</p> <p>300 mg</p> <p>Solución inyectable:</p> <p>600 mg/ 4 mL</p>
Minociclina	<p>Vía Oral:</p> <p>En caso de administración oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para infecciones leves, se recomienda una dosis de 200 mg como dosis inicial, seguida de 100 mg cada 24 horas. - Para infecciones graves, crónicas o sistémicas, la dosis recomendada es de 100 mg cada 12 horas. <p>En el caso de los niños:</p>	<p>Tabletas</p> <p>50 mg, 100 mg.</p> <p>Cápsulas</p> <p>100 mg</p>

	<p>- Para infecciones leves, se sugiere una dosis de 4 mg/kg en el primer día (puede administrarse en una sola dosis diaria o dividirse en dos dosis de 2 mg/kg cada 12 horas), seguido de 2 mg/kg cada 24 horas.</p> <p>- Para infecciones graves, la dosis recomendada es de 4 mg/kg cada 24 horas.</p>	
Ciprofloxacina	<p>Vía Oral:</p> <p>Adultos: Se administran 500 mg cada 12 horas durante 10 días.</p> <p>Niños: Se administran de 20 a 30 mg/kg por día repartido en 2 dosis. No se debe sobrepasar los 1,5 g por día.</p>	<p>Tabletas 500 mg, 750 mg y 1g</p> <p>Cápsulas 250gr, 500 mg</p> <p>Solución inyectable 2 mg/ mL, 20 mg/ mL</p>

Aciclovir	<p>En episodio agudos de herpes simple no genital:</p> <p>1. En adultos y niños mayores a 2 años se administran 200 mg (400 mg para pacientes inmunodeprimidos) 5 veces por día durante 5 días o más</p>	<p>Tableta 200, 400 mg y 800 mg</p> <p>Cápsula 200 mg</p> <p>Tabletas dispersables 400 mg y 800 mg</p> <p>Suspensión oral</p>
------------------	--	---

	<p>dependiendo de la gravedad del episodio.</p> <p>2. En bebés desde 1 mes hasta niños de 2 años se administra la mitad de la dosis para adulto.</p> <p>Para tratamiento de Herpes zoster:</p> <p>1. En adultos se administran 800 mg 5 veces al día durante 7 días.</p> <p>Tratamiento pediátrico:</p> <p>2. Bebés de 1 mes a infantes de 2 años, 200 mg cada 6 horas por 5 días.</p> <p>3. Niños de 2 a 6 años, 400 mg cada 6 horas por 5 días.</p> <p>4. Niños de 6 a 12 años, 800 mg cada 6 horas durante 5 días.</p>	<p>1. 100 mg/5 mL</p> <p>2. 200 mg/5 mL</p> <p>3. 400 mg/5 mL</p> <p>ión inyectable 250 mg</p>
Valaciclovir	<p>Vía Oral:</p> <p>1. Para episodios agudos de herpes simple se administran 500 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 10 días.</p>	<p>Tableta</p> <p>500 mg</p>

	<p>2. Tratamiento crónico preventivo de Herpes genital: 1 dosis de 500 mg por día durante un periodo 6 a 12 meses.</p> <p>3. Tratamiento de Herpes zoster se administra 1g cada 8 horas durante 7 días.</p>	
Valganciclovir	<p>Vía Oral:</p> <p>4. 900 mg cada 12 horas para tratamiento moderado de citomegalovirus.</p>	<p>Tableta</p> <p>450 mg</p>
Famciclovir	<p>Vía Oral:</p> <p>Se debe administrar 500 mg, cada 12 horas durante 5 a 10 días. Como terapia preventiva para herpes, se consume por lapsos más largos de lo usual.</p>	<p>Comprimido</p> <p>125 mg, 250 mg y 500 mg</p>
Nistatina	<p>Tratamiento de Candidiasis en la orofaringe:</p> <p>En adultos y niños mayores a 2 años: 400.000 a 600.000 UI 4 veces por día durante 7 días o hasta la cura clínica.</p>	<p>Suspensión oral</p> <p>100.000 UI/mL</p> <p>Gotero</p> <p>100.000 UI/mL</p> <p>Spray</p> <p>100.000 UI/mL</p>

	Niños menores a 2 años: 100.000 a 200.000 UI 4 veces por día.	
Clotrimazol	<p>Solución:</p> <p>Se debe usar de 2 a 3 veces por día, con el frasco pulverizador de manera vertical.</p> <p>Crema:</p> <p>Se aplica de 2 a 3 veces por día, haciendo fricción hasta lograr la totalidad de absorción.</p>	<p>Crema al 1%</p> <p>Solución tópica al 1%</p>
Ketoconazol	Se aplica cada 24 horas por el lapso de 2 a 6	<p>Crema al 2%</p> <p>Champú al 2%</p>
Fluconazol	<p>- Candidiasis de la mucosa oral:</p> <p>Adultos: 50-150 mg, 1 dosis/día por 7 a 14 días.</p> <p>Niños mayores a 1 mes: 3 a 6 mg/kg, 1 dosis/día por 7 a 14 días.</p> <p>- Candidiasis esofágica:</p> <p>Adultos: 50-100 mg, 1 dosis/día por 14 a 30 días.</p> <p>Niños mayores a 1 mes: 3mg/kg, 1 dosis/día por 14 a 30 días</p>	<p>Tableta</p> <p>50 mg, 150 mg</p> <p>Cápsula</p> <p>150 mg, 200 mg, 300 mg</p> <p>Solución inyectable</p> <p>1. 50 mL x 2 mg/mL</p> <p>2. 100 mL x 2 mg/mL</p>
Miconazol	Vía tópica:	Crema 20 g x 2 %

	<p>Se aplica cada 12 a 24 horas, durante 2 a 4 semanas.</p> <p>Vía Oral:</p> <p>Se usa para tratamiento y profilaxis de candidiasis bucofaríngeas:</p> <p>125 mg cada 6 horas.</p> <p>Candidiasis digestivas:</p> <p>250 mg cada 6 horas.</p>	
Itraconazol	<p>Vía Oral:</p> <p>Candidiasis de la mucosa oral:</p> <p>Se administra 100 mg, 1 dosis por día durante 2 semanas.</p>	<p>Cápsula</p> <p>100 mg</p>
Metronidazol	<p>Infección por bacterias anaerobias:</p> <p>Adultos y niños mayores a 12 años:</p> <p>500 mg cada 8 horas, máximo 7 días.</p> <p>Bebés de 8 semanas hasta niños de 12 años: 20 a 30 mg/kg por día como dosis única o 7,5 mg/kg cada 8 horas por 7 días.</p> <p>Bebés menores a 8 semanas: 15 mg/kg por día como dosis única o 7,5 mg/kg cada 12 horas.</p> <p>- Prevención de infección postoperatoria por bacterias</p>	<p>Tabletas</p> <p>500 mg</p> <p>Cápsulas</p> <p>250 mg y 500 mg</p> <p>Suspensión oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 125 mg/5 mL ● 250 mg/5 mL <p>Solución inyectable</p> <p>250 mg</p>

	<p>anaerobias, especialmente Bacteroides y Streptococcus anaerobios. Adolescentes y niños mayores a 12 años: 500 mg preoperatoriamente o 1,5 g en una dosis antes, durante o después de la intervención quirúrgica.</p>	
--	---	--

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2019 Oct;51:72–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527419300190>
2. Mohr KI. History of Antibiotics Research. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology* [Internet]. 2016. p. 237–72. Available from: https://link.springer.com/10.1007/82_2016_499
3. Padilla Cuadra JI. Historia de los Antimicrobianos. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamérica*. 2019;2(2):1–7.
4. Lorenzo P, Velazquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 19th ed. Ed. Médica Panamericana; 2019.
5. Meléndez MTE. *Farmacología y terapéutica en odontología: fundamentos y guía práctica*. Buenos Aires: Médica Panamericana.; 2012.
6. Carroll K, Jawetz M, Melnick J, Adelberg E. *Microbiología Médica*. 27th ed. Mc graw hill interamericana; 2017.
7. Negroni M. *Microbiología Estomatológica. Fundamentos y Guía Práctica*. 3ra ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.; 2018.
8. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica*. 9na ed. Elsevier; 2021.
9. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. from salvarsan to cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*. 2012;25(2):67–77.
10. Marsh Philip, Martin Michael. *Marsh and Martin's Oral Microbiology*. 6ta ed. Churchill Livingstone; 2016.

11. Mora J, Ospina E, Rodriguez M, Vergara M. Prescripción consciente de antibióticos en odontología. Fondo Editorial – Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia, 2023; 2023.
12. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. Microbiología e Inmunología. 2015.
13. Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front Microbiol.* 2022 Apr 29;13:895537.
14. M. Patil S, Patel P. Bactericidal and Bacteriostatic Antibiotics [Internet]. *Infections and Sepsis Development*. IntechOpen; 2021. Available from: <https://www.intechopen.com/books/infections-and-sepsis-development/bactericidaland-bacteriostatic-antibiotics>
15. Whalen K. LIR. Farmacología. 7ma ed. Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
16. Eyler RF, Shvets K. Clinical pharmacology of antibiotics [Internet]. Vol. 14, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019. p. 1080–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6625637/>
17. Brenner G, Stevens C. Farmacología básica. 6ta ed. Elsevier; 2023.
18. Moreno AP, Gómez JF. Terapia antibiótica en odontología de práctica general. *Revista ADM* [Internet]. 2012;LXIX(4):168–75. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2012/od124e.pdf>
19. Rotger R, Martínez M. Fármacos Antimicrobianos. Mecanismos de Acción y Resistencia. 1ra ed. Editorial Dextra; 2016.
20. Ebimieowei E, Ibemologi A. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*. 2016;4(September 2017):90–101.
21. Curtis H. Biología en contexto social . 8va ed. Ed. Médica panamericana; 2022.
22. Tree JJ, Gerdes K, Tollervey D. Transcriptome-Wide Analysis of Protein–RNA and RNA–RNA Interactions in Pathogenic Bacteria. *Methods Enzymol.* 2018 Jan 1;612:467–88.
23. Katzung B. Farmacología Basica y Clinica. 15ª. McGraw-Hill; 2022.
24. Nepal G, Bhatta S. Self-medication with Antibiotics in WHO Southeast Asian Region: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 2018 Apr 5 [cited 2023 Jul 4];10(4):e2428. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29876150>
25. Samaranyake L. Essential Microbiology for Dentistry. 5th ed. Elsevier; 2013.
26. Méndez-mena R, Méndez-mendoza A, Torres-lópez JE. Antibioticoterapia en odontología: ¿Uso racional o indiscriminado? *Salud en tabasco*. 2013;19(2):62–5.
27. Kleva S, Elona K, Edit X, Anis T, Neada H, Suida K. Approach to the current rational use of antibiotics among the albanian dentist community. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022;14(2):106–13.

28. Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front Microbiol.* 2022 Apr 29;13:895537.
29. Suárez C, Gudíol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–29.
30. Jesús Flórez. *Farmacología Humana*. 6ta ed. 2014.
31. Lima LM, Silva BNM da, Barbosa G, Barreiro EJ. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem [Internet]*. 2020;208:112829. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>
32. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang y Dale Farmacología*. 9na ed. Elsevier;
33. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(1):44–52.
34. Brunton, Laurence; Hilal Dandan, Randa; Knollman B. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica Goodman & Gilman [Internet]*. Mc Graw Hill. 2019. 882–905 p. Available from: file:///C:/Users/HP/Downloads/Las_bases_farmacologicas_de_La_TeraPEUTi.pdf
35. Vidal Vademecum Spain. *Vademecum.es [Internet]*. 2022 [cited 2022 Apr 6]. Available from: <https://www.vademecum.es/>
36. Astocondor-Salazar L. Betalactamasas: la evolución del problema. *Revista Peruana de Investigación en Salud.* 2018;2(2):42–9.
37. Barcelona L, Marin M, Stamboulían D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas amoxicilina-sulbactam. *Medicina (B Aires).* 2008;68(1):65–74.
38. Buxeraud J, Faure S. Penicillins. *Actualites Pharmaceutiques.* 2020;59(598):23–5.
39. Suárez C, Gudíol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2009 Feb 1 [cited 2024 Jan 17];27(2):116–29. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28articulo-antibioticos-betalactamicos-S0213005X08000323>
40. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol [Internet]*. 2019;431(18):3472–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>
41. Acevedo Cepeda D, Chaparro Lozano D, Serrato Ladino KN, Rincón-Riveros A, Cepeda A, Lozano C, et al. Revisión sistemática New beta-lactamase inhibitors: current status and application in practice 42. *Hechos Microbiol [Internet]*. 2021;12(1):pp-pp. Available from: <http://www.udea.edu.co/hmRecepción:10/12//2020.Aceptación:12/02/2021>
42. Rodríguez Z, Tolón B, López M. Antibióticos cefalosporánicos: Actualidades y perspectivas. *Cenic [Internet]*. 2012;44(1). Available from: <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/antibioticos-cefalosporanicosactualidades-y-perspectivas>
43. Luis F, Moncayo G. *Guía de Medicamentos Esenciales en el PNA - Grupo Antimicrobianos*. 2017.
44. Evans MRB. *Contemporary Dental Pharmacology*. Contemporary Dental Pharmacology. 2019.

45. Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. [Quinolones. Nowadays perspectives and mechanisms of resistance]. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2015;32(5):499–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633105>
46. Prats G, Pumarola T, Mirelies B. *Microbiología y Parasitología Médicas*. 2nd ed. Editorial Medica Panamericana S.A.; 2022.
47. Agut H. Antivirales (a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis). *EMC - Tratado de Medicina* [Internet]. 2022 May;26(2):1–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541022464531>
48. Romero HR, Rojas PN, Parte-Pérez MA de la, Blanco YV, Barrios HR, Varga CG. Agentes Antivirales. *BOLETÍN VENEZOLANO DE INFECTOLOGÍA*. 2016;27(2):64–78.
49. Raquel Brenes Núñez. Manejo De Pacientes Con Herpes Zoster. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXIII*. 2016;(619):255–60.
50. Sádaba B, García-Quetglas E, Azanza JR. Relación entre estructura y función en los azoles. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 2004;17(1):71–8.
51. Nocua-Báez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortés JA. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Revista chilena de infectología*. 2020;37(3):219–30.
52. López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Arias-León JJ, Zavala-Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Revista Biomédica*. 2016;27(3):127–36.
53. Rodriguez E. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009;33(3):67–79.
54. Lindhe. *Implantología y Periodoncia Lindhe*.
55. Stawarz-Janeczek M, Kryczyk-Poprawa A, Muszyńska B, Opoka W, Pytko-Polończyk J. Disinfectants Used in Stomatology and SARS-CoV-2 Infection. *Eur J Dent*. 2021;15(2):388–400.
56. Rodriguez, Héctor; Vance C. *Vademecum Farmacéutico del Ecuador 2015*. Quito, Ecuador: Empresa Pública Yachay; 2015. 516 p.
57. Sawada K, Fujioka-Kobayashi M, Kobayashi E, Schaller B, Miron RJ. Effects of Antiseptic Solutions Commonly Used in Dentistry on Bone Viability, Bone Morphology, and Release of Growth Factors. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2016;74(2):247–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2015.09.029>
58. Li D, Yang L. Re: Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2022;60(3):368. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2021.08.012>
59. Benegiamo M, Sammarro A, Rella E, D'Addona A, Garcia-Godoy F. Using antiseptic mouthrinses to reduce sars-cov2 oral viral load. *Electronic Journal of General Medicine*. 2021;18(1):1–2.
60. Goswami M, Chhabra N, Kumar G, Verma M, Chhabra A. Sodium hypochlorite dental accidents. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34(1):66–9.
61. Canalda C, Brau E. *Endodoncia. Técnicas Clínicas y Bases Biológicas*. 2014. 220 p.

