

**ANÁLISIS DE LA CLARITROMICINA
EN TEJIDOS PULPO-PERIAPICALES**

TESIS DOCTORAL

Presentada por el licenciado:

D. Pablo Fos Galve

Directores:

**Prof. Dr. D. Leopoldo Forner Navarro
Prof. Dr. D. Arturo Anadón Navarro**


Valencia, 2005

Pablo.

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA



UNIVERSITAT  VALÈNCIA

Departament d'Estomatologia

*UNITAT DOCENT DE PATOLOGIA I
TERAPÈUTICA DENTÀRIES*



VNIVERSITAT · DE VALÈNCIA
Departament d'Estomatologia



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

Prof. Dr. Leopoldo Forner Navarro, Profesor Titular de Universidad del Departamento de Estomatología de la Universitat de Valencia y Prof. Dr. Arturo Anadón Navarro, Catedrático de Universidad del Departamento de Toxicología y Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid

Certifican que: D. Pablo Fos Galve, Licenciado en Odontología, ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada: **“Análisis de la claritromicina en tejidos pulpo-periapicales”** y que reúne las condiciones necesaria para su presentación y defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Valencia a veinticuatro de mayo de dos mil cinco.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. Forner Navarro'.

Prof. Dr. Leopoldo Forner Navarro

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Anadón Navarro'.

Prof. Dr. Arturo Anadón Navarro

A mis padres.

A mi mujer, Lydia.

Deseo expresar mi agradecimiento:

A los profesores Dr. D. Leopoldo Forner Navarro y Dr. D. Arturo Anadón Navarro por la Dirección de esta Memoria y por las enseñanzas y apoyo recibido a lo largo de este periodo de mi formación, que han conducido a la realización de esta Tesis Doctoral.

Al prof. Dr. D. Daniel Fos Galve, mi hermano, Catedrático de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra, por sus constantes consejos y ánimos y por haberme dedicado con paciencia horas de su tiempo.

Al prof. Dr. D. José V. Bagán Sebastián, Jefe del Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia, por todas las facilidades dadas y el interés demostrado en este trabajo.

A los Dres. D. Vicente Soria, Dña. M^a Carmen Llena, Dña. Carmen Dios, Dña. Regina Galarza, D. Francisco Rubio, de los que tanto he aprendido en lo profesional y en lo humano, y como imagen de todos los que, de alguna manera y sin querer obviar a nadie, me han alentado en todo este tiempo

Esta Tesis Doctoral está especialmente dedicada a mi familia: a mi madre, mis hermanos y sobrinos, y a los que ya no están: mi padre y mi hermano Javier que tanto influyeron en mi formación en todos los sentidos.

Y, por último, agradezco a mi mujer, Lydia, su amor y su infinita paciencia y comprensión conmigo por los ratos que esta tesis nos ha privado de compartir.

Valencia, mayo de 2005.

Índice.

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1.- Descripción del complejo dentino-pulpar.....	1
1.1.1.- Anatomía.....	1
1.1.2.- Embriología.....	3
1.1.3.- Histología.....	7
1.1.4.- Fisiología.....	17
1.2.- Reacciones defensivas del complejo dentino-pulpar.....	18
1.2.1.- Dentina de tractos muertos.....	18
1.2.2.- Neoformación de dentina.....	19
1.2.3.- Calcificaciones pulpaes.....	19
1.2.4.- Envejecimiento pulpar.....	20
1.3.- Patología pulpar.....	22
1.3.1.- Etiología.....	24
1.3.2.- Clasificación de la patología pulpar.....	27
1.3.3.- Clasificación de la patología periapical.....	31
1.4.- Terapéutica pulpar.....	34
1.4.1.- Protección pulpar.....	34
1.4.2.- Tratamiento de conductos.....	35
1.4.3.- Tratamiento farmacológico.....	41
1.4.3.1.- Epidemiología de las infecciones orofaciales.....	41
1.4.3.2.- Microbiología de las infecciones bucofaciales.....	42
1.4.3.3.- AINE.....	57
1.4.3.4.- Hidróxido de calcio.....	60
1.4.3.5.- Antibioterapia.....	63
2. <u>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u>	74
3. <u>OBJETIVOS</u>	90

4. MATERIAL Y MÉTODO.	92
4.1.- Muestra	92
4.1.1.- Tamaño	92
4.1.2.- Selección:	93
- criterios de inclusión	93
- criterios de exclusión	93
4.1.3.- Características de los sujetos y normas del estudio	97
4.2.- Tratamiento antibiótico	100
4.2.1.- Antibióticos macrólidos: claritromicina	100
4.2.2.- Estructura química	101
4.2.3.- Modo de acción	103
4.2.4.- Actividad antimicrobiana	104
4.2.5.- Resistencia	106
4.2.6.- Farmacocinética	107
-Absorción.	
-Distribución.	
-Eliminación: metabolismo y excreción.	
4.2.7.- Toxicidad e interacciones farmacológicas	109
4.3.- Recogida y tratamiento de las muestras	111
4.4.- Tratamiento analítico de claritromicina	116
4.4.1.- Técnicas de análisis	124
4.4.1.1. Cromatografía líquida de alta resolución	124
4.4.1.2. Espectrometría de masas	125
4.4.2.- Procedimientos de extracción y condiciones cromatográficas	129
4.5.- Análisis de datos	130
5. RESULTADOS.	137
6. DISCUSIÓN.	157
7. CONCLUSIONES.	167
8. BIBLIOGRAFÍA.	169
9. ANEXOS.	214

Introducción

1.1.- DESCRIPCIÓN DEL COMPLEJO DENTINO-PULPAR.

Tradicionalmente, la estructura tisular de los dientes se ha organizado en 4 partes, tres de ellas mineralizadas; el cemento, que recubre externamente la raíz del diente; el esmalte, que protege, a su vez, a la corona dentaria; y la dentina, tejido que se dispone en el interior del diente; existe, además, una porción no calcificada, la pulpa, envuelta por la dentina excepto en aquellas zonas por las que penetran los paquetes vasculo-nerviosos del diente. Pero, hay que resaltar que la dentina y la pulpa son, en realidad, un mismo tejido, que podríamos nombrar complejo dentinopulpar, en aras a poner las denominaciones tradicionales y ampliamente difundidas, similar al hueso, con la diferencia que en el caso del diente las células no están rodeadas de tejido mineralizado sino que se colocan en la periferia de éste [Gómez de Ferraris y Campos, 2002; Carlson, 2000; Pashley y Walton, 1994].

1.1.1.- Anatomía.

El complejo dentino-pulpar, macroscópicamente, constituye la mayor parte de la estructura radicular del diente y parte de la coronal; se trata de un tejido calcificado y elástico en cuyo interior se organiza la porción no mineralizada y celular, que contiene también los vasos y nervios. Una característica muy importante de la disposición de las diferentes porciones de este tejido, y de gran relevancia clínica, consiste en que la porción no mineralizada se encuentra prácticamente encajada en el interior de la zona calcificada, quedando sólo una estrecha vía de comunicación con los tejidos circundantes (periapicales) a través del orificio apical, único en cada raíz del diente (en la mayor parte de los casos) y a través de pequeños orificios accesorios que se ubican mayoritariamente en el ápice radicular pero también en otras regiones de la raíz. La cámara pulpar en los premolares y molares puede dividirse, al igual que su contenido pulpar, en una porción coronaria y una porción radicular. En la zona coronaria la cámara posee un piso y un techo, donde encontramos los cuernos pulpares, que son prolongaciones camerales que se

dirigen hacia las cúspides. Del piso de la cámara pulpar salen dos o tres conductos que penetran en las raíces y terminan en uno o varios orificios en el vértice distal de la raíz. Dichos conductos se extienden, por tanto, desde la región cervical hasta el foramen apical o ápice radicular. Se denomina pulpa radicular a la porción tisular que ocupa los conductos. En el foramen apical la pulpa radicular se conecta directamente con el tejido periapical del ligamento periodontal como ya queda dicho. En los elementos unirradiculares la pulpa coronaria se continúa sin límites topográficos con la pulpa radicular, pues carece de piso, pero sí posee cuernos en número de uno o tres según se trate de caninos o incisivos [Brand e Isselhard, 1999; Woefel y Scheid, 1998].

Durante el desarrollo de la raíz, la vaina epitelial de Hertwig es la que determina el número de raíces y por ende, de los conductos. Generalmente, el resultado es un conducto principal situado en el centro de la raíz que se abre en un agujero único central o ligeramente desviado en sentido distal. Sin embargo, pueden formarse conductos laterales o accesorios como también terminar a manera de un delta apical cuya complejidad varía de un diente a otro. En el caso de existir conductos laterales, el tejido pulpar suele establecer conexiones con el tejido periodontal. Los conductos accesorios, si bien pueden encontrarse a cualquier nivel radicular, son más frecuentes en el tercio apical. Estas variaciones morfológicas son de gran importancia en la terapéutica endodóntica, por la dificultad que supone para la eliminación de la pulpa enferma y la posterior instrumentación y sellado de los conductos [Trowbridge y Kim, 1999].

El tamaño de la cavidad pulpar disminuye con la edad por el depósito continuo de dentina secundaria y también por la aposición localizada y deformante de la dentina terciaria que se produce como respuesta ante distintos tipos de noxas. El tejido pulpar y dentinario conforman estructural, embriológica y funcionalmente una verdadera unidad biológica [Avery, 1993].

1.1.2.- Embriología.

A partir de la 6ª semana del desarrollo embrionario comienza la odontogénesis en la zona correspondiente a los futuros maxilares. Ya durante la 3ª-4ª semana, durante la fase de disco bilaminar, a nivel del ectodermo aparece un engrosamiento que constituye la placa neural, que se invagina para formar el surco neural, cuyos extremos se elevan, plegándose hasta contactar y cerrar, formando el tubo neural. A partir de este pliegue o cresta neural, se originan unas células que emigran hacia una capa intermedia del disco bilaminar (mesodermo intraembrionario). Estas células constituyen el ectomesénquima que, entre otras localizaciones, emigran a las regiones de la cara y cuello, originando, entre otros elementos, la dentina, la pulpa, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso [Davis, 1988; Ten Cate, 1998]. Una vez constituida la cavidad bucal primitiva, durante la 6ª-7ª semana, a partir del ectodermo que tapiza los procesos maxilares, en el área que corresponderá a las futuras crestas alveolares, tanto maxilar como mandibular, se forma un engrosamiento continuo a lo largo, en forma de U, constituyendo la banda epitelial primaria. Al mismo tiempo se origina en el ectomesénquima subyacente, una condensación de células, que inducen a la proliferación del epitelio, formándose 10 láminas que lo invaden en profundidad y constituyen las láminas dentales, responsables de la formación de los 10 dientes deciduos de cada arcada. De esta lámina también se originan los 32 gérmenes de la dentición permanente alrededor del quinto mes de gestación. A partir de este momento se establece una continua inducción recíproca epitelio-mesenquimatosa, que permitirá el desarrollo de las estructuras que se formarán a partir del epitelio ectodérmico (esmalte) y del ectomesénquima (dentina, pulpa, cemento, ligamento periodontal y hueso) [Johnston y Sulik, 1993; Ten Cate, 1998].

Según avanzan y proliferan las células del epitelio de la lámina dental, se origina un engrosamiento del extremo más profundo constituyendo el primordio, botón o brote dentario, al mismo tiempo que el ectomesénquima que rodea a esta estructura se condensa formando el saco o folículo dentario.

Los primordios dentales se agrandan debido a la continua proliferación de las células, permitiendo una invaginación del ectomesénquima que constituye la papila dental, futura pulpa del diente, dando al germen dentario en desarrollo una morfología de casco o caperuza (estadio de casquete), en el que se observa un epitelio periférico externo constituido por células cúbicas que rodean a unas células epiteliales poligonales en el interior. Al crecer el germen dentario se hace más profunda la invaginación de la papila dental observada en el estadio de casquete, condicionando un cambio en su morfología, que adquiere forma de campana, con unas características morfológicas que corresponderán a las de la corona del diente específico en formación. En esta fase o estadio de campana, que se desarrolla sobre las catorce a dieciocho semanas de vida intrauterina, se establecen los procesos de histo y morfodiferenciación de todos los elementos estructurales [Abramovich, 1999].

En el epitelio periférico se pueden distinguir dos áreas, una en relación con la papila dental, que es el epitelio interno del esmalte y otra en relación con el saco o folículo dentario que es el epitelio externo del esmalte. El epitelio interno del órgano del esmalte se encuentra separado de la capa de células mesenquimatosas indiferenciadas más periféricas de la papila dental por una membrana basal dental, constituida por una lámina compuesta por colágeno de tipo IV y una matriz extracelular, correspondiendo a una zona acelular. Esta relación epitelio-mesenquimatosa está establecida por las moléculas de unión entre ambos elementos, las de adhesión celular y al sustrato [Trowbridge y Kim, 1999].

Las células mesenquimatosas de la papila dental emiten unas prolongaciones largas y delgadas que atraviesan la zona acelular y contactan con las del epitelio interno del esmalte, quedando entre ambos tipos celulares una membrana basal con una red de escasas y finas fibrillas aperiódicas. A partir de este momento se establece un proceso de inducción recíproca muy evidente, en el que la maduración celular se inicia y es más rápida en la capa del epitelio interno del esmalte o de preameloblastos que en la de los preodontoblastos, diferenciándose en primer lugar los ameloblastos de los odontoblastos.

Pese a este inicio de preferencia de la maduración en las células formadoras del esmalte, éstas no inician la formación hasta que no se ha formado la primera capa de matriz orgánica extracelular de la predentina inicial que, una vez mineralizada, constituye la dentina. Según se forma este tejido, las prolongaciones de los odontoblastos o prolongaciones de Tomes quedan englobadas en el interior de unos espacios que serán los futuros túbulos dentinarios [Raj y Sharawy, 1993].

Una vez constituida la primera capa de dentina, los ameloblastos formarán la primera capa de esmalte, delimitando en el polo apical o secretor de la célula una prolongación o proceso de Tomes. Tanto los procesos de los ameloblastos como las prolongaciones de los odontoblastos se extienden en la dentina y en el esmalte en formación, respectivamente. Este inicio de la diferenciación y maduración de los tejidos dentarios comienza en los vértices cuspídeos y bordes incisales de los futuros dientes [Avery, 1993].

Entre el epitelio externo e interno del órgano del esmalte, quedan unas células de forma estrellada debido al incremento de la sustancia intercelular, adquiriendo las características morfológicas de los tejidos mesenquimatosos y que se conoce como retículo estrellado. Las funciones de estas células no están claras aunque se considera que mantienen el espacio que ocupará el esmalte en crecimiento, y facilitan el paso de sustancias desde el epitelio externo al interno [Abramovich, 1999]. En relación con el retículo estrellado y con el epitelio interno del esmalte existe una capa de células, el estrato intermedio, que participa indirectamente en la amelogénesis. Los extremos más apicales del epitelio externo e interno del esmalte están en íntimo contacto, no existiendo células del retículo estrellado entre ellos, constituyendo el asa cervical. Todos estos elementos estructurales de la fase de campana constituyen el órgano del esmalte [Sharawy y Yceger, 1993; Skobe y cols., 1995; Thesleff y Åberg, 1997]. El asa cervical en su crecimiento y desarrollo posterior forma la vaina epitelial radicular de Hertwig.

parte e hueras de entido
q: cavidad en el extremo
apical del dte. canal
cavidad del pabellón de la
hampa de Tolopio

Al mismo tiempo que crece la vaina epitelial radicular, a partir de las células mesenquimatosas indiferenciadas del saco dentario se diferencian los osteoblastos que producen un tejido osteoide que, una vez mineralizado, formará el hueso del proceso alveolar, en el que se produce una remodelación continua por procesos de aposición y reabsorción, debidos al crecimiento y cambio de posición del germen dentario [Brand e Isselhard, 1999].

Cuando la vaina epitelial radicular de Hertwig ha alcanzado su longitud máxima, se dobla hacia dentro circunferencialmente, constituyendo el diafragma epitelial, estructura que establece la longitud del diente y delimita el foramen apical. En este momento debemos hablar de pulpa dental en lugar de papila dental. Durante la formación y desarrollo de la vaina epitelial de Hertwig se pueden producir pequeñas interrupciones, que originan conductos laterales o accesorios. En los casos de dientes multirradiculares, la vaina epitelial radicular de Hertwig forma unas invaginaciones que dividirán el infundíbulo radicular en dos, tres o más raíces [Gomez de Ferraris y Campos, 2002].

Los tejidos periapicales del diente se desarrollan a partir del ectomesénquima que constituye el folículo o saco dental y que rodea al germen del diente en desarrollo. La dentina radicular se forma progresivamente en sentido coronoapical, con la peculiaridad que se deposita sobre la vaina epitelial radicular de Hertwig en lugar de la capa de ameloblastos, quedando posteriormente recubierta por cemento. A partir de las células mesenquimatosas indiferenciadas existentes en el saco dentario, se diferencian fibroblastos y cementoblastos que penetrarán en los huecos que existen entre los fragmentos de la vaina epitelial, formando la sustancia fundamental del precemento o cementoide. Al mismo tiempo se producen fibras colágenas de tipo I que quedan incluidas en el precemento que, al ser mineralizado, anclan dichas fibras, constituyendo los llamados haces de fibras cementosas [Armitage, 1993].

La formación de los dos tercios superiores de la raíz se realiza de una forma lenta, lo que permite a los cementoblastos su retirada, formándose un cemento acelular.

Debido a que la formación del último tercio es más rápida y está condicionada por la erupción del diente, los cementoblastos quedan englobados en la matriz que forman (cementocitos), constituyendo un cemento celular. El depósito de cemento por aposición se realiza durante toda la vida, por lo que su espesor aumenta con el transcurso de los años [Gómez de Ferraris y Campos, 1999].

Los fragmentos de epitelio de la vaina epitelial radicular de Hertwig que no degeneran, constituyen unos cordones o islotes celulares llamados restos epiteliales de Malassez. Estos restos irán desapareciendo progresivamente con la edad del individuo, aunque ante un proceso inflamatorio local pueden proliferar y originar quistes radiculares [Kramer y cols., 1992]. A partir de las células del ectomesénquima del saco o folículo dental se diferencian los osteoblastos que formarán el tejido óseo del alveolo. Este hueso está en continua aposición y reabsorción, debido a las modificaciones que adopta el germen dentario en su desarrollo y crecimiento. Asimismo a partir de las células mesenquimatosas del saco o folículo dental empieza a diferenciarse un tejido conectivo muy rico en fibras colágenas y escaso en células y vasos sanguíneos. Las fibras forman un tejido conectivo denso y se disponen irregularmente constituyendo la membrana periodóntica, en la que observamos unos grupos de fibras ancladas en el hueso (fibras de Sharpey), otras en el cemento (fibras cementosas) y unas intermedias (plexo intermedio). Cuando en un estadio maduro de la formación, las fibras se organizan en haces, reciben el nombre de ligamento periodontal [Gómez de Ferraris y Campos, 1999; Melcher y McCulloth, 1993].

1.1.3.- Histología.

Los elementos estructurales de la pulpa son similares a aquellos que se encuentran en tejidos conectivos fibrosos laxos en cualquier otra parte del cuerpo. Estos elementos son células, fibras y una sustancia fundamental. Debido a que la pulpa se encuentra en un ambiente único, rodeada de un tejido duro, su organización estructural y su conducta fisiopatológica son diferentes a la de otros tejidos conectivos.

2do
partido

Desde el punto de vista estructural la pulpa dental es un tejido conectivo de la variedad laxa, ricamente vascularizado e innervado. En su periferia, en la unión pulpa-predentina, se ubican los odontoblastos que son células especializadas que se encargan de sintetizar los distintos tipos de dentina.

Estas características biológicas sumadas al hecho de que la pulpa se encuentra totalmente rodeada por dentina mineralizada, convierten a este tejido en único en su grupo.

Los elementos estructurales de la pulpa son similares a aquellos que se encuentran en tejidos conectivos fibrosos laxos en cualquier otra parte del cuerpo. Estos elementos son células, fibras y una sustancia fundamental. Debido a que la pulpa se encuentra en un ambiente único, rodeada de un tejido duro, su organización estructural y su conducta fisiopatológica son diferentes a la de otros tejidos conectivos [Gronthos y cols., 2000].

El examen histológico de una pulpa madura desde su periferia en la predentina (dentina sin mineralizar) hacia el centro de la pulpa muestra unas zonas bien determinadas; la zona o capa odontoblástica, constituida por los odontoblastos dispuestos en empalizada con las prolongaciones citoplasmáticas en la dentina mineralizada. Bajo los odontoblastos se encuentran las denominadas células subodontoblásticas de Höhl, que proceden de la última división micótica que da origen a los odontoblastos y que se encargarían de mantener la integridad de la capa odontoblástica. Abramovich (1999) denomina "zona eúrnea" a la capa odontoblástica y los componentes fibrilares de Von Korff, que intervienen en la formación de la matriz dentinaria. Una zona basal u oligocelular de Weil donde se identifican el plexo nervioso de Raschkow, el plexo capilar subodontoblástico y los denominados fibroblastos subodontoblásticos, que están en contacto con los odontoblastos y las células de Höhl por medio de uniones comunicantes tipo gap. Asimismo a este nivel se encuentran las células dendríticas de la pulpa. Una zona rica en células caracterizada por su alta densidad celular donde se destacan las células ectomesenquimáticas o célula madre de la pulpa y los fibroblastos que originan las fibras de Von Korff.

Esta zona rica en células es especialmente prominente en dientes adultos los cuales poseen un menor número de células en su parte central y la zona central de la pulpa que está formada por el tejido conectivo laxo característico de la pulpa, con sus distintos tipos celulares, escasas fibras inmersas en la matriz extracelular amorfa y abundantes vasos y nervios. La población celular está representada esencialmente por fibroblastos, células ectomesenquimáticas y macrófagos de localización perivascular. Existen, asimismo, células dendríticas de la pulpa. Proporcionalmente tiene menos cantidad de células por unidad de superficie que la zona rica en células. Dependiendo de la edad de la pulpa, de la actividad de formación dentinaria, de su localización y de las diferentes especies, estas zonas pueden variar en cuanto a su prominencia y elementos que la constituyen [Walton y Torabinejad, 1991; Rodríguez-Ponce y cols., 1995; Abramovich, 1999].

La pulpa está formada por un 75% de agua y por un 25% de materia orgánica constituida por células y matriz extracelular representada por fibras y sustancia fundamental.

Los odontoblastos son las células específicas o típicas del tejido pulpar situadas en su periferia y adyacente a la dentina [Sasaki y Garant, 1996]. Conforman por su disposición en empalizada la capa odontoblástica. Los odontoblastos pertenecen tanto a la pulpa como a la dentina porque si bien su cuerpo se localiza en la periferia pulpar sus prolongaciones se alojan en los túbulos de la dentina con una extensión promedio que puede oscilar entre 0,2 a 0,7 mm pudiendo alcanzar la conexión amelodentinaria. Estas variaciones han sido asociadas con el estado de maduración del diente. Se ha sugerido que el proceso odontoblástico ocupa toda la longitud de los túbulos sólo en las primeras fases del desarrollo, mientras que en un diente adulto las prolongaciones pueden presentar distintas longitudes. Aunque, como queda dicho, pueden alcanzar en casos excepcionales la dentina periférica, las prolongaciones ocupan en general sólo el tercio interno de la dentina de manera que la extensión del proceso dentro de los túbulos dentinarios es aún motivo de controversia. Se ha demostrado en este sentido que no todos los túbulos poseen prolongaciones o que éstas sólo lo ocupan parcialmente.

El odontoblasto maduro es pues, una célula altamente diferenciada que ha perdido la capacidad de dividirse. Los nuevos odontoblastos que se originan en los procesos reparativos de la dentina lo hacen a expensas de las células ectomesenquimáticas o incluso de fibroblastos pulpares. La fibronectina juega un importante papel mediador en la diferenciación de las células ectomesenquimales en odontoblastos.

Los fibroblastos son las células principales y más abundantes del tejido conectivo pulpar especialmente en la corona, donde forman la capa denominada rica en células. Los fibroblastos secretan los precursores de las fibras: colágenas, reticulares y elásticas y las sustancia fundamental de la pulpa. Asimismo sintetizan fibronectina, una glicoproteína extracelular, que actúa como mediador de adhesión celular, uniendo las células entre sí y a éstas a los componentes de la matriz. Además se ha sugerido que la unión de la fibronectina con el colágeno tipo III constituiría el sustrato químico de las fibras reticulares de la pulpa. Es decir que el aspecto alargado, fusiforme o estrellado que presentan los fibroblastos, depende del tipo de matriz extracelular en la que se encuentren inmersos. Por lo general, se ubican entre las fibras colágenas, las cuales se orientan en las distintas direcciones del espacio. Los fibroblatos tienen por función formar, mantener y regular el recambio de la matriz extracelular fibrilar y amorfa. Son células multifuncionales pues tienen también la capacidad de degradar el colágeno, como respuesta ante distintos estímulos fisiológicos del medio interno.

Las células ectomesenquimáticas o células madre de la pulpa dental se denominan también mesenquimáticas indiferenciadas y constituyen la población de reserva pulpar por su capacidad de diferenciarse en nuevos odontoblastos productores de dentina o fibroblastos productores de matriz pulpar según el estímulo que actúe sobre ellas. Esta capacidad de diferenciación ha sido demostrada in vivo e in vitro. El factor de crecimiento endotelio-vascular (VEGF) es un poderoso estimulante de la proliferación y diferenciación de las células de la pulpa. El número de células mesenquimáticas disminuye con la edad, lo cual trae aparejado una reducción

en la capacidad de autodefensa de la pulpa. Generalmente se ubican en la región subodontoblástica o en la proximidad de los capilares sanguíneos, por lo que suelen denominarse células perivasculares o pericitos [Carlile y cols., 2000]. Las células mesenquimáticas indiferenciadas del periápice son las que pueden dar lugar a distintas líneas celulares como fibroblastos, osteoblastos, cementoblastos y ocasionalmente odontoblastos como respuesta biológica ante determinadas situaciones clínicas. Este tejido especializado periapical se diferencia del conectivo periodontal por su gran capacidad reaccional [Linde, 1985; Blanco, 1988; Ten Cate, 1998; Goracci y cols., 1999; Martínez y cols., 2000; Gómez de Ferraris y Campos, 2002].

Entre las células de defensa de una pulpa normal podemos encontrar a los macrófagos cuya forma cambia según se encuentren fijos (histiocitos) o libres en el tejido conectivo. Por su capacidad de fagocitosis y por participar en el mecanismo de defensa, pertenecen al sistema fagocítico mononuclear y como todas las células de este sistema, tienen su origen en los monocitos. En los procesos inflamatorios los histiocitos se transforman en macrófagos libres, incrementan su tamaño y adquieren mayor capacidad de movimiento y de fagocitosis. Su función consiste en digerir microorganismos, remover bacterias y eliminar células muertas. Además de su actividad fagocítica, están en relación con la función inmunológica al fagocitar partículas extrañas y presentarlas a los linfocitos. También elaboran enzimas del tipo de las hidrolasas ácidas, que facilitan su migración dentro del tejido conectivo. A nivel del tejido pulpar el macrófago estimulado juega un papel clave en la respuesta inflamatoria e inmune durante la pulpitis [Runguechvttivittaya y cols., 1998].

Las células dendríticas son células que resultan difíciles de discriminar de los macrófagos y que han sido descritas recientemente en la pulpa por Jontell y cols. (1998). Estas células se distribuyen en la pulpa configurando un retículo si bien existen dos áreas en las que se acumulan preferentemente: la región perivascular en la zona interna de la pulpa y la región paraodontoblástica en la zona más externa de la misma. En esta región bajo la capa odontoblástica algunas de estas células dendríticas extienden sus

prolongaciones dentro de los túbulos dentinarios posiblemente para detectar una mayor concentración de sustancias antigénicas. La función de las células dendríticas de la pulpa consiste en participar en el proceso de iniciación de la respuesta inmunológica primaria. Las células capturan los antígenos, los procesan y luego migran hacia los ganglios linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos. Una vez allí las células maduran transformándose en potentes células presentadoras de antígenos que posteriormente exponen a las células linfoides tipo T [Jontell y cols., 1998].

Al examinar los componentes de la pulpa normal humana, se pueden identificar otros tipos celulares como linfocitos, células plasmáticas y en ocasiones eosinófilos y mastocitos. La existencia de estas células es muy evidente en los procesos inflamatorios.

Mediante citometría de flujo [Mangkornkarn y cols., 1991] se ha demostrado que la pulpa sana solamente posee linfocitos tipo T; los linfocitos B normalmente están ausentes. Los linfocitos T participan en la respuesta inmunológica inicial; estas células se activarían mediante mecanismos inmunológicos ante la presencia de antígenos provenientes de una caries y liberarían linfoquinas que provocarían vasodilatación pulpar. Se ha sugerido que este mecanismo permitiría la migración de linfocitos B desde la circulación sanguínea hasta el tejido pulpar. La interacción entre ambos tipos de linfocitos facilitaría la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas. Estas últimas elaboran los anticuerpos específicos frente a los antígenos que han suscitado la respuesta inflamatoria.

Los mastocitos identificados en la pulpa humana son de tamaño y número variable y generalmente de distribución perivascular; intervienen especialmente en los diferentes procesos inflamatorios de tejido pulpar, por la liberación de histamina que es una de las sustancias activas que sintetizan. Este compuesto aumenta la permeabilidad de los capilares y vénulas, lo que produce edema.

Los efectos de la histamina son contrarrestados por la actividad de la histaminasa producida por los eosinófilos. Aún hoy se discute el verdadero papel que desempeñan estas células en la pulpa.

Los principales componentes extracelulares de la pulpa dental son las fibras y la sustancia fundamental de igual manera que se encuentran en los tejidos conectivos de cualquier otra parte del cuerpo humano.

Las fibras de colágeno están constituidas por colágeno tipo I que representa el 60% del colágeno pulpar. La distribución y proporción de las fibras colágenas difiere según la región. Son escasas y dispuestas en forma irregular en la pulpa coronaria. En la zona radicular adquieren una disposición paralela y están en una mayor concentración. La matriz extracelular pulpar difiere de la matriz dentinaria porque contiene cantidades significativas de colágeno tipos III, VI y fibronectina. Se ha identificado además colágenos tipo IV y V en la matriz de la pulpa. El colágeno tipo IV está formando parte de la membrana basal de los vasos sanguíneos y la variedad V refuerza las paredes vasculares [Yoshida y cols., 1996; Wang y cols., 2000].

Las fibras reticulares están formadas por delgadas fibrillas de colágeno tipo III asociadas a fibronectina. Estas fibras se disponen al azar en el tejido pulpar excepto a nivel de la región odontoblástica donde se insinúan entre las células y constituyen el plexo de Von Korff. En este plexo las fibras reticulares son más gruesas y adoptan el aspecto de fibras en sacacorchos. Actualmente, se considera a estas fibras en espiral de la región pre-dentinaria compuestas por colágeno tipo VI, variedad del colágeno que tiene funciones de sostén.

Las fibras elásticas en el tejido pulpar son muy escasas y están localizadas exclusivamente en las delgadas paredes de los vasos sanguíneos aferentes siendo su principal componente la elastina. Asimismo se ha identificado la presencia de fibrillas onduladas de oxitalán en la pulpa dental en desarrollo; se las considera como fibras elásticas inmaduras y de función aún no conocida [Shuttleworth y cols., 1992].

La sustancia fundamental o matriz extracelular amorfa está constituida, principalmente, por proteoglicanos y agua. Los proteoglicanos están formados por un núcleo proteico y cadenas laterales de glicosaminoglicanos (GAG). En la sustancia fundamental del tejido pulpar de dientes recién erupcionados el GAG predominante es el dermatán sulfato. En cambio, en pulpas maduras el ácido hialurónico es el componente esencial y en menor proporción se encuentra el dermatán y el condroitín sulfato. El factor de crecimiento TGF- β estimula la síntesis de GAG sulfatados en las células de la pulpa dental [Nishikawa y cols., 2000].

El ácido hialurónico o hialuronan le confiere viscosidad y cohesión, por lo que el conectivo es gelatinoso. Esta propiedad, más el refuerzo fibrilar, es lo que permite extirpar la pulpa sin que se rompa durante los tratamientos endodónticos. Además este proteoglicano es el encargado de mantener la fluidez, la permeabilidad de la sustancia fundamental y de regular el transporte de metabolitos e impedir la difusión de microorganismos [Linde, 1985].

La sustancia fundamental se comporta como un verdadero medio interno, a través del cual las células reciben los nutrientes provenientes de la sangre arterial; igualmente los productos de desecho son eliminados en él para ser transportados hasta la circulación eferente. Con la edad disminuye la actividad funcional de la sustancia fundamental amorfa [Hillmann y Geurtsen, 1997].

Respecto a la vascularización del complejo dentino-pulpar, los vasos sanguíneos penetran en la pulpa acompañados de fibras nerviosas sensitivas y autónomas y salen de ella a través del conducto o foramen apical. Debido al reducido tamaño de la pulpa, los vasos sanguíneos son de pequeño calibre. Los vasos penetrantes o arteriolas son los de mayor tamaño, tienen aproximadamente 150 μm de diámetro; realizan un recorrido casi rectilíneo hasta llegar a la región de la pulpa central y en su trayecto emiten pequeñas ramas colaterales. La pulpa frente a una agresión responde de forma bifásica, es decir hay una vasoconstricción inicial seguida de una vasodilatación y se aumenta la permeabilidad vascular [Lyroudia y cols., 1993; Ueki y cols., 1995].

Factor crecimiento
- ácido hialurónico VEGF
- TGF- β (Factor- β)

Esta permeabilidad está mediada por neuropéptidos liberados por las fibras aferentes lo que provoca un proceso inflamatorio con edema, calor, pérdida de la función y dolor.

La red capilar es muy extensa y se localiza en la zona basal u oligocelular de Weil, su función consiste en nutrir a los odontoblastos formando el plexo capilar subodontoblástico. Estos capilares tienen un diámetro de 7 a 10 μm . A través de ellos la sangre llega a las vénulas, las cuales van confluyendo hasta constituir las venas centrales. De este modo, se completa la circulación eferente que abandona el tejido pulpar a través del agujero apical en forma de venas de diámetro pequeño con una capa muscular muy delgada y discontinua. El número de fibras nerviosas que rodean las estructuras arteriales es muy superior al que rodea a las estructuras venosas [Matthews y Andrew, 1995; Rodríguez-Ponce y cols., 1995; Walton y Torabinejad, 1991].

La circulación sanguínea de la pulpa es de tipo terminal, ya que entre los vasos aferentes y los eferentes, de menor calibre, existen comunicaciones alternativas como anastomosis arteriovenosas y veno-venosas que constituyen la llamada microvascularización pulpar y cuya función es la de regular el flujo sanguíneo. Las investigaciones histofisiológicas demuestran que la vitalidad del elemento dentario depende en mayor grado de su microcirculación que de su mecanismo sensitivo. Se considera que el flujo sanguíneo pulpar es el más rápido del organismo, alcanzando una velocidad de 0,3 a 1 mm/seg en las arteriolas, de 0,15 mm/seg en las vénulas y de 0,008 mm/seg en los capilares, lo que provoca que la presión sanguínea pulpar sea una de las más elevadas en comparación con otros tejidos orgánicos. Los trastornos del flujo vascular se asocian con una alteración de la sensibilidad, cuando aumenta el flujo en la inflamación disminuye el umbral de los nervios pulpares más grandes (fibras A), produciendo un aumento en la respuesta a los estímulos térmicos, frío y calor. Por el contrario cuando el flujo disminuye, se suprime la actividad de estas fibras, más que las de tipo C, lo que produce cambios en las calidad del dolor [Rodríguez-Ponce y cols., 1994].

"efecto Doppler"

Actualmente una de las pruebas clínicas para verificar la "vitalidad pulpar" es la medición del flujo sanguíneo pulpar o flujometría con láser doppler. Este test basado en el movimiento de los eritrocitos en los capilares pulpares, es la única prueba sustentada en el principio real de la vitalidad, dado que la misma depende más de la vascularización que de la inervación [Ramsay y cols., 1991].

Generalmente se utiliza para evaluar la vitalidad pulpar en dientes jóvenes traumatizados, donde los otros métodos son imprecisos debido al poco desarrollo del plexo nervioso de Raschkow, al no haberse completado el ápice radicular [Okamura y cols., 1995; Yoshida y Ohshima, 1996; Sasano y cols., 1989].

La circulación linfática de la pulpa corresponde a un sistema de tipo primitivo, si se compara con la que poseen otras regiones del organismo. Los vasos linfáticos se originan en la pulpa coronaria por medio de extremos ciegos, de paredes muy delgadas, cerca de la zona oligocelular de Weil y de la zona odontoblástica. Con métodos especiales (linfografías) se ha evidenciado que estos vasos abandonan la región de la pulpa radicular conjuntamente con los nervios y los vasos sanguíneos y salen por el agujero apical, para drenar en los vasos linfáticos mayores del ligamento periodontal. Los vasos linfáticos procedentes de los dientes anteriores drenan hacia los ganglios linfáticos submentonianos, mientras que los linfáticos de los dientes posteriores lo hacen en los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales profundos [Matsumoto y cols., 1997; Yousef, 1989].

En lo referente a la inervación, el tejido pulpar se caracteriza por tener una doble inervación, sensitiva y autónoma. La inervación está a cargo de fibras nerviosas tipo A (mielínicas) y C (amielínicas) que llegan a la pulpa junto con los vasos a través del foramen apical [Byers, 1984; Bender, 2000].

La inervación autónoma está constituida por fibras amielínicas tipo C simpáticas de 0.2 a 1 μm de diámetro. Los axones amielínicos provienen del ganglio cervical superior y llegan a la pulpa apical para dirigirse a la túnica muscular de las arteriolas. Estas fibras son de conducción lenta e intervienen en el control del calibre arteriolar (función vasomotora).

La inervación sensitiva está constituida por fibras aferentes sensoriales del trigémino (V par craneal); las fibras A son de conducción rápida y responden a estímulos hidrodinámicos, táctiles, osmóticos o térmicos que transmiten la sensación de un dolor agudo y bien localizado. Estas fibras se distribuyen fundamentalmente en la zona periférica de la pulpa [Lyroudia y cols., 1993].

Los nervios mielínicos en la pulpa coronaria se ramifican considerablemente, de manera que el número de fibras se cuadriplica con respecto a la región radicular. En la zona basal de Weil, dichas ramificaciones constituyen el plexo nervioso subodontoblástico de Raschkow. Algunas fibras del plexo penetran hasta 200µm en la preentina y dentina, junto con las prolongaciones odontoblásticas. Las fibras nerviosas, al finalizar sobre los cuerpos de los odontoblastos o sobre las prolongaciones de éstos en el interior de los túbulos dentinarios, lo hacen en forma similar a una sinapsis. Estos contactos fibra nerviosa/prolongación odontoblástica actuarían como receptores sensoriales aferentes jugando un papel fundamental en la sensibilidad dentinaria [Johnsen, 1985; Holland, 1994].

1.1.4.- Fisiología.

Siguiendo a Walton y Torabinejad (1991) se pueden definir las actividades funcionales de la pulpa en cinco apartados:

a) Inductora. La producción de la primera capa de preentina por los odontoblastos induce la diferenciación del epitelio del esmalte interno en ameloblastos y formación de esmalte.

b) Formativa. Los odontoblastos mantienen la capacidad de producir dentina a lo largo de su vida. La elaboración de dentina es rápida en los estadios iniciales de formación dentaria pero se hace más lenta cuando la pulpa madura y envejece, incluso puede llegar a detenerse aunque los odontoblastos pueden ser estimulados de nuevo para producir dentina.

Introducción

extracel. o q. reboroname, a diferencia
de la q. es natural o propio.
en Biol. "algo" q. se desarrolla
ocasional/ a una E no E
constante.

Dependiendo del momento en el que se produzca la dentina surgen los diferentes tipos de la misma: primaria, secundaria o adventicia y terciaria o reparativa. Esta última variedad se elabora en respuesta a distintos estímulos irritantes como por ejemplo biológicos (caries), físicos (calor, presión) o químicos (sustancias nocivas provenientes de algunos materiales dentales).

c) Nutritiva. La pulpa nutre la dentina a través de las prolongaciones odontoblásticas y de los metabolitos que, provenientes del sistema vascular pulpar, se difunden a través del fluido dentinario.

d) Defensiva o reparadora. El tejido pulpar tiene una notable capacidad reparativa, formando dentina ante las agresiones. Las dos líneas de defensa son la formación de dentina peritubular, con estrechamiento de los conductos, para impedir la penetración de microorganismos hacia la pulpa, esclerosis dentinaria que representa la primera defensa pulpar frente al avance de una caries, y, en segundo lugar, la formación de dentina terciaria, reparativa o de irritación, dentina elaborada por los nuevos odontoblastos que se originan de las células ectomesenquimáticas o células madre de la pulpa.

e) Sensitiva. La pulpa, mediante los nervios sensitivos, responde ante los diferentes estímulos o agresiones con dolor dentinario o pulpar. En la sensibilidad de la pulpa y la dentina no interesa la naturaleza del agente estimulante ya que la respuesta es siempre de tipo doloroso. El dolor dentinal es agudo y de corta duración, mientras que el dolor pulpar es sordo y pulsátil, persistiendo durante cierto tiempo.

1.2.- REACCIONES DEFENSIVAS DEL COMPLEJO DENTINO PULPAR

1.2.1.- Dentina de tractos muertos.

Se trata de un depósito en la dentina primaria. También llamada dentina opaca, se suele producir como respuesta a un estímulo patológico sobre todo asociada a dentina expuesta por atrición.

Cursa con desaparición de los procesos odontoblásticos en los túbulos dentinarios los cuales se quedan vacíos y sellados en su extremo pulpar con un material calcificado atubular.

1.2.2.- Neoformación de dentina.

La dentina secundaria se produce como consecuencia de la estimulación leve por procesos fisiológicos o patológicos: masticación, cambios térmicos, estímulos químicos y pequeños traumatismos. Se produce en capas con la edad y en molares y premolares se deposita en los suelos y techos de las cámaras pulpares y en la zona cervical.

Se caracteriza por la formación de una nueva dentina después de la formación del diente, con menos túbulos y más estrechos que en la dentina primaria, con trayectos más curvos y que terminan de manera brusca y bien marcada en la unión con la dentina primaria, donde se crea una línea oscura limitante.

La dentina terciaria se produce ante estímulos patológicos intensos como caries, tallados dentinarios, recubrimientos pulpares, etc. A diferencia de la dentina primaria y de la secundaria, la terciaria sólo se coloca adyacente a la zona afectada. La dentina terciaria tiene menos túbulos que la primaria, con trayectos irregulares y tortuosos; en ocasiones se puede ver la ausencia de túbulos e inclusiones celulares y vasculares, sobre todo cuando se ha formado rápidamente. La formación de dentina terciaria se busca intencionalmente en los recubrimientos pulpares directos.

1.2.3.- Calcificaciones pulpares.

Los cálculos pulpares o denticulos están formados por la precipitación de sales minerales sobre un centro de matriz predominantemente colágena. Se clasifican de acuerdo a su estructura en: verdaderos (poseen túbulos dentinarios) y falsos (sólo muestran capas concéntricas de tejido mineralizado).

Estos últimos, que presentan formas irregulares, son los más frecuentes y pueden estar libres, adheridos a la pared dentinaria pulpar o pueden verse englobados en la dentina cuando hay una producción de dentina secundaria que los rodea.

Pueden ser calcificaciones únicas o múltiples e incluso fusionadas. Se desconoce su etiología aunque en la porción más apical de la pulpa se piensa que puedan originarse a partir de células del epitelio odontogénico que se hubiera separado. Cuando tienen cierto tamaño pueden observarse por medios radiológicos, de lo contrario sólo se visualizan en cortes histológicos. Existen también las llamadas calcificaciones difusas que, generalmente, tienen una orientación longitudinal, por lo que se les suele denominar como calcificaciones lineales o agujas cálcicas. Aparecen en especial en los conductos radiculares, en una disposición perivascular y se asocian a la atrofia o envejecimiento pulpar.

Otra variedad consiste en la calcificación de tejidos degenerados. Pueden ser esféricas o lineales (en los conductos radiculares). Tiene una estructura en capas de cebolla sobre un núcleo inicial que puede ser un trombo, una célula necrótica o un punto de degeneración hialina.

Clínicamente los cálculos pulpares constituyen un problema para el profesional endodoncista, al realizar la apertura cameral o al instrumentar los conductos.

1.2.4.- Envejecimiento pulpar.

El tejido pulpar y la cavidad que lo aloja experimentan variaciones estructurales y funcionales en relación con la edad al igual que otros tejidos del organismo. Estos cambios ocasionan una disminución en la capacidad de respuesta biológica y como consecuencia de ello, el tejido pulpar con la edad no responde a los estímulos externos como lo hace una pulpa joven [Berástegui y cols., 1994]. Los principales cambios que tienen lugar en el envejecimiento son los siguientes:

Sintetiza albúminas, fosfolípidos, lípidos, glicoproteínas y proteoglicanos como producto de un tipo especial de degeneración.

- ❖ Reducción del volumen pulpar, al disminuir la cámara y los conductos radiculares, como consecuencia del depósito continuo de dentina secundaria.
- ❖ Disminución de la irrigación e inervación, como resultado de la reducción del volumen del órgano pulpar. Se han descrito obliteraciones de vasos sanguíneos en pulpas envejecidas.
- ❖ Disminución gradual de la población celular del tejido conectivo pulpar, desde la etapa adulta hasta la etapa senil. En esta última la densidad celular queda reducida a la mitad, especialmente al perderse las células inmaduras. El conocimiento de este dato biológico es de gran importancia clínica, pues la capacidad de defensa en una pulpa joven, es mayor al contar con un número más elevado de elementos celulares indiferenciados, capaces de neoforar odontoblastos frente a una determinada noxa. La capacidad de autodefensa o la posibilidad de regeneración del tejido, depende, sin embargo, no sólo de la edad biológica sino también del estado general de salud del organismo y de la cuantía del daño tisular.
- ❖ Transformación progresiva del tejido conectivo laxo de la pulpa, en tejido conectivo semidenso. Ello se debe al aumento de fibras colágenas y a la consiguiente disminución de la sustancia fundamental amorfa.
- ❖ Aparición de centros irregulares de mineralización, especialmente en la región de la pulpa central. Este fenómeno de calcificación o litiasis, es relativamente común en la pulpa adulta y se incrementa con la edad o frente a agentes irritantes. Sin embargo desde el punto de vista histológico se han observado fenómenos de litiasis en pulpas jóvenes.

1.3.- PATOLOGÍA PULPAR.

El tejido pulpar, cuya integridad es necesaria para mantener la del diente en su conjunto, puede sufrir distintas alteraciones como consecuencia de agresiones tanto exógenas como endógenas.

La pulpa como tejido conectivo que es, responde a la agresión desencadenando una reacción de tipo inflamatorio (pulpitis), cuya primera fase consiste en una marcada dilatación y congestión vascular (hiperemia). Esta reacción se produce, generalmente, como respuesta a factores locales como: caries, traumatismos, agentes físicos (térmicos) y químicos (materiales dentales) e infecciones propagadas desde los tejidos vecinos [Mandi, 1972]. Los primeros cambios vasculares son reversibles si se elimina el agente causante. El aumento de presión del tejido pulpar provocado por la presencia de un edema subsiguiente a la hiperemia, y en una cavidad de paredes inextensibles como la cavidad pulpar, presiona las terminaciones nerviosas y provoca, por lo tanto, el dolor (odontalgia).

En la inflamación están comprometidos sus dos componentes esenciales: el mecanismo microcirculatorio y el proceso nervioso sensorial. Clínicamente la inflamación produce dolor e histológicamente hay una reacción tisular, que se caracteriza por la presencia (infiltrado) de leucocitos polimorfonucleares. En este proceso participan los mastocitos que a su vez sintetizan histamina, sustancia que provoca vasodilatación de las arteriolas pulpares. La presencia de otras sustancias (prostaglandinas, ^{OK}neuroquinas, etc.) también favorecen en forma indirecta la producción del dolor, por la vasodilatación y la producción de edema que ejercen presión sobre los tejidos circundantes. Si la presión se mantiene puede conducir a la necrosis del tejido pulpar.

Cuando la pulpitis se desarrolla en una cavidad pulpar abierta, el tejido pulpar está en comunicación con el medio bucal. Un ejemplo de ello es la denominada pulpitis ulcerosa donde el tejido superficial se necrosa (muerte de las células y acúmulos de leucocitos a su alrededor).

También puede ocurrir necrosis pulpar en una cámara pulpar cerrada, como consecuencia de un traumatismo, generalmente, frecuente en los dientes anteriores maxilares.

Clínicamente existen varios tipos de dolor, según que la lesión pulpar sea reversible o irreversible.

El dolor de tipo agudo puede ser espontáneo o grave ante diversos estímulos térmicos; estos síntomas son causados por una pulpitis irreversible. La inflamación aguda de la pulpa si se transforma en crónica posiblemente sea asintomática. A veces la inflamación pasa de un estado de reposo crónico a uno agudo, los signos y los síntomas presentes y pasados nos ayudan a realizar un diagnóstico correcto. No obstante, debido a la poca correlación que existe entre los hallazgos histológicos de enfermedad pulpar y los síntomas clínicos, el diagnóstico de esta patología pulpar se basa más en los síntomas del paciente y en las observaciones clínicas, que en la histopatología.

La pulpa puede verse afectada también por causas generales o sistémicas que alteran el tejido conectivo, como por ejemplo, deficiencia de vitaminas A y C, hipo e hipertiroidismo y diabetes. En la pulpa de pacientes diabéticos se han observado fenómenos degenerativos especialmente a nivel de los capilares pulpares. La capacidad dentinogénica se encuentra asimismo disminuida en estos pacientes.

Por último en relación con las nuevas tendencias que propugna la ingeniería tisular, se está construyendo tejido pulpar in vitro para una futura utilización en la terapia odontológica. Para la construcción por ingeniería tisular de tejido pulpar se utilizan cultivos de fibroblastos y de células madre pulpares que se siembran sobre matrices de distinta naturaleza. Hasta el presente los mejores resultados se han obtenido utilizando como matriz el ácido poliglicólico [Gómez de Ferraris y Campos, 2002; Bohl y cols., 1998].

1.3.1.- Etiología.

Como ya queda establecido, la irritación y lesión de los tejidos pulpares y periapicales dan como resultado invasión bacteriana e inflamación. Los principales irritantes pulpares son:

a) Microbianos. Es el principal irritante pulpar. La caries y la consiguiente presencia de microorganismos del tipo de los cocos aerobios y anaerobios facultativos [Pumarola, 1994] y de sus subproductos en la dentina hace que, a través de los túbulos dentinarios, el tejido pulpar se infiltre localmente por células inflamatorias crónicas como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Conforme la lesión cariosa avanza hacia la pulpa, la infiltración se hace más densa y difusa. En el momento en el que se produce una exposición directa del tejido pulpar a una dentina con caries se produce una lesión aguda con infiltrado sobre todo de leucocitos polimorfonucleares que forman una zona de necrosis por licuefacción en el sitio de la exposición [Kakehashi y cols., 1965].

Todas estas modificaciones vasculares y celulares están controladas por terminaciones nerviosas y en gran parte por ciertos agentes químicos denominados mediadores de la inflamación. Estos mediadores pueden ser exógenos, como los provenientes de los productos bacterianos o endógenos que pueden liberarse desde el plasma (sistema de quininas, complemento y coagulación), o bien liberarse desde los tejidos como las aminas vasoactivas (histaminas procedentes de los mastocitos, basófilos y plaquetas), los lípidos ácidos (prostaglandinas), componentes lisosómicos, o productos provenientes de las células T (linfocinas). Los macrófagos polimorfonucleares neutrófilos y los mediadores son los responsables fundamentales del cuadro macroscópico que caracteriza a la inflamación aguda [Llamas y cols., 1994].

b) Mecánicos. Los procedimientos operatorios como la preparación de cavidades, los tallados o los raspados radiculares causan algún daño sobre los procesos odontoblásticos que en la mayoría de los casos no tiene expresión clínica alguna comenzando la regeneración a partir de la tercera semana [Serene, 1967; Raj y Sharawy, 1993].

En cualquier caso, el daño pulpar va a ser proporcional a la cantidad de estructura dentaria removida y a su profundidad. Así mismo, los procedimientos operatorios sin una refrigeración adecuada producen mayor daño pulpar que aquellos que se desarrollan bajo generoso enfriamiento con agua.

La lesión por traumatismo en los dientes con o sin fractura coronaria o radicular pueden causar, también, daño pulpar. La gravedad de la lesión y el grado de apertura apical son factores importantes en la recuperación del tejido pulpar del traumatismo físico. Los dientes que reciben traumatismo mínimo y los dientes con ápices inmaduros tienen mejor posibilidad de supervivencia pulpar que los que han sufrido traumatismos fuertes o dientes con ápices cerrados [Andreasen y Andreasen, 1990; Love, 1996; Basrani y cols., 2001].

La aplicación de fuerzas más allá de la tolerancia fisiológica del ligamento periodontal durante el tratamiento ortodóncico puede resultar en la alteración del suministro sanguíneo y nervioso a los tejidos pulpares. Valenzuela y cols. (1999) realizaron un estudio experimental con ratas cuyos molares fueron sometidos a fuerzas ortodóncicas exageradas comprobando el daño pulpar consiguiente: abundante hiperemia, edema intersticial, desorganización de la capa odontoblástica, disminución del grosor de predentina y aumento de las fibras de colágena de tipo I.

La irritación mecánica de los tejidos periapicales por los instrumentos endodóncicos puede ocurrir durante la preparación del conducto radicular debido a la determinación inexacta de su longitud. Así mismo, la falta de un tope apical después de la limpieza y conformación radicular puede causar la extrusión de los materiales de obturación hacia estos tejidos provocando daño tanto físico como químico.

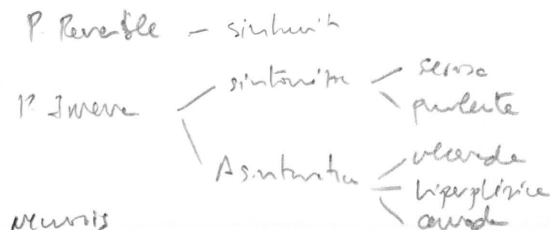
c) Químicos. Las sustancias empleadas para intentar esterilizar la dentina en las preparaciones cavitarias pueden causar inflamación de la pulpa subyacente debido a su citotoxicidad: nitrato de plata, fenol, eugenol.

Así mismo los agentes empleados para limpiar las cavidades como el alcohol, el cloroformo o el peróxido de hidrógeno y varios ácidos que se emplean en el grabado dentinario pueden penetrar la dentina y causar inflamación pulpar.

De igual modo las soluciones irrigadoras que se utilizan durante la limpieza y conformación de los conductos radiculares, medicamentos provisionales y sustancias presentes en los materiales y cementos de obturación de los conductos radiculares pueden ser importantes irritantes de los tejidos periapicales [Kim y Trowbridge, 1999; Gluskin y cols, 1999].

La lesión pulpar por cualquiera de los irritantes mencionados causa inflamación pulpar que será proporcional a la intensidad y gravedad del tejido dañado. Dependiendo de la gravedad y duración del daño a la pulpa y de la capacidad de reacción de la misma, la enfermedad pulpar variará entre una inflamación transitoria o pulpitis reversible a pulpitis irreversible que puede evolucionar hacia necrosis pulpar. Esto por lo que respecta a una visión clínica, como ahora desarrollaremos, pero lo cierto es que no existe una concordancia entre la clínica y la anatomía patológica: si el proceso inicial inflamatorio (pulpitis) agudo no cura, sino que persiste, la reacción adquiere carácter crónico, caracterizado por un tejido de granulación [Leonardo y Comelli, 1983], si bien Seltzer y Bender (1987) consideran que en todo proceso pulpar agudo existe una inflamación crónica previa. Incluso en ocasiones dicha forma de respuesta inflamatoria crónica coexiste con la aguda [Smulson y Sieraski, 1991].

Como ya queda dicho, debido a la poca correlación que existe entre los hallazgos histológicos de la enfermedad pulpar y los síntomas clínicos, el diagnóstico y también la clasificación de la patología pulpar se basan más en los síntomas del paciente y en las observaciones clínicas que en la histopatología.



1.3.2.- Clasificación de la patología pulpar [Walton y Torabinejad, 1991].

Durante muchas décadas se ha clasificado la patología pulpar siguiendo criterios histopatológicos que no siempre se pueden relacionar con la sintomatología derivada de la infección pulpar.

El diagnóstico clínico se fundamenta en la valoración conjunta del análisis etiopatogénico de la inflamación pulpar, su sintomatología y la observación de los signos clínicos asociados.

En la taxonomía clínica de la patología pulpar se incluye la de los tejidos blandos, como la pulpitis reversible e irreversible, pulpitis hiperplásica y necrosis. Las respuestas de los tejidos duros son calcificaciones, aumento en la formación de dentina y resorción.

Los estímulos mínimos y/o de corta duración como caries incipiente, erosión cervical, atrición, la mayor parte de los procedimientos operatorios, el curetaje periodontal profundo y las fracturas del esmalte que resulten en la exposición de los túbulos dentinarios, son los irritantes que causan la pulpitis reversible. Por lo general, la pulpitis reversible no se acompaña de síntomas agudos; sin embargo, cuando estos están presentes suelen presentar un patrón particular. La aplicación de estímulos como líquidos o aire fríos o calientes, pueden producir un dolor transitorio y agudo. La remoción de estos estímulos, los cuales bajo condiciones normales no producen dolor o incomodidad, condicionan un inmediato alivio. Los estímulos como frío y calor producen diferentes respuestas de dolor en dientes normales [Bender, 1978]. Cuando el calor se aplica a dientes normales, hay una respuesta inicial retardada y la intensidad del dolor aumenta conforme lo hace la temperatura. En contraste, la respuesta dolorosa al frío en dientes normales es inmediata y su intensidad disminuye cuando el frío se mantiene. En base a estas observaciones, puede suponerse que las respuestas pulpares en dientes saludables o con enfermedad son debidas a cambios en las presiones intrapulpares, como ya lo atestiguaba Bender en 1978.

La remoción de los irritantes pulpares y el sellado y aislamiento de la dentina expuesta casi siempre disminuyen y abaten los síntomas. Sin embargo, si la irritación de los tejidos pulpares continúa o aumenta en gravedad, la inflamación moderada o grave desarrollará pulpitis irreversible y eventualmente necrosis pulpar.

Cuando se presenta pulpitis irreversible, por lo general es una secuela de la pulpitis reversible. Además el daño pulpar grave producido por remoción dentinaria extensa durante procedimientos operatorios o un deterioro grave del flujo sanguíneo debido a un traumatismo o movimiento ortodóncico pueden también ocasionarla. La pulpitis irreversible por lo general es asintomática o el paciente refiere sólo síntomas leves. Sin embargo, esta pulpitis también puede estar asociada con episodios intermitentes o continuos de dolor espontáneo (sin ningún estímulo externo). El dolor puede ser agudo, constante, localizado o difuso y puede durar pocos minutos o hasta horas. La localización del dolor pulpar es mucho más difícil que la del dolor periapical y llega a ser más difícil conforme el dolor se intensifica. La aplicación de estímulos externos como calor o frío puede resultar en dolor prolongado. De acuerdo con esto, cuando el paciente tiene un dolor significativo, las respuestas pulpares en dientes con pulpitis irreversible difieren de aquellas en los dientes normales o en los dientes con pulpitis reversible. Por ejemplo, la aplicación de calor a dientes con pulpitis irreversible causa una respuesta inmediata. También algunas veces, cuando se aplica frío, la respuesta no desaparece, se prolonga. Otras veces la aplicación de frío en dientes con pulpitis irreversible y con vasos sanguíneos que responden puede causar vasoconstricción y la disminución de la presión pulpar y, por lo tanto, alivio del dolor. Aunque se cree que los dientes con pulpitis irreversible tienen umbrales dolorosos más bajos frente a la estimulación eléctrica, ya Mumford en 1967 encontró similares resultados de percepción dolorosa en estos dientes cuando se comparaban con dientes normales.

Mientras la inflamación se encuentre confinada dentro de los conductos radiculares y no se haya extendido dentro de los tejidos periapicales, las respuestas de los dientes serán dentro de los límites normales a las pruebas de

palpación y percusión. La extensión de la inflamación pulpar al ligamento periodontal causa sensibilidad a la percusión y una mejor localización del dolor por parte del paciente. El tratamiento de conductos radiculares o la extracción es el tratamiento de elección para estos dientes con signos y síntomas de pulpitis irreversible.

La pulpitis hiperplásica (pólipo pulpar), una forma de pulpitis irreversible, es resultado del crecimiento de una pulpa joven crónicamente inflamada hacia las superficies oclusales de las coronas cariadas. La amplia vascularidad del tejido pulpar joven, la exposición adecuada para drenaje y la proliferación tisular, están relacionadas con la formación de pulpitis hiperplásica. El exámen histológico muestra la presencia de epitelio en su superficie y un tejido conectivo inflamado por debajo. Las células epiteliales se originan en restos epiteliales de Malassez (de la vaina embrionaria de Hertwig) [Sharawy y Yceger, 1993; Skobe y cols., 1995]. La mayor parte de casos de pulpitis hiperplásica son asintomáticos y se observan durante la exploración clínica como un sobrecrecimiento rojizo en forma de coliflor, de tejido conectivo dentro de las coronas con lesiones cariosas. Ocasionalmente, pueden presentarse con signos clínicos de pulpitis irreversible, como dolor espontáneo y continuo después de la estimulación con frío o calor.

La pulpa se encuentra encerrada en paredes rígidas, no tiene circulación sanguínea colateral y sus vénulas y vasos linfáticos se colapsan bajo la presión tisular aumentada. Por lo tanto, la pulpitis irreversible lleva a la necrosis pulpar por licuefacción. Si el exudado que se produce se absorbe o drena a través de la caries dentro de la cavidad bucal, la necrosis pulpar se retarda y la pulpa radicular puede mantenerse intacta mucho tiempo. En contraste, una pulpa inflamada cerrada o sellada induce a la rápida y total necrosis pulpar y a la enfermedad periapical [Walton y Garnick, 1986]. Además de la necrosis por licuefacción, la necrosis isquémica de la pulpa dental puede ocurrir como resultado de una lesión traumática y por la interrupción del suministro sanguíneo.

*Fusión de
un cuerpo
a sólido*

Los dientes con necrosis pulpar casi siempre son asintomáticos o pueden estar asociados con episodios de dolor espontáneo o dolor a la presión. La aplicación de frío, calor o estimulación eléctrica a dientes con pulpas necróticas no produce respuesta.

Es posible encontrar varios grados de respuestas inflamatorias que van desde pulpitis irreversible hasta necrosis en dientes multirradiculares, y puede causar confusión cuando se les aplican pruebas para saber si responden. Más aún, los efectos de la necrosis pulpar raramente se limitan dentro del conducto radicular. Como resultado de la difusión de las reacciones inflamatorias hacia los tejidos periapicales, los dientes con pulpas necróticas muchas veces son sensibles a la percusión. El dolor a la palpación es una indicación adicional de compromiso periapical. El tratamiento de conductos radiculares o la exodoncia están indicados en dientes con pulpas necróticas.

Por último hay que añadir que, como resultado de la irritación pulpar, pueden presentarse los fenómenos de calcificación y resorción. La calcificación, ya presentada anteriormente, es la condición patológica que ocurre como respuesta al traumatismo, caries dental o enfermedad periodontal o bien puede responder a causas fisiológicas como la edad [Newton y Brown, 1999]. En la llamada metamorfosis cálcica aparece una extensa formación de tejido calcificado sobre las paredes de la dentina, con frecuencia como respuesta a una irritación o daño a los odontoblastos; conforme la irritación aumenta, la cantidad de calcificación también puede aumentar y puede llegar a una parcial o casi completa obliteración radiográfica (que no histológica) de la cámara pulpar y de los conductos radiculares. Un cambio de color amarillento de la corona es una manifestación clínica de calcificación pulpar extensa.

Por otra parte, la inflamación de la pulpa en ocasiones puede iniciar la resorción interna de los tejidos duros adyacentes. El tejido pulpar se transforma en tejido de granulación altamente vascularizado y con actividad osteoclástica de la dentina; este tejido de granulación reabsorbe las paredes dentinarias del conducto radicular y avanza del centro a la periferia.

En la mayor parte de los casos la resorción interna es asintomática. Los casos avanzados de resorción interna que abarcan la cámara pulpar, por lo general, están asociados con la aparición de manchas de color rosa en la corona [Tronstad, 1988; Trope y cols., 1999; Miñana, 2003].

1.3.3.- Clasificación de la patología periapical.

A través de los forámenes apicales y accesorios la inflamación e infección pulpar acceden en mayor, o en menor tiempo o en mayor o menor cantidad, al periodonto, concretamente a la zona periapical, siendo responsables de un cuadro inflamatorio de esa zona [Pumarola, 1994]. A diferencia del tejido pulpar, estas regiones periapicales aportan una casi ilimitada fuente de células indiferenciadas que pueden participar en los procesos de inflamación y reparación. Cabe decir que el perápice es rico en irrigación sanguínea colateral y en drenaje linfático. Estas características permiten a los tejidos del periápice contrarrestar los irritantes destructivos procedentes del conducto pulpar y la inflamación resultante, en forma de absceso periapical, quiste o granuloma.

El hallazgo de bacterias anaerobias en las lesiones periapicales es frecuente [Nair y cols., 1990; Pumarola, 1994; Bruno y cols., 1999]. Estos gérmenes fuera del conducto radicular son capaces de sobrevivir y mantener el proceso infeccioso apical. A partir de los tejidos periapicales las bacterias pueden ubicarse en las lagunas dentro del cemento, donde sobreviven y no pueden ser atacadas por las células del sistema inmunitario. Además, las bacterias pueden ser englobadas dentro de una membrana compuesta por polisacáridos producida por su metabolismo. De este modo no sufren el ataque de los antibióticos suministrados por vía oral o parenteral [Bruno y cols., 1999]. En cualquier caso, si bien la enfermedad pulpo-periapical es una enfermedad directamente relacionada con la presencia de microorganismos en el sistema pulpar, no parece bien definido si la presencia de bacterias fuera del conducto es la causa o la consecuencia del fracaso del tratamiento de conductos [Zabalegui y Garro, 1996; Stern y cols., 1990].

Como ocurre con las enfermedades pulpares existe poca correlación entre los signos clínicos y síntomas y la duración de la lesión y los estudios histopatológicos. Estas lesiones periapicales de origen pulpar se clasifican en base a los hallazgos clínicos e histológicos:

P. apical irreversible sintomática aguda.

1.-Periodontitis apical aguda. Causada por la salida al espacio periapical de bacterias y sus toxinas, sustancias de las pulpas necróticas, sustancias químicas como los irrigantes o medicamentos desinfectantes de los conductos radiculares así como traumatismos ocasionados por los instrumentos durante la fase de preparación y conformación radicular. Por lo tanto la pulpa puede estar irreversiblemente inflamada o necrótica.

Las características clínicas de la periodontitis apical aguda van desde dolor espontáneo ligero o grave así como dolor al contacto con el diente opuesto. Histológicamente, aparece la presencia de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos dentro de un área localizada en el ápice.

P. apical irreversible asintomática granulomatosa.

2.-Periodontitis apical crónica. Es la consecuencia de la necrosis pulpar y por lo general es una secuela de periodontitis apical aguda. Clínicamente es asintomático, o se presenta con una molestia mínima; como la pulpa está necrótica, los dientes con periodontitis apical crónica no responden a estímulos eléctricos o térmicos. Histológicamente, los casos con periodontitis apical crónica son clasificados como granulomas apicales o quistes. Un granuloma periapical consiste en un tejido granulomatoso infiltrado por macrófagos, histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y algunas veces, linfocitos polimorfonucleares. El quiste apical tiene una cavidad central llena de fluido eosinofílico o material semisólido y está rodeado por epitelio escamoso estratificado aunque no por completo. El epitelio está rodeado por tejido conectivo que contiene todos los elementos celulares que se observan en un granuloma periapical. Por tanto el quiste apical es una lesión inflamatoria o bien un quiste dentro de un granuloma [Simon, 1980; Marton y Kiss, 2000].

Osteodermis apical ó osteoelitis apical edematosa focal.
3.-Osteitis condensante. Es una variante de la periodontitis apical crónica y representa un aumento difuso en el hueso trabecular como respuesta a un irritante continuo. Dependiendo de la causa, necrosis pulpar o pulpitis, los casos de osteitis condensante pueden ser asintomáticos o estar asociados con dolor y molestias.

En la imagen radiológica aparece la presencia de una imagen difusa y concéntrica de radiopacidad alrededor de la raíz del diente. El estudio histológico muestra un incremento en la presencia de hueso trabecular con distribución irregular [Bender y Mori, 1985].

P apical reversible sintomática purulenta.
4.-Absceso apical agudo. Es una destrucción localizada de tejido y es una respuesta inflamatoria intensa a irritantes microbianos y/o no microbianos desde la pulpa necrótica. La manifestación clínica cursa con dolor, de agudo a moderado, y/o aumento de volumen, a veces acompañado de manifestaciones sistémicas de un proceso infeccioso, como aumento de la temperatura, malestar general y leucocitosis. El examen histológico del absceso apical agudo muestra una lesión localizada de necrosis destructiva por licuefacción, con infiltrado de numerosos leucocitos polimorfonucleares desintegrados y acumulación de exudado purulento. Alrededor del absceso, se observa tejido granulomatoso por lo que la lesión se podría definir como un absceso dentro de un granuloma.

P apical irreversible sintomática supurada.
5.-Absceso apical crónico. También llamado periodontitis apical supurativa, aparece como consecuencia de una necrosis pulpar y suele estar asociado con la periodontitis apical crónica que ha formado un absceso. El contenido de este absceso drena al exterior en forma de fístula en la mucosa bucal, a través del surco periodontal o, en ocasiones, llegando hasta la piel de la cara. Al haber drenaje el absceso apical crónico es en general asintomático; por lo demás las características clínicas y radiológicas son similares a las de la periodontitis apical crónica [Pumarola y Canalda, 2001].

1.4.- TERAPÉUTICA PULPAR.

1.4.1.- Protección pulpar.

La dentina es permeable en gran medida por sus túbulos. Cuando las bacterias penetran la estructura dentaria como resultado de caries o restauraciones las sustancias liberadas por ellas se difunden por los túbulos a lo largo de un gradiente de concentración [Brännström y cols., 1997]. Si las bacterias o los productos bacterianos llegan a la pulpa producen una reacción inflamatoria. Si el proceso carioso es lento la dentina por debajo de la lesión cariosa con frecuencia se torna esclerótica, estado en el cual los túbulos se tapan con depósitos minerales [Geddes, 1999].

La permeabilidad de la dentina aumenta de modo exponencial con la mayor profundidad en la cavidad. Esto ocurre debido a que el diámetro y la densidad (cantidad de túbulos/unidad de área) de los túbulos aumentan más cerca de la pulpa. En consecuencia conforme la cavidad terapéutica o la lesión cariosa sea más profunda, mayor será la superficie tubular en la cual pueden penetrar sustancias en potencia tóxicas y difundirse hacia la pulpa.

Por tanto, no sólo la agresión bacteriana va a irritar el tejido pulpar a través de los túbulos dentinarios sino las propias maniobras yatrogénicas: calor friccional, limpieza y secado cavitarios, grabado dentinario con ácido, cementos, materiales restauradores, microfiltraciones, etc [Bergenholtz, 1991].

La protección pulpar consistirá en minimizar el daño yatrogénico en las cavidades con un buen sistema de refrigeración, no desecando la dentina en exceso y evitando el uso de materiales cáusticos para la limpieza de la cavidad; al seleccionar un material restaurador habrá que considerar sus propiedades físicas y químicas, su coeficiente de expansión térmica, su módulo de elasticidad, su contracción durante la polimerización y su adaptación a la estructura dentaria [Stanley, 1994].

La microfiltración puede ser una amenaza mucho mayor a la pulpa que los ingredientes tóxicos de los materiales restauradores. El uso de barnices y bases cavitarias, por ejemplo de ionómero de vidrio, en combinación con la mayor parte de los materiales de restauración sellará en la medida de lo posible las hendiduras existentes minimizando la microfiltración, a la par que al cubrir la dentina se intenta que selle los túbulos dentinarios. En igual medida el uso de los adhesivos dentinarios contribuye de manera eficaz a este propósito [Pameijer y Wendt, 1995].

Por último la protección pulpar directa se establece cuando, por maniobras iatrogénicas o traumáticas, la pulpa queda expuesta al exterior. En función de la magnitud de la exposición, del tiempo transcurrido y de la pericia del profesional, la actuación terapéutica varía, pero en la mayoría de los casos la aplicación directa de hidróxido de calcio favorece la regeneración dentinaria como se verá más adelante.

1.4.2.- Tratamiento de conductos.

Se denomina tratamiento de conductos a toda una serie de maniobras encaminadas a extirpar el tejido pulpar infectado, infartado y/o necrótico a través de una limpieza meticulosa del sistema de conductos radiculares y posterior relleno tridimensional de los mismos. Ello permite al organismo la reparación de lesiones periapicales si las hubiere, al eliminar la causa que las continuaba así como incrementar la calidad de vida de las personas y de la sociedad en general al poder tratar la patología pulpar sin tener que sacrificar los dientes [Walton y Torabinejad, 1991; Canalda y Brau, 2001; Grosso y Rodríguez-Ponce, 2003].

Las fases de este tratamiento de conductos consisten en la apertura de la cavidad pulpar, el acceso a la cámara y la localización de los conductos; la conductometría establece la longitud de los conductos y permite la limpieza y conformación tridimensional de los mismos. Esta limpieza y conformación se lleva a cabo de manera mecánica manual principalmente con limas o con técnicas de instrumentación rotatoria continua.

De una u otra manera, la instrumentación de los conductos radiculares sólo elimina parte de su contenido. Los instrumentos no pueden alcanzar las múltiples irregularidades de la anatomía interna radicular, lo que ha permitido acuñar la expresión “sistema de conductos radiculares” para evidenciar su complejidad. De ahí la importancia de la irrigación, que de una manera química contribuye a la limpieza y desinfección de las paredes de los conductos laterales y accesorios. Nos detenemos a considerar algunos aspectos de estas soluciones irrigantes capaces de destruir bacterias causantes de patología pulpar y periapical.

Los objetivos, pues, que tiene la irrigación son la capacidad de disolución de los restos pulpares vitales o necróticos; la limpieza de las paredes de los conductos para eliminar los residuos que las cubren y que taponan la entrada de los túbulos dentinarios y de los conductos accesorios; la destrucción de las bacterias y neutralización de sus productos y componentes antigénicos; servir de lubricante a los instrumentos para facilitar su paso y su capacidad de corte. Un objetivo complementario y no menos importante es prevenir el oscurecimiento de la corona dental por la sangre y diversos productos que puedan haber penetrado por los túbulos dentinarios de la cámara pulpar.

Entre las propiedades deseables en una solución irrigadora se pueden incluir las siguientes:

- Capacidad para disolver los tejidos pulpares vitales y necróticos en la luz de los conductos principales así como en todos los recovecos del sistema de conductos [Rosenfeld y cols., 1978].
- Baja tensión superficial para facilitar el flujo de la solución y la humectancia de las paredes de la dentina [Abou-Rass y Patonai, 1982].

- Escasa toxicidad para los tejidos del periodonto (en contradicción con la capacidad de disolver tejidos pulpares). Si la solución alcanza el periápice puede interferir en los mecanismos inflamatorios implicados en la reparación posterior al tratamiento [Segura y cols., 1996].
- Capacidad para desinfectar la luz y las paredes de los conductos, destruyendo las bacterias, sus componentes y cualquier sustancia de naturaleza antigénica [Buttler y Crawford, 1982].
- Lubricación para facilitar el deslizamiento de los instrumentos y mejorar su capacidad de corte [Yguel-Henry y cols., 1990].
- Capacidad para eliminar la capa residual de las paredes del conducto instrumentadas [Ciucchi y cols., 1989].

No existe una solución irrigadora ideal siendo una de las más empleadas el hipoclorito sódico. Se ha utilizado a concentraciones variables, desde 0,5 a 5,25%. A mayor concentración, mejores son sus propiedades solventes y antibacterianas, pero también se incrementa su efecto tóxico si alcanza el periápice [Pashley y cols., 1985; Jiménez y cols., 1997]. Como norma general, en los casos de tratamientos de conductos con vitalidad pulpar se prefiere utilizar soluciones de hipoclorito sódico al 1%. Cuando se trate de dientes infectados, con necrosis pulpar, la concentración debe ser al menos del 2,5%. Concentraciones más elevadas no han demostrado ser más eficaces [Harrison y cols., 1990].

Además del hipoclorito sódico, se utilizan también como soluciones irrigadoras sustancias quelantes como el ácido etilendiaminotetracético (EDTA) o el ácido cítrico, que sustraen iones de calcio de la dentina con lo que la reblandecen, favoreciendo la limpieza de las paredes y la instrumentación. Así mismo se ha empleado el peróxido de hidrógeno de 10 volúmenes como irrigante y otros oxidantes como el peróxido de urea o de carbamida.

De igual manera se han utilizado detergentes (generalmente combinados con otros preparados) como el laurildietilenglicol, el cloruro de benzalconio o el amonio cuaternario, capaces de rebajar la tensión superficial facilitando la limpieza de las paredes. El acetato de bis-decualinio es un buen desinfectante, con baja toxicidad, baja tensión superficial y acción quelante, utilizado como solución irrigadora combinado con el hipoclorito sódico [Kaufman y Greenberg, 1986].

El gluconato de clorhexidina al 0,2% ha demostrado un buen efecto sobre especies bacterianas anaerobias en el interior de los conductos radiculares, siendo bien tolerado por el tejido conectivo periapical [Ohara y cols., 1993]. Sin embargo para Vahdaty y cols. (1993) no existe una mayor eficacia antibacteriana irrigando con una solución de gluconato de clorhexidina al 0,2% que con una de hipoclorito sódico al 2%, siendo ésta más eficaz para disolver restos hísticos. El agua de cal, la que queda sobrenadando cuando se prepara hidróxido de calcio con agua destilada, está indicada en el tratamiento de dientes con pulpitis irreversible por presentar efecto antibacteriano, pH alcalino y efecto hemostático, siendo totalmente biocompatible con el tejido periodontal [Leonardo, 1994].

La obturación de los conductos radiculares constituye la última fase del tratamiento de conductos radiculares. La finalidad básica de la obturación consiste en aislar por completo a los conductos radiculares del resto del organismo para mantener los resultados de su preparación. Dicha obturación se lleva a cabo mediante una serie de instrumentos y materiales. De estos últimos, la gutapercha es el principalmente usado para la obturación de los conductos radiculares. Se trata de un polímero orgánico natural. Las diferentes formas estereoquímicas de la gutapercha le confieren propiedades distintas, aunque su composición química sea la misma [Marciano y cols., 1993]. De las distintas formas existentes, en Endodoncia se utilizan la β y la α .

Según Golderg (1982) si a la gutapercha α (estado natural de la misma) se la somete a la temperatura de fusión, 65 °C, se transforma en una gutapercha amorfa que, al ser enfriada a temperatura ambiente y de modo espontáneo, adapta la forma cristalina β . Por el contrario, si el enfriamiento se produce de forma lenta, se produce una recristalización en la forma α .

Los preparados comerciales de gutapercha la presentan en combinación con otros productos, fundamentalmente con el óxido de cinc presente en la composición de numerosos preparados ya que presenta un ligero efecto de inhibición microbiana, al mismo tiempo que un cierto efecto de protección celular [Sunzel y cols., 1990]. Para mejorar sus propiedades físicas se adicionan ceras, resinas y sulfatos metálicos, que le confieren radioopacidad. Los preparados de gutapercha β son más viscosos, densos y sin adherencia a la dentina, mientras que los de gutapercha α se plastifican con mayor facilidad, fluyendo mejor por los conductos radiculares y con cierto grado de adhesividad. La presentación más común de la gutapercha es en forma de puntas estandarizadas con las mismas dimensiones que los instrumentos manuales, desde el calibre 15 al 140 o bien puntas accesorias de mayor conicidad y cuyas dimensiones no siguen la estandarización de los instrumentos aunque siguen unas dimensiones normalizadas [Spånberg, 1999]. Así mismo existen otro tipo de presentaciones de la gutapercha plastificada mediante calor; por lo general, la forma cristalina elegida en estos casos es la α . De esta manera y según la técnica que se vaya a emplear se puede encontrar gutapercha en pequeñas barras reblandecida en el interior de la propia pistola dispensadora, gutapercha en cánulas o contenida en jeringas que se dispondrán en un calentador para reblandecer el material. Otras técnicas emplean la gutapercha recubriendo un vástago metálico o de plástico, siendo plastificada en aparatos eléctricos [Schilder, 1967; Yee y cols., 1977; Johnson, 1978].

Existen, así mismo, puntas de gutapercha que incluyen en su composición el hidróxido de calcio en vistas a ser usadas principalmente como medicación intraconducto.

Berástegui (1998) comprobó que la concentración media de iones de calcio aumentaba con el calibre de las puntas de gutapercha mientras que Economides y cols. (1999) determinaron el nivel de pH de las mismas hallando que era significativamente inferior al conseguido mediante un preparado acuoso de hidróxido de calcio. De igual manera se utilizan puntas de gutapercha con clorhexidina aprovechando el potente efecto antiséptico de este compuesto [Forner y cols., 2001].

Una propiedad importante de las puntas de gutapercha es su viscoelasticidad, es decir, la capacidad de sufrir una deformación plástica cuando son sometidas a una fuerza de condensación durante un periodo de tiempo breve. Ello facilita su adaptación a las paredes del conducto. Las puntas de gutapercha son, en general, bien toleradas por los tejidos [Tavares y cols., 1994]. Si la punta se sitúa accidentalmente más allá del ápice del diente, puede ser bien tolerada desde el punto de vista de su composición, pero produce una irritación mecánica que dificulta la reparación, quedando recubierta por tejido fibroso.

Se puede, pues, considerar que la gutapercha constituye el núcleo de la obturación mientras que el espacio dispuesto entre aquella y las paredes del conducto queda reservado para otros materiales de obturación como son los cementos selladores. El objetivo de los cementos va a ser, pues, sellar la interfase entre el material núcleo de la obturación y las paredes dentinarias del conducto radicular con el fin de conseguir una obturación en las tres dimensiones del espacio de forma hermética y estable [Canalda y Brau, 2001]. Existen una gran variedad de tipos de cementos que, en función de sus utilidades y composición, pueden estar basados en óxido de cinc y eugenol, en resinas plásticas, en hidróxido de calcio, en ionómero de vidrio, en siliconas, en resinas hidrofílicas o en modificaciones de la gutapercha. Entre las variables para elegir el tipo de cemento adecuado podemos destacar la morfología del conducto, la técnica de obturación que se va a emplear y el diagnóstico clínico.

1.4.3.- Tratamiento farmacológico.

1.4.3.1.- Epidemiología de las infecciones orofaciales.

La historia de las enfermedades infecciosas en relación a la cavidad bucal es antigua. En el papiro de Ebers que data de 1550 a.C. se citan varias recetas para tratar las patologías orales como flemones, abscesos,.... En China se estudia la enfermedad periodontal en el "Hwang-Ti" escrito hacia el 2500 a.C.. En Grecia, Aristóteles, que era hijo de un profesional de la medicina, asoció la caries dental con la ingesta de higos o frutos secos que al permanecer largo tiempo sobre las superficies dentales, generaban un proceso de putrefacción. En Roma, Aulus Cornelius Celsus (25 a.C.-50 d.C.) cita enfermedades blandas de la boca y sus remedios y señala que el aflojamiento de los dientes está causado por la debilidad de sus raíces o por la flacidez de las encías, recomendando la cauterización y el frotamiento de éstas con miel. Así mismo, Paolo de Egina describe el absceso de las encías y propugna que se liberen para que puedan drenar.

En el mundo árabe destaca la figura de Abulcasis que en su obra "Altasrif" describe numerosas patologías bucales destacando las inflamaciones de las encías. En 1677, Leeuwenhoek utiliza unas lentes de menos de 200 aumentos y describe numerosas formas, cocos, bacilos, espirilos,.... que hasta ese momento no habían sido descubiertas. En el siglo XVII Pierre Fauchard recomienda el empleo de técnicas quirúrgicas y medidas preventivas, tipos de pastas dentales y colutorios para mantener la salud de la cavidad oral. En el siglo XIX los descubrimientos de Louis Pasteur, Robert Koch y otros investigadores, hicieron concebir un origen microbiano de todas las patologías y tuvieron una decisiva y rápida influencia tanto científica como práctica, generando numerosas medidas preventivas, como las pasteurizaciones y acompañándose de una verdadera doctrina sobre causalidad.

Contemporáneo de estos investigadores fue John W. Riggs que elaboró un estudio general sobre la enfermedad periodontal y su tratamiento, conociéndose durante mucho tiempo en los Estados Unidos de América a la periodontitis o piorrea alveolar como enfermedad de Riggs. En ese siglo, aparecen también artículos de Gariot, Maury, Fox, que postulaban la necesidad de mejorar los cuidados de la cavidad bucal para evitar las enfermedades. Black en 1898 llegó a investigar y describir la placa dental como esa masa microbiana que recubría las lesiones cariosas, siendo complementados sus estudios por autores como Gibbons y Baughart.

1.4.3.2.- Microbiología de las infecciones orofaciales.

En el momento del nacimiento, la cavidad bucal es estéril pero al cabo de 6 a 10 horas se inicia progresivamente la colonización por gérmenes. Los anaerobios se detectan a partir de los 10 días en el niño y cuando sus incisivos han erupcionado es posible aislarlos en el 100% de los casos [Goiriena y cols., 1996]. La boca posee condiciones ideales de temperatura 35-37 °C, humedad, Ph, nutrientes, oxígeno, para que se multipliquen los microorganismos. Se calcula que en 1 ml. de saliva hay 40.000.000-5.000.000.000.000 de gérmenes dependiendo del individuo, alimentación, edad, etc.

La microbiota humana está constituida mayoritariamente por bacterias aunque también pueden detectarse algunos hongos como *Candida albicans* y a veces protozoos ligados a una falta de higiene como *Trichomonas tenax* y *Entamoeba gingivalis*. Excepcionalmente pueden aislarse algunos virus que, de manera general, tienen un asentamiento transitorio en la cavidad bucal, a la que utilizan como simple paso para su localización en otros puntos de la economía del ser humano [Liébana y Castillo, 1996]. Estos organismos se sitúan en los denominados ecosistemas primarios bucales como son el dorso de la lengua y el propio diente con las placas de superficies lisas, fosas y fisuras [Rioboo, 1995].

Así mismo se consideran el surco gingival con las placas adheridas al diente, flotante y adherida al epitelio, la mucosa bucal, la saliva y cualquier material artificial biocompatible [Liébana y Castillo, 1996].

Todos ellos formando parte de microambientes específicos en pequeña escala y en equilibrio perfecto. La presencia de múltiples superficies, junto con el enriquecimiento del medio por la ingesta periódica de alimentos proporciona el nicho perfecto para el establecimiento de distintos tipos de microorganismos: se han estimado hasta 1000 especies diferentes [Carasol y cols., 1998].

El sistema ecológico bucal es como el de un cultivo continuo, las bacterias penetran del ambiente exterior a la boca y alcanzan la saliva, pudiendo adherirse a las superficies de la cavidad bucal o ser eliminados por la deglución. No obstante la mayor parte de las bacterias provienen de las poblaciones microbianas que continuamente crecen en la superficie de los tejidos de la boca. La flora normal de la boca está compuesta al principio por bacterias aerobias o anaerobias facultativas como *Lactobacillus* spp y *Streptococos* spp. Esta flora permanece en equilibrio gracias a una higiene bucal adecuada y constante, pero en el momento en el que se reduce o abandona dicha limpieza, la flora se desequilibra, los microorganismos crecen más rápidamente y aumenta el riesgo de la aparición de enfermedad bucal [Prieto y Guardiola, 1997]. Todos los ecosistemas orales presentan unas características especiales y comunes:

- a) Variabilidad. Los microorganismos de los ecosistemas bucales varían de una especie a otra y dentro de la misma especie, existe variación de un ecosistema a otro incluso dentro del mismo. *ecosistema*
- b) Heterogenicidad. Como queda dicho, existe una gran cantidad de especies distintas que pueden ser aisladas de los distintos ecosistemas bucales.
- c) Cantidad. Como es relativamente fácil la entrada de microorganismos en la boca, el número de ellos allí presente es muy elevado.

d) Especificidad. Condicionada por el pH, aireación, capacidad de adherencia, nutrientes disponibles, etc. que se presenten en los distintos ecosistemas.

e) Sucesión. Es el cambio de unos microorganismos por otros en respuesta a modificaciones que afectan al ecosistema. Al unirse el primer grupo de bacterias a la superficie dentaria comienzan a dividirse y formar agregados característicos. Sobre esta base de bacterias adheridas se fijan otra serie de microorganismos potencialmente más virulentos.

La mayor parte de las infecciones de la boca tienen su origen en los dientes y sus estructuras de soporte (periodonto). Las bacterias pueden utilizar diversas puertas de entrada hacia la cavidad pulpar. A través de los túbulos dentinarios las bacterias avanzan más por división que por desplazamiento autónomo; su progresión puede facilitarse por la presión ejercida durante la inserción de determinados materiales de obturación o con la utilización de materiales de impresión. Este mecanismo de invasión es la causa más frecuente de afectación pulpar [Haapasalo y Ørstavik, 1987]. Así mismo determinados materiales de restauración dental pueden facilitar, si no se utilizan correctamente, la filtración de bacterias a través de la interfase material-diente. Hay que tener en cuenta también que el tejido conjuntivo pulpar tiene su continuación en el tejido conjuntivo periodontal a través del foramen apical principal y por conductos laterales presentes a distintos niveles de la raíz. Esta relación anatómica entre la cavidad pulpar y el periápice permite el trasvase, en ambos sentidos, de bacterias desde un espacio anatómico al otro. Así, una infección pulpar puede comportar una infección periodontal secundaria y una infección de la pulpa puede tener su origen en una patología periodontal [Kipioti y cols., 1984; Kobayashi y cols., 1990].

De igual manera los traumatismos que afectan a esmalte y dentina en la proximidad de la cavidad pulpar, exponen los túbulos dentinarios que pueden ser una vía de entrada de los microorganismos presentes en la cavidad bucal.

En pacientes adultos y de edad avanzada que padezcan bruxismo es frecuente observar, con el transcurso de los años, una pérdida de esmalte y dentina en las caras triturantes de los dientes, acercándose a distancias inferiores a 1mm de la cavidad pulpar. Esta situación patológica facilita, también, la invasión bacteriana de la pulpa.

Así mismo grandes lesiones periapicales pueden llegar a dañar el paquete vasculo-nervioso de un diente vecino y provocar la necrosis de la pulpa. Si bien esta vía es más rara, debería tenerse presente como explicación a la pérdida progresiva de la vitalidad pulpar de un diente adyacente a otro que presente una gran lesión periapical radiolúcida. Algunas maniobras dentales (exodoncias, procedimientos periodontales, sobreinstrumentación de los conductos radiculares,...) provocan bacteriemias transitorias de tal forma que los microorganismos circulantes por vía sanguínea pueden anidar en los tejidos alterados y comenzar a multiplicarse. La anacoresis o infección por vía hematogena podría explicar por qué dientes necrosados asintomáticos y sin ningún signo de inflamación se infectan y, de repente, se convierten en dientes sintomáticos.

Como queda dicho la invasión bacteriana del tejido conectivo pulpar y, posteriormente, de los tejidos periapicales es responsable de la aparición de un cuadro inflamatorio. La gravedad de la infección microbiana de la pulpa y del periápice depende de diversos factores: carácter de la invasión, microbiota, número de microorganismos, endotoxinas, exotoxinas, tiempo y capacidad del huésped.

El número de bacterias que colonizan la pulpa o el periápice es directamente proporcional a la magnitud de la puerta de entrada de las mismas. Cuanto más importante sea la invasión bacteriana, en poco intervalo de tiempo, mayor será la respuesta inflamatoria reactiva. Sin embargo, más que el número tiene mayor relevancia la capacidad que tengan las bacterias de multiplicarse.

Este tipo de bacterias con elevada actividad metabólica, liberan mayor contingente de exotoxinas, exoenzimas y productos metabólicos; es decir, serán más virulentas. En el proceso de colonización de la boca, uno de los factores más importantes para la patogenicidad de los microorganismos es su capacidad de adherencia y potencia para evitar los factores defensivos del hospedador: saliva, fluido gingival, masticación, descamación celular epitelial.

La adherencia implica que existan mecanismos físico-químicos específicos que permitan a las bacterias reconocer determinados receptores moleculares de la superficie dentaria. Se ha demostrado que estos microorganismos poseen restos hidrofóbicos en su superficie denominados adhesinas que pueden dar lugar a dichas interacciones con las diversas superficies del esmalte dental, película adquirida o células epiteliales [Prieto y Guardiola, 1997]. Las bacterias que se fijan a éstas obtienen varias ventajas de estas características, pues consiguen nutrientes fácilmente y si son anaerobios pueden aprovechar productos secundarios en los procesos de reducción-oxidación. Con todo ello, las bacterias se reproducen en la cavidad bucal y permiten el desarrollo de la llamada placa bacteriana, constituida por ellas y sus productos metabólicos extracelulares de polisacárido (glucocálix). La placa bacteriana es el sillar de la mayoría de las infecciones bucales [Prieto y Gómez-Lus, 1994].

La virulencia asociada a *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis* y *Prevotella* intermedia deriva de sus endotoxinas, que se comportan como factores determinantes del poder patógeno bacteriano [Andrés y cols., 1996]. Son pobremente neutralizados por los anticuerpos y capaces de desencadenar reacciones inmunitarias específicas e inespecíficas con lo que intervienen directamente en la patogenia pulpoperiapical. Las endotoxinas bacterianas pueden penetrar en la dentina por difusión con o sin presión hidrostática, a través de la dentina [Michelich y cols., 1980; Nissan y cols., 1995]. La porción mineral del hueso, muy similar a la de la dentina, es un potente factor atrayente químico para numerosas moléculas. Las endotoxinas son las mayores moléculas liberadas en la muerte bacteriana, ya que tienen un elevado peso molecular [Marks y Popoff, 1988].

Las especies bacterianas de los géneros *Prevotella* y *Porphyromonas*, así como otras bacterias proteolíticas (*Peptostreptococcus* spp, *Fusobacterium* spp y *Enterococcus* spp) son capaces de liberar enzimas que ayudarán a la desestructuración de los tejidos pulpar y periapical y facilitar la progresión de la invasión bacteriana. Estas enzimas son, sobre todo, la heparinasa, fibrinolisisina y colagenasas que destruyen las fibras de colágeno del tejido conjuntivo. Otra enzima como la hialuronidasa, excretada por *Staphylococcus aureus*, descompone el ácido hialurónico principal componente de la sustancia fundamental del mesénquima, facilitando la difusión de bacterias por los espacios intercelulares. La coagulasa combinada del *S. aureus* que actúa favoreciendo la transformación del fibrinógeno, presente a su alrededor, en fibrina le permite recubrirse de ésta y, así, impedir el reconocimiento de la superficie por los fagocitos. De igual manera ADNasa, glucoronidasa y condroitín sulfatasa son liberadas por algunas especies de estreptococos, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Propionobacterium* y de *Fusobacterium*. Las β -lactamasas, producidas también por algunas cepas de *P. intermedia*, las hace resistentes al tratamiento antibiótico con las penicilinas y aminopenicilinas.

La degradación de aminoácidos por mediación de la acción de la descarbolixasa, producida por *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp y *Fusobacterium* spp, conducen a la formación de amoníaco. Este metabolito es tóxico para los tejidos del hospedador, además de una fuente nitrogenada para las bacterias de los géneros *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Leptotrichia* y *Lactobacillus*.

Gran parte de bacterias gramnegativas anaerobias, entre otras, producen dióxido de carbono que es necesario para estimular el crecimiento de bacterias capnofílicas. La acción del catabolismo del lactato por la acción de *Veillonella* forma gas hidrógeno necesario para especies bacterianas anaerobias, como las pertenecientes a los géneros *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella* y *Porphyromonas*. Otros metabolitos utilizados por los microorganismos son menadiona, formato, acetato, succinato y hemina.

bact. q. se desarrollan
mejor en presencia de
anhídrido carbónico.

Algunas bacterias gram negativas y gram positivas son capaces de secretar unas proteínas solubles y difusibles de elevado peso molecular; estas proteínas, conocidas como exotoxinas, tienen un efecto necrótico directo sobre los tejidos con las que contactan. Las exotoxinas tienen una acción específica, son termolábiles, sensibles a la acción de las enzimas proteolíticas, presentan un poder inmunógeno elevado y se neutralizan por anticuerpos homólogos [García-Rodríguez, 1994].

Las exotoxinas tienen diversas características distintivas que a veces se solapan con algunas de las acciones de las endotoxinas y exoenzimas. Algunas bacterias que se aíslan en los conductos radiculares liberan exotoxinas: *Streptococcus pyogenes* (estreptolisina), *Staphylococcus aureus* (toxina eritrogénica y alfa-toxina), *Escherichia coli* (enterotoxina) y *Pseudomona aureginosa* (exotoxina A). El *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, a pesar de que es una bacteria periodontopatógena y no propia de los conductos radiculares (pero que podría relacionarse con la enfermedad pulpoperiodontal), produce una leucotoxina que destruye los leucocitos polimorfonucleares sanguíneos y del surco gingival [Giovanetti y cols., 1997].

Así mismo es importante el tiempo en el que se instaura la infección. Cuando las bacterias y sus productos metabólicos están presentes en bajas concentraciones, las defensas celulares del organismo son suficientemente eficaces para neutralizarlos, a pesar de que igualmente actuarán sobre los tejidos. Pero esta acción adversa se instaura gradualmente y permite que se active el sistema inmunitario específico.

Por el contrario, cuando se producen gran cantidad de agentes irritantes, se puede desviar el equilibrio entre el sistema defensivo del huésped y la agresión bacteriana. El resultado de este desequilibrio es la aparición de un cuadro inflamatorio agudo. La evolución e intensidad de la respuesta del huésped depende, pues, de varios factores. El equilibrio entre ellos favorece la instauración de cuadros clínicos de evolución crónica asociados a sintomatología leve o ausente.

El predominio de uno o más factores implica la activación rápida del sistema inmunitario y, por lo tanto, aparecerá un cuadro clínico agudo de sintomatología muy intensa.

A continuación haremos un recorrido por la microbiología que atañe al tejido pulpar en sus diversas formas histopatológicas que puede manifestar.

En los conductos radiculares de los dientes vitales ocurre que los productos tóxicos enzimáticos, metabólicos y otros de origen bacteriano se diseminan por el líquido dentinario y alcanzan la pulpa antes que los propios microorganismos. La composición y cantidad de estos últimos en la cavidad pulpar depende de si ésta se encuentra abierta o cerrada, de la localización (coronaria o apical) y del tiempo; aunque también influyen determinantes ecológicos como las necesidades nutritivas, interacciones metabólicas y el factor de oxidorreducción. La principal fuente energética de las bacterias en las pulpitis son los fluidos hísticos, residuos de la descomposición pulpar y el plasma, que varían en función del tiempo y de la progresión de la inflamación pulpar.

Cronológicamente, las bacterias sacarolíticas de crecimiento rápido utilizan, fundamentalmente, los glúcidos de origen sérico como elemento nutritivo más importante, liberando de su metabolismo ácido láctico y fórmico. En estados más avanzados de la inflamación pulpar (formas asintomáticas) la hidrólisis proteica posibilita el metabolismo de péptidos y aminoácidos por bacterias anaerobias. Al agotarse los glúcidos séricos, la metabolización de aminoácidos es la única fuente energética posible y es utilizada por bacterias anaerobias de los géneros *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. La transformación anaerobia de la microflora se establece porque la destrucción del tejido conjuntivo por bacterias aerobias y anaerobias facultativas da origen a nutrientes utilizados en el metabolismo de las bacterias estrictamente anaerobias [Loesche, 1968] y, así sucesivamente, otras bacterias son capaces de aprovechar los metabolitos producidos por otras.

En las cámaras abiertas (pulpitis ulceradas) hay, aproximadamente, entre 25-30% de anaerobios, 50% de estreptococos del grupo viridans y otras bacterias con menor prevalencia: *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus mitis*, *Campylobacter rectus*, *Capnocytophaga spp* y *Eikenella corrodens*. También se aíslan, aunque en menor frecuencia, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus spp*, *Bacillus spp*, *Candida albicans* y *Streptococcus pneumoniae*. En las cámaras cerradas se invierte la proporción entre anaerobios facultativos y anaerobios estrictos, predominando un 70-80% de los últimos. Entre éstos cabe destacar *Veillonella parvula*, *Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Porphyromonas spp*, *Fusobacterium spp* y *Eubacterium spp* [Brown y Rudolph, 1957; Leavitt y cols., 1957; Sciaki y Sultzeanu, 1961; Sultzeanu y cols., 1964].

La microbiología de los conductos radiculares en las necrosis pulpares tiene una serie de elementos propios. La mayoría de hábitats de microorganismos anaerobios tienen baja tensión de oxígeno y potencial de oxidorreducción disminuido. Como resultado de la actividad metabólica de los microorganismos que consumen oxígeno, el microclima se transforma progresivamente en anaerobio. La mayor parte de las necrosis pulpares obedecen a infecciones polimicrobianas y mixtas que incluyen aerobios estrictos, anaerobios facultativos o microaerofílicos como microorganismos concomitantes. Estos últimos y los aerobios estrictos, disminuyen la tensión de oxígeno y el potencial de oxidorreducción en los tejidos. De este modo, proporcionan las condiciones favorables para que se desarrollen las bacterias estrictamente anaerobias.

En los conductos necrosados se aíslan un promedio de seis especies bacterianas, aunque en una infección aguda pueden aislarse de doce a quince especies. A pesar de que se han realizado pocas determinaciones cuantitativas de la cantidad de bacterias presentes en un conducto radicular infectado, se estima que pueden alcanzar cifras comprendidas entre los 10^2 y 10^8 bacterias por miligramo de contenido radicular [Kantz, 1974; Zavistoski y cols., 1980].

Al igual que el grado de destrucción hística condiciona la prevalencia de mayor o menor porcentaje de bacterias anaerobias en el interior del conducto, las características clínicas de la corona de los dientes necrosados también contribuye a ello. En dientes con amplias comunicaciones entre la cavidad oral y el conducto radicular suelen presentarse entre el 60 y el 70% de bacterias estrictamente anaerobias, mientras que en dientes cerrados se alcanzan resultados cercanos al 95%. Frabicius y cols. en 1982 observaron que la proporción de anaerobios estrictos se incrementa con el tiempo. Aislaron de un 50 a un 55% de anaerobios a los 7 días y el 85% a los 70 días; porcentaje que aumentaba hasta un 95 y 98% a los 6 meses y 3 años, respectivamente. Las condiciones biológicas locales del conducto radicular condicionan la presencia o ausencia de elementos nutricionales (presentes en los fluidos hísticos o en los componentes celulares del tejido conjuntivo pulpar en vías de degeneración), necesarios para el crecimiento y desarrollo bacteriano.

Los estudios de Nair (1987) acerca de la localización de las bacterias en la cavidad pulpar, mediante microscopía electrónica, han permitido observar que la mayoría colonizan la luz del conducto. Se agrupan sobre el tejido pulpar necrosado, en la trama de fibras y restos hísticos. Así mismo, pueden adherirse en la dentina radicular. Cocos y bacilos constituyen pequeños nichos ecológicos que pueden constituirse en la fina trama de conductillos del tercio apical. Igualmente, y dependiendo de su tamaño, pueden penetrar por los túbulos dentinarios [Love, 1996; Sen y cols., 1995]. Se ha demostrado cómo el *Streptococcus gordonii* puede invadir la dentina radicular en profundidad, alcanzando los 200 μm en los tercios cervical y medio y los 60 μm en el tercio apical [Love, 1996].

Los estreptococos *viridans*, las especies de los géneros *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Porphyromonas* representan el grupo de microorganismos más ampliamente aislados en los conductos infectados. En las necrosis pulpares también se aísla *Mitsoukella dentalis* así como *Veillonella parvula*, *Actinomyces* spp y *Lactobacillus* spp.

Habitualmente las bacterias aisladas de los conductos infectados no son móviles, aunque se han descrito *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* y *Capnocytophaga* spp que se localizan en el tercio apical del conducto. En el interior de los conductos raramente se hallan espiroquetas, probablemente porque son difíciles de cultivar. De igual manera, el hallazgo de bacterias patógenas infrecuentes en la cavidad oral como *Staphylococcus aureus*, neumococo, *Bacillus* spp, *Mycobacterium* spp, enterobacterias, *Nocardia* spp o *Neisseria* spp entre otras, puede explicarse como un defecto en la técnica de toma de muestras [Pumarola y Canalda, 2001].

En la microbiología de los conductos radiculares en los abscesos apicales agudos, se establece un desequilibrio entre los microorganismos y las defensas del huésped, a favor de los primeros. Los leucocitos polimorfonucleares son los principales elementos defensivos involucrados en la respuesta a la agresión del periápice. La formación de metabolitos de oxígeno (superóxido y ácido hipocloroso), junto a las enzimas lisosómicas de los leucocitos polimorfonucleares favorecen la formación de pus. La evolución rápida, a menudo en horas, del absceso cursa con un dolor muy intenso, tumefacción periapical y/o celulitis.

Cerca del 100% de los cultivos son positivos y el 70% de ellos indican infecciones polimicrobianas y mixtas que contienen 3 o 4 especies de bacterias diferentes. Sundqvist y cols. (1989), aislaron bacterias gram negativas anaerobias pigmentadas en un 72% de los abscesos. Relacionó la aparición de abscesos de instauración rápida y aguda con la presencia de *Porphyromonas gingivalis*, mientras que *Porphyromonas endodontalis* y *Prevotella intermedia* tenían más relevancia con la formación de abscesos localizados asociados a una sintomatología más atenuada. La *Prevotella intermedia* es la bacteria gramnegativa anaerobia pigmentada más comunmente aislada en las infecciones de origen endodóncico [Van Winkelhoff y cols., 1988]. Sin embargo, a partir de 1992 se creyó que muchas de las infecciones causadas por esta especie bacteriana se debían a otra especie bioquímicamente similar.

Sah y Gharbia (1992) propusieron reclasificar esta especie en dos: *Prevotella intermedia* y *Prevotella nigrescens*. Bae y cols. (1997), comprobaron que *P. Nigrescens* es la bacteria pigmentada más frecuente en las infecciones de origen pulpar y no *P. Intermedia*. Para Brook y cols. (1981 y 1991) y Lewis y cols. (1986), las bacterias más prevalentes en los abscesos pertenecen a los géneros *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* (*Ps. anaerobius*, *Ps. micros*, *Ps. Prevotii* y *Ps. magnus*). A pesar de que se crea que los anaerobios estrictos son los microorganismos esenciales para iniciar una afección periapical, el segundo grupo más frecuentemente hallado es el de los estreptococos viridans. Así lo corroboraron Brauner y Conrads (1995) quienes identificaron, con mayor frecuencia, las bacterias *P. intermedia*, *Bifidobacterium spp*, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus milleri*, en periodontitis apicales sintomáticas.

Las lesiones agudas son la consecuencia de un sinfín de asociaciones sinérgicas y antagónicas entre diversas especies bacterianas. Los anaerobios son predominantes (70-90%) y los más frecuentemente aislados son *Fusobacterium spp*, bacilos pigmentados y *Peptostreptococcus spp*, que representan más del 30% de esta población bacteriana, a pesar de que no se puede concebir una infección periapical monomicrobiana sino polimicrobiana. Dahle y cols. (1993), identificaron espiroquetas (género *Treponema*) en un 10% de las muestras obtenidas de exudados purulentos en los abscesos apicales agudos, mientras que se hallaron presentes en el 30-58% de los abscesos peridontales [Trope y cols., 1984 y 1992]. La intensa actividad proteolítica de las espiroquetas, se caracteriza por la capacidad de penetrar tejidos y llevar sus enzimas, productos metabólicos y endotoxinas en contacto directo con las células diana, activando el sistema inmunitario.

En la microbiología de los conductos radiculares en las periodontitis apicales asintomáticas, se ha intentado determinar la presencia de bacterias en los tejidos periapicales. Las bacterias de los conductos radiculares con afectación periapical se encuentran aisladas del granuloma por la intensa presencia de leucocitos o de células epiteliales.

Sin embargo, trabajos de Wayman y cols. (1992) y de Yamasaki y cols. (1992) han demostrado la presencia de bacterias en el seno del tejido inflamatorio periapical. Las bacterias aisladas se hallan también en el interior del conducto. Iwu y cols. (1990) obtuvieron el 88% de los cultivos positivos. Aislaron 47 especies bacterianas distintas de las que el 55% correspondieron a anaerobios facultativos y el 21% a anaerobios estrictos. El 68% de bacterias que aislaron Baumgartner y Falkler (1991), en los últimos 5 mm apicales de los conductos con lesiones periapicales, fueron anaerobias estrictas. En 1971 y 1975, Tronstad y Langeland y Haugen y Mjör, respectivamente, señalaron que la distancia entre la línea cementodentinaria y la cavidad pulpar no protege totalmente a la pulpa de los microorganismos de tal forma que periodontitis destructivas pueden responsabilizarse de la contaminación posterior de las pulpas de los dientes involucrados. En consecuencia, en las resorciones radiculares externas, que pueden aparecer en dientes con enfermedad periodontal [Harvey y Zander, 1959]; así como la presencia de conductos laterales, pueden ser una puerta de entrada de bacterias procedentes de las bolsas periodontales.

La composición microbiológica en el interior del conducto parece ser cuantitativamente menor y cualitativamente más reducida, limitada a menos especies, que en las bolsas periodontales. Además, los microorganismos dominantes en las lesiones periodontales pierden relevancia en la microbiota intraconducto.

Los cocos y bacilos son los morfotipos bacterianos más abundantes en los conductos radiculares, mientras que las espiroquetas no se aíslan habitualmente. Las especies más frecuentemente aisladas corresponden a cocos gram positivos, incluyendo *Peptostreptococcus spp* y *Streptococcus spp* o bacilos gram positivos como *Actinomyces propionicus* y *Rothia dentocariosa* y bacilos gram negativos como *Porphyromonas gingivalis* y *Campylobacter spp*. En las bolsas periodontales abundan las espiroquetas, los bacilos y microorganismos móviles, no hallándose correlación con determinadas especies aisladas de los conductos radiculares.

Existen, de igual manera, una serie de interrelaciones microbianas en las infecciones polimicrobianas y mixtas de los conductos radiculares, con constantes intercambios metabólicos entre las distintas especies microbianas. Esta dependencia nutricional establece unas asociaciones fuertemente positivas o negativas, como indicó Sundqvist en 1992. Según este autor, el *Fusobacterium nucleatum* promueve asociaciones positivas con *Peptostreptococcus micros*, *Selenomona sputigena*, *Campylobacter rectus* y *Porphyromona endodontalis*. La *Prevotella intermedia* es afín a *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus anaerobius* y *Eubacterium spp*; mientras que la *Porphyromona endodontalis* inhibe el crecimiento de la *Prevotella intermedia*. Estas asociaciones vienen reguladas, en parte, por la capacidad de algunas bacterias de liberar bacteriocinas, proteínas capaces de inhibir el crecimiento de determinados microorganismos. Los estreptococos tienen la capacidad de inhibir, *in vitro*, muchas bacterias anaerobias. Esta inhibición está mediada por la formación de peróxido de hidrógeno [Sundqvist, 1992].

El fenómeno de coagregación también influye en la capacidad asociativa de las bacterias. Se han definido varios pares de coagregaciones bacterianas. *Fusobacterium nucleatum* muestra una fuerte tendencia a unirse por coagregación a una gran diversidad de bacterias de la cavidad oral, entre otras al *Peptostreptococcus micros* y al *Campylobacter rectus* [Kolenbrander, 1989].

Se sospecha que determinadas asociaciones bacterianas están relacionadas con una semiología específica. Gomes y cols. (1996) asociaron el dolor con las siguientes combinaciones bacterianas: *Peptostreptococcus spp/ Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp/ Prevotella melaninogenica* y *Peptostreptococcus micros/ Prevotella melaninogenica*; el flemón con *Peptostreptococcus micros/ Peptostreptococcus spp* y los conductos con exudados abundantes con *Prevotella spp/ Eubacterium spp* y *Peptostreptococcus spp/ Eubacterium spp*.

Por último, haremos mención a la microbiología en los fracasos endodóncicos de tal manera que la persistencia, multiplicación y migración de bacterias desde el interior de los conductos hacia los tejidos peripapicales es una de las principales causas de fracaso endodóncico. La incompleta desinfección químico-mecánica de los conductos mantiene una capa residual infectada que potencia la capacidad de los microorganismos en progresar hacia el interior de los túbulos dentinarios intrarradiculares, actuando como reservorio de microorganismos [Ando y Hoshino, 1990]. Es una cuestión de tiempo que esas bacterias alcancen el periápice, en donde se manifestará el fracaso. En las periodontitis apicales refractarias al tratamiento, Nair y cols. (1990), Kiryu y cols. (1994) y Lomçali y cols. (1996), identificaron acumulaciones bacterianas en áreas lagunares en el cemento radicular del ápice como uno de los motivos que entorpecen la curación periapical.

Las nuevas técnicas de toma de muestras, cultivos e identificación de anaerobios, complementado con análisis histoquímicos y su observación con microscopía electrónica han permitido asociar la especie *Actinomyces israelii* como una de las dos especies bacterianas que han sido aisladas con frecuencia en los tejidos periapicales de casos que no responden al tratamiento convencional de los conductos radiculares [Happonen y cols., 1985; Happonen, 1986; O'Grady y Reade, 1988; Figueres y Douglas, 1991]. Los últimos estudios de Abou-Rass y Bogen (1998), corroboraron los hallazgos identificando al género *Actinomyces* con una prevalencia del 31,8% seguidos en orden decreciente por *Propionobacterium* (22,7%), *Streptococcus* (18,2%) y *Staphylococcus* (13,6%); mientras que tan sólo identificaron un 4,6% de cocos gram negativos entéricos. Reader y cols. (1994), describieron casos refractarios al tratamiento causados por *Staphylococcus aureus*. Las bacterias gram positivas *Propionobacterium* y *Actinomyces israelii*, presentes con frecuencia en la dentina infectada y en el cemento perirradicular pueden causar lesiones actinomicóticas persistentes y rebeldes al retratamiento [Sundqvist y Reuterving, 1980; Figueres y Douglas, 1991], que se caracterizan por supuración, abscesos, formación de fístulas y una amplia rarefacción ósea perirradicular.

La especie *Propionobacterium propionicus* puede producir lesiones clínicamente indistinguibles de aquellas causadas por *Actinomyces israelii* y se han asociado repetidamente con fracasos endodóncicos acompañados con lesiones periapicales asintomáticas [Sjögren y cols., 1988].

La segunda especie bacteriana más comúnmente aislada en los fracasos endodóncicos con imagen periapical es el *Enterococcus faecalis* (32%) [Molander y cols., 1998], bacteria grampositiva anaerobia facultativa; mientras que en los conductos infectados no tratados y en los fracasos sin imagen periapical se hallan en muy poca relevancia [Sundqvist, 1992]. Las bacterias anaerobias facultativas son más predominantes que las anaerobias estrictas y menos susceptibles a la terapéutica antimicrobiana que estas últimas, por lo que se debe esperar su mayor persistencia después de procedimientos terapéuticos inadecuados [Gomes y cols., 1996].

Las levaduras también se asocian con periodontitis apicales refractarias al tratamiento. Waltimo y cols. (1997) identificaron levaduras en un 7% de las muestras obtenidas de conductos infectados con periodontitis apical persistente. Aisalaron los géneros *Candida* (más prevalente) y *Geotrichum* (*G. Candidum*). *C. Albicans* fue la especie más frecuentemente aislada, aunque también identificaron *C. Galabrata*, *C. Guilliermondii* y *C. Inconspicua*.

1.4.3.3.-Antinflamatorios no esteroideos (AINE).

Clínicamente desde Celso se ha considerado la inflamación como un proceso que cursa con una serie de signos y síntomas: rubor, calor, dolor, tumor e impotencia funcional. También podemos definir la inflamación como una respuesta normal y protectora del tejido lesionado por un agente traumático, químico o microbiano, y corresponde al esfuerzo del organismo para establecer el estado de reparación tisular.

Los fármacos con acción analgésica se agrupan en dos grandes familias: los analgésicos opioides, cuyo prototipo sería la morfina y los denominados analgésicos no opioides que a su vez se subdividen en analgésicos con acción antiinflamatoria (también denominados antiinflamatorios no esteroideos: AINE) y analgésicos antitérmicos que diferenciamos de los anteriores por su escasa o nula actividad antiinflamatoria (p.ej. paracetamol).

Los analgésicos no opioides comparten los mismos mecanismos de acción pese a diferenciarse en algunas de sus acciones farmacológicas. De modo escueto diremos que el principal mecanismo de acción de estas sustancias es la inhibición del enzima ciclooxigenasa lo cual conlleva a que disminuya la fiebre, se alivie el dolor y la inflamación y se altere la capacidad de agregación de las plaquetas.

El uso de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos es práctica común en la patología pulpo-periapical. La mayor parte de los procesos irritativos que involucran al tejido pulpar cursan con dolor moderado o severo. Pueden utilizarse como tratamiento paliativo en la hiperalgesia pulpar o bien combinados con tratamiento de conductos y/o antibióticos.

Los derivados del ácido salicílico como el ácido acetilsalicílico (AAS) y el acetilsalicilato de lisina poseen notables acciones antitérmicas, analgésicas, antiagregante de plaquetas y a dosis elevadas, (por lo menos 5 gramos diarios de AAS), antiinflamatorias. Está bien establecida la posibilidad de que el AAS, sobre todo a dosis antiinflamatorias, contribuye a la producción de úlcera gastroduodenales y de complicaciones hemorrágicas gastrointestinales altas así como la aparición del síndrome de Reye en niños y adolescentes.

Debido a los efectos indeseables de las pirazolidindionas (agranulocitosis, anemia aplásica, alteraciones digestivas) que se han atribuido a estos compuestos sus indicaciones se han visto restringidas a casos concretos de artritis reumatoide, espondilitis y otros procesos inflamatorios severos.

Sólo siguen utilizándose con cierta frecuencia la fenilbutazona, propifenazona y sulfinpirazona.

De los derivados del ácido acético destacamos a la indometacina, ketorolaco, tolmetina, aceclofenaco. El diclofenaco es un potente analgésico y antiinflamatorio y es uno de los AINE más utilizado en nuestro país. A dosis de hasta 200mg se dispensa como especialidad farmacéutica publicitaria para dolores agudos de diferentes etiologías. Sin embargo no está desprovisto de efectos indeseables sobre a nivel de aparato digestivo. *Voltaren*

EFP

En cuanto a los derivados del ácido propiónico destacamos los siguientes: ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno y naproxeno. La dosis diaria por vía oral de ibuprofeno es de 800mg. También producen los trastornos gastrointestinales característicos de los AINE aunque con menor incidencia. Al inhibir la agregación plaquetaria y aumentar por tanto el tiempo de sangría no debe utilizarse en pacientes con problemas de coagulación.

De los derivados del ácido antianílico y del ácido nicotínico se encuentran: el ácido niflúmico (dosis diaria por vía oral de 750mg), el ácido meclofenámico, el clonixinato de lisina, la isonixina y el momiflumato. No presentan ventajas claras sobre otro grupo de AINE y en cambio sus efectos indeseables son notables y frecuentes (25% de los pacientes) sobre el aparato digestivo, dispepsia, diarreas así como alteraciones de la función plaquetaria.

Digestión difícil y laboriosa de carácter crónico.

Los principales componentes de los derivados del oxicam disponibles en nuestro país son piroxicam, tenoxicam y meloxicam. La dosis oral de piroxicam es de 20 mg en una sola toma; en ocasiones puede bastar una dosis de 10mg o tener que aumentar hasta 30mg aunque también aumentará el riesgo de efectos indeseables. Los más descritos son los de localización gastrointestinal.

Del grupo de los analgésicos antitérmicos distinguimos a los paraaminofenoles, derivados de la anilina. El que más se utiliza es el paracetamol o acetaminofeno. Es un buen analgésico-antitérmico, pero no posee actividad antiinflamatoria.

Es un fármaco bien tolerado que a dosis habituales no origina efectos indeseables de consideración; sin embargo no siempre se es consciente de que la sobredosis aguda (15 gramos en el adulto, no muy difícil de alcanzar) ocasiona lesiones hepáticas potencialmente mortales. Cabe mencionar también la aceptable posibilidad de asociación del paracetamol con un opiáceo menor (codeína) para incrementar la analgesia.

De las pirazolonas, el metamizol es un potente analgésico que además produce un ligero efecto espasmolítico sobre la fibra muscular lisa, lo que lo hace útil para dolores de tipo cólico. También posee una potente acción antitérmica. Tiene escasos efectos sobre la mucosa gástrica y sobre la agregación de las plaquetas. La propifenazona se utiliza sobre todo en niños por vía rectal. Entre los efectos indeseables destacan la agranulocitosis que aunque la incidencia real es baja, el riesgo relativo es superior al de otros analgésicos. La acción sobre la mucosa gástrica es escasa si se compara con la de otros AINE, pero si la dosis es alta (por la ingesta por vía oral de ampollas con 2 gramos) llega a producir lesiones gástricas.

Por último diremos que los glucocorticoides por vía sistémica tienen pocas indicaciones puesto que la mayoría de las inflamaciones en este campo ceden con la administración de antiinflamatorios no esteroideos. No obstante, hay que tenerlos en cuenta en casos de inflamaciones graves en las que se considera necesaria su administración. Por el contrario, estos fármacos son muy utilizados por vía tópica en casos de inflamación no infecciosa, por ejemplo en casos de aftas o bien introducidos en forma de pomada en el interior del canal radicular.

1.4.3.4.- Hidróxido de calcio.

A partir de la combustión del carbonato cálcico se obtiene óxido de calcio y anhídrido carbónico. Al combinar la primera sustancia con agua se obtiene hidróxido cálcico.

Es éste un compuesto inestable susceptible de combinarse con el anhídrido carbónico del aire, transformándose de nuevo en carbonato cálcico. El hidróxido de calcio se utiliza mezclado con diversos vehículos (agua, solución salina, glicerina, aceites...) y por su elevado pH de alrededor de 12,5 a estas combinaciones se les han denominado pastas alcalinas utilizándose principalmente en el tratamiento de conductos radiculares como medicación temporal intraconducto [Azabal y cols., 1993; Canalda y Brau, 2001].

El mecanismo de acción de las pastas de hidróxido de calcio no es totalmente conocido. Con todo, se basa principalmente en su disociación en iones de calcio e iones hidroxilo que aumentan el pH ambiental en los tejidos vitales, con un efecto de inhibición del crecimiento bacteriano y una acción que favorece los procesos de reparación hística. Para Kontakiotis y cols. (1995), además del motivo mencionado el efecto antibacteriano puede deberse a la absorción del dióxido de carbono, necesario para el desarrollo de muchas especies bacterianas capnofílicas, por parte del hidróxido de calcio. Este último también altera las propiedades de los lipopolisacáridos presentes en la pared celular de muchas bacterias anaerobias que actúan como mediadores de la inflamación [Safavi y Nichols, 1994]. El hidróxido de calcio hidroliza la fracción lipídica de los lipopolisacáridos, favoreciendo la destrucción bacteriana [Safavi y Nichols, 1993]. Byström y cols. (1985) comprobaron *in vivo* un mayor efecto de inhibición microbiana con hidróxido de calcio. Sjögren y cols. (1991) y Ørstavik y cols. (1991) comprobaron que el periodo de tiempo necesario para que sea eficaz una medicación intraconducto de hidróxido de calcio es de una semana. Periodos de tiempo inferiores son insuficientes [Estrela y cols., 1998]. La medicación intraconducto con una pasta de hidróxido de calcio favorece la disolución de los restos de tejido pulpar en condiciones de anaerobiosis [Yang y cols., 1995]. Si se efectúa el tratamiento en dos sesiones, al finalizar la primera se aplica una medicación con hidróxido de calcio. En la segunda, al volver a irrigar con una solución de hipoclorito sódico, la capacidad de limpieza sobre los restos pulpaes se incrementa, siendo mayor que cuando se efectúa en una única sesión [Wadachi y cols., 1998].

La limpieza del conducto obtenida mediante una medicación de hidróxido de calcio seguida de una irrigación con hipoclorito sódico al 0,5% es tan efectiva como cuando se utiliza una concentración superior, al 5,25% [Türkun y Cengiz, 1997].

Como se dijo en su momento, la obtención de un sellado hermético del sistema de conductos radiculares, en las tres dimensiones del espacio, es uno de los objetivos de la obturación. Porkaew y cols. (1990) comprobaron experimentalmente que el empleo de una medicación temporal con una pasta de hidróxido de calcio en solución acuosa, mejoraba el sellado apical conseguido en la posterior obturación de los conductos, respecto al grupo control en el que no se usó medicación. De igual manera, la medicación temporal con una pasta de hidróxido cálcico se ha venido utilizando en el interior de los conductos radiculares con la intención de favorecer la aposición de tejidos calcificados que obliteren el orificio apical, especialmente cuando el ápice está incompletamente formado [Frank, 1966; Cvek, 1972], para favorecer la reparación periapical en los casos de periodontitis con osteolisis notable [Canalda, 1990; Leonardo y cols., 1994], o posibles lesiones quísticas [Freeman y cols., 1995] y para prevenir la resorción inflamatoria radicular [Cvek, 1973].

No se sabe a ciencia cierta el mecanismo por el que el hidróxido de calcio favorece la reparación hística y la aposición de tejidos calcificados. Existe, es cierto, un efecto de inhibición microbiana imprescindible para conseguir una reparación en los tejidos dañados. Sustancias con un elevado pH como el hidróxido de bario (12,6) colocadas como medicación intraconducto, pero sin iones de calcio, no han mostrado un efecto favorecedor de la reparación apical. Compuestos con estos mismos iones pero con un pH inferior, tampoco lo muestran [Smith y cols., 1984]. Se piensa que la conjunción de un pH alto, provocado por la liberación de iones hidroxilo, junto con la presencia de iones de calcio, crea un ambiente favorable para conseguir la reparación apical y periapical.

Kardos y cols. (1998) creen que los iones de calcio pueden interaccionar con aniones tales como las fosfatasas, ocasionando diversos efectos favorables a la reparación, como la producción de energía por fosforilación oxidativa.

Es posible, así mismo, que exista un efecto indirecto; el hidróxido de calcio disminuye la producción de prostaglandinas en cultivos de monocitos estimulados por lipopolisacáridos. De este modo favorecería la reparación hística, mas que estimulando la osteogénesis y la cementogénesis, inhibiendo la lisis ósea y cementaria mediada por las prostaglandinas [Segura y cols., 1996].

La medicación con hidróxido de calcio en el interior de los conductos radiculares de dientes infectados es una terapéutica que ha dado buenos resultados, especialmente en los casos de periodontitis apicales [Souza y cols., 1989]. En dientes con esa patología, al predominar las bacterias anaerobias estrictas, una medicación con hidróxido de calcio durante una o dos semanas ha demostrado ser eficaz. Sin embargo en los fracasos endodóncicos predominan las anaerobias facultativas, especialmente el *Enterococcus faecalis*, el cual es bastante resistente a esta medicación. Algunos investigadores encontraron que esta bacteria no era destruida por el hidróxido de calcio en un periodo de diez días [Haapasalo y Ørstavik, 1987; Ørstavik y Haapasalo, 1990]. Para evitar las resistencias mencionadas, varios autores han propuesto combinar una solución acuosa, o con glicerina, de hidróxido de calcio con una moderada proporción de paramonoclorofenol alcanforado, habiéndose obtenido buenos resultados con estas mezclas [Leonardo y cols., 1993; Siqueira y De Uzeda, 1998].

cresolove

1.4.3.5.- Antibioterapia.

Uno de los motivos de la aparición alarmante de resistencias microbianas a los antibióticos es su uso indebido. Los antibióticos pueden emplearse con efectos curativos o terapéuticos o con una finalidad preventiva o de cobertura. El uso indiscriminado o inadecuado de antibióticos con carácter profiláctico promueve la formación de cepas multirresistentes [Piédrola y Castillo, 1995].

El primer paso que conviene seguir para prevenir la aparición de resistencias bacterianas es administrar antibioterapia cuando su indicación sea imprescindible, para obtener un efecto curativo o bien para evitar el recrudecimiento de una infección crónica e inactiva [Maggiore y cols., 1994; Alexander, 1997].

Debido al carácter polimicrobiano de las infecciones pulpar y periapical, está más indicada la prescripción de antibióticos de amplio espectro, salvo en aquellos casos refractarios al tratamiento que no respondan a la terapéutica empírica convencional. En estos casos podría estar indicada la obtención de una toma de muestras, identificación microbiana y realización de antibiograma con el objetivo de ser más selectivos sobre el microorganismo causante del cuadro clínico [Barnett y cols., 1988; García, 1994].

Atto. Pseudomonas
↳ el propoxaco
(quinolona)

intra periodical x Pseudomonas aeruginosa.

La orientación antibiótica depende también de si el proceso infeccioso se localiza en la pulpa, en las mucosas o en el periodonto. No obstante, antes de elegir la antibioterapia más adecuada es imprescindible realizar una exhaustiva historia médica del paciente que permita determinar alguna contraindicación o interacción medicamentosa que obligue a replantear la orientación terapéutica.

En la administración de un antibiótico se intentan alcanzar niveles terapéuticos eficaces sin causar perjuicio en el huésped. El pico sérico obtenido de la concentración de un antibiótico determinado frente a una especie bacteriana específica ha de ser tres o cuatro veces superior a su concentración mínima inhibitoria [Pallach, 1994]. Dosis inferiores serán insuficientes para obtener un resultado terapéutico eficaz con el riesgo de enmascarar la sintomatología clínica infecciosa al disminuir en apariencia el contingente microbiano y de favorecer la recurrencia del cuadro clínico, mientras que si administramos dosis superiores podríamos causar efectos iatrogénicos sobre el huésped sin conseguir ninguna mejora en el resultado terapéutico. De igual manera es muy importante conocer la farmacocinética de los antibióticos que se prescriben para poder variar la dosis y el intervalo de tiempo, según sean las necesidades del paciente o la posible toxicidad del antibiótico [Peterson, 1987; Slots, 2000].

Yato-
mejor y significa
"vidio".

idiotipica
↳ enfermedad de tipo o
signos positivos o
desconocido sin causa
estivara aparente

Debido a la gran cantidad de procesos infecciosos que afloran en la patología oral, los antimicrobianos han sido analizados en diversos ensayos y estudios clínicos tratando de determinar diferentes aspectos clínicos, terapéuticos, posológicos, o bien comparando las diferentes concentraciones tisulares, dependiendo de la capacidad de fijación del fármaco.

La aparición de nuevos antibióticos de uso ya habitual en la terapéutica odontológica general y endodóncica (pulpar y periapical) en concreto, así como el aumento del número de resistencias bacterianas no hace sino resaltar la necesidad de un uso racional de estos fármacos y el desarrollo de líneas de investigación que contribuyan a ello. La claritromicina, un nuevo macrólido de reciente aparición, es el antibiótico utilizado para nuestro estudio.

La utilización de antibióticos en la terapéutica de conductos se suele limitar esencialmente a la prevención de la extensión local y las consecuencias de la diseminación hematogena que en determinadas circunstancias podemos producir durante la instrumentación biomecánica de los conductos radiculares si bien es rara la presencia de infecciones graves, ya que la terapéutica endodóncica enfatiza la importancia de la instrumentación y la reducción o eliminación de los microorganismos. Desde un punto de vista farmacológico cabe resaltar que en las infecciones odontogénicas se ha descrito la presencia de una flora polimicrobiana con anaerobios obligados [Borovio, 1994; Pumarola 1996; Cañada y cols., 1996]. Ello implica que el espectro microbiano de las infecciones bucales es relativamente restringido en cuanto a las especies bacterianas detectadas [Bascones y cols., 1996; Herrera y cols., 1996 y 2000].

Conforme lo establecido con anterioridad en el ámbito de las infecciones de conductos radiculares las bacterias predominantes las podemos agrupar a modo de resumen en:

- ❖ Anaerobios obligados:
Cocos Gram-positivos: *G. Peptococcus* y *G. Peptostreptococcus*.
Cocos Gram-negativos: *G. Veillonella*.
Bacilos Gram-positivos : *G. Eubacterium*, *G. Bifidobacterium*.
Bacilos Gram-negativos: *G. Porphyromonas*, *G. Prevotella*,
G. Bacteroides, *G. Fusobacterium*, *G. Actinomyces*.
B facultativo
- ❖ Anaerobios Facultativos:
Cocos Gram-positivos: *G. Streptococcus*
Bacilos Gram-negativos: *G. Eikenella*.

Un espectro restringido implica también que de los cientos de antibióticos disponibles, sólo unos pocos bastan para las necesidades derivadas de las infecciones bacterianas en odontología. De manera escueta se puede concretar en [Morcillo, 1997]:

- ❖ Primera línea, β -Lactámicos: Penicilinas G y V
Amoxicilina
Amoxicilina y ácido clavulánico
- ❖ Alternativas: Macrólidos: eritromicina, claritromicina
Nitroimidazoles: metronidazol
Lincosamidas: clindamicina
Tetraciclinas: doxiciclina
- ❖ Uso ocasional: Aminoglucósidos, Vancomicina, Cotrimoxazol.

atb. con aminoglucósidos con iones glucarídicos se obtienen de Streptomyces.

atb. de Streptomyces orientalis, contra bact. que (+) st estafilococos.

Cabe decir que ningún antibiótico es eficaz contra todas las cepas de patógenos implicados en la patología endodóncica. No obstante el más satisfactorio es la penicilina, efectiva contra los microorganismos más implicados en la patología pulpar (cocos gram positivos). Además es bien tolerada, tiene poca toxicidad y con acción bactericida ya que bloquean los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana únicamente existente en las células procariotas. Por ello se entiende el papel preponderante de la penicilina G o penicilina natural en casos de infecciones graves [Contreras y Torres, 2000].

Aunque por razones prácticas, la penicilina G tiene un uso exclusivo por vía parenteral, se prescriben otras penicilinas de amplio espectro y de cómoda administración por vía oral. La más utilizada es la amoxicilina que alcanza el pico plasmático a las 2 horas de su absorción. Tiene una posología aceptable para el paciente (adultos: 500-1000mg /8h. y en niños: 25-100mg /6-8h.) y una tolerancia excelente. También se utiliza en la profilaxis antibiótica en pacientes de riesgo como se verá más adelante [Ehrenfeld y Hagenmaier, 1996; Bascones y cols., 1997;].

Podemos decir que éste es el fármaco de primera elección en infecciones de origen odontogénico si bien es cierto que la aparición de infecciones orales y odontogénicas en las que participan cepas resistentes productoras de β -lactamasas ha demostrado la eficacia alcanzable con la administración de amoxicilina asociada al ácido clavulánico. Éste, como inhibidor enzimático, hace asequibles a la amoxicilina a los gérmenes productores de β -lactamasas. No obstante el uso y abuso de las penicilinas promueve la aparición de cepas bacterianas productoras de β -lactamasas por parte de algunas especies de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium (F.nucleatum)* y *Streptococcus viridans* [Greenberg y cols., 1979; Heimdahl y cols., 1980 y 1981], lo que convierte a las penicilinas en un antibiótico inefectivo frente a estos organismos resistentes a la penicilina.

La combinación de amoxicilina o ampicilina con inhibidores de las β -lactamasas (amoxicilina / ácido clavulánico y ampicilina / sulbactam) ha permitido ampliar su espectro de acción a todas aquellas cepas bacterianas productoras de β -lactamasas, que en el caso de *Staphylococcus aureus* representan el mecanismo del 80% de las resistencias desarrolladas [Hull y cols., 1989; Bascones y Manso, 1993].

Cuando un paciente ha demostrado su intolerancia a las penicilinas (entre un 0.7 a un 10% de la población manifiesta reacciones adversas sobre todo de tipo alérgico), hay que plantearse una quimioterapia alternativa.

La eritromicina es el macrólido de referencia. Su espectro antibacteriano coincide aproximadamente con el de las penicilinas G y V por lo que no puede ser considerado un antibiótico de amplio espectro. Su vida media es corta con lo que se traduce en un intervalo de dosificación entorno a las 6 horas (adultos: 250-500mg /6h y en niños: 7.5-12.5m,g/ 6h). Un antibiótico macrólido también utilizado en el tratamiento de las infecciones odontogénicas es la espiramicina y su derivado la acetilspiramicina.

Los nuevos antibióticos macrólidos han buscado ampliar el espectro hacia gram negativos, aumentar la vida media y por tanto alargar el intervalo entre dosis, mejorar la biodisponibilidad por vía oral y disminuir la intolerancia digestiva. Algunos de estos aspectos han sido favorablemente alcanzados por claritromicina, objeto de nuestro estudio (vida media tres veces superior a eritromicina) y con azitromicina (vida media de 8 a 16 veces superior a la eritromicina). Además ambos antibióticos son más estables en medio ácido que la eritromicina y son mejor tolerados.

El más utilizado de los nitroimidazoles en la clínica odontológica es el metronidazol. Es un antibiótico de origen sintético y de acción bactericida que desnaturaliza el ADN bacteriano. En su uso en el tratamiento de infecciones odontogénicas debe tenerse en cuenta que, aunque activo frente a bacilos gram negativos y espiroquetas, sólo es moderadamente activo frente a cocos anaerobios y no es activo frente a aerobios.

La dosificación recomendada en adultos varía entre 250-500mg /8h. El metronidazol es también utilizado en asociación con β -lactámicos (amoxicilina) o macrólidos (espiramicina) [Bascones y Manso, 1993].

En la actualidad el uso de lincosamidas está virtualmente limitado a la clindamicina. Al igual que los macrólidos son eminentemente bacteriostáticos aunque a elevadas concentraciones pueden ser bactericidas. Es muy activo frente a los anaerobios de la cavidad bucal y con muy buena difusión por el hueso, ya que alcanza unos niveles más altos que los valores de la concentración mínima inhibitoria para la mayoría de las bacterias sensibles. Esta característica la convierte en una buena opción terapéutica en las osteomielitis e infecciones periapicales agudas. No obstante, es un antibiótico en el que se ha de tener presente el riesgo implícito de inducir colitis pseudomembranosa [Gill y Pallasch, 1981]. Su mecanismo de acción es común al de aquéllos: actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana, al unirse a la fracción 50S ribosómica. Ahora bien, sólo una molécula del macrólido o de la lincosamida puede estar unida a la misma subunidad 50S ribosómica, lo que contraindica su asociación ya que compiten entre sí por un mismo punto de fijación.

La clindamicina tiene una probada efectividad contra anaerobios y una gran capacidad de penetración en estructuras óseas. Es activo por vía oral (adultos: 150-450mg /6h. y niños: 2-5mg/Kg /6h) siendo sus principales efectos adversos la posible aparición de hipersensibilidad y de diarreas. Conviene mantener este antibiótico, dada su eficacia, en una posición de reserva para infecciones odontogénicas graves, evitando en lo posible su uso indiscriminado en casos triviales [Suarez y Pose, 1996].

Las tetraciclinas son los antibióticos clásicos de amplio espectro. Las tetraciclinas se utilizan en el tratamiento de la periodontitis juvenil localizada y en casos de osteitis alveolar. Salvo éstas u otras indicaciones en las que puedan tener un papel preferente, las tetraciclinas pueden también ser una segunda alternativa al uso de penicilinas [Moreno, 1994].

Cuando deben utilizarse se prefiere doxiciclina, o minociclina, por su mejor perfil farmacocinético que permite intervalos de dosificación de 12 a 24 horas. La doxiciclina tiene un amplio espectro de acción frente a bacterias gram positivas aerobias y anaerobias, así como frente a anaerobios gram negativos. Por otro lado se han descrito resistencias plasmáticas en bacterias gram positivas y gram negativas [Chow y cols., 1978; Fiehn y Westergaard, 1990].

La endocarditis bacteriana es una enfermedad rara, grave y en ocasiones fatal producida por una bacteriemia en el torrente sanguíneo con afectación cardíaca. La incidencia de endocarditis bacteriana es mayor en pacientes con ciertas anomalías valvulares que en pacientes sin ellas. *Streptococcus viridans*, una especie bacteriana que se encuentra de forma común en la boca y orofaringe, ha sido aislado en un gran número de casos de endocarditis bacteriana aunque muchas especies de bacterias e incluso hongos, tanto orales como extraorales pueden producir endocarditis bacteriana [Wahl y Wahl, 1993]. Se desarrolla, pues, normalmente en individuos con defectos estructurales cardíacos subyacentes y en aquellos con antecedentes de fiebre reumática y/o de endocarditis infecciosa. En pacientes mayores de 65 años también aumenta el riesgo de padecer endocarditis infecciosa. Otros pacientes que deben considerarse en el grupo de alto riesgo de padecer endocarditis infecciosa por enfermedades o tratamientos dentales son los pacientes con antecedentes de lupus eritematoso, síndrome de Down, esplenectomía o bazo afuncional, toxicómanos intravenosos, granulocitopenia e insuficiencia renal crónica, así como los enfermos en hemodiálisis o que han recibido un trasplante renal [Boj y cols., 1994; Perezagua y cols., 1994].

La bacteriemia puede ocurrir espontáneamente o tras procedimientos quirúrgicos o dentales que afecten a mucosa o tejidos contaminados. Se pueden distinguir tratamientos bucodentales de alto riesgo, como exodoncias, cirugía bucal y periodontal, detartraje, raspado y alisado, curetajes, tallados, tratamientos endodóncicos, aplicación de matrices, tratamientos de pulpitis (sobre todo agudas), reimplantes dentarios, implantes osteointegrados y colocación de prótesis inmediatas [Dajani y cols., 1997].

La profilaxis no está recomendada en procedimientos de bajo riesgo como ajustes ortodóncicos simples, pérdida de dientes temporales, cepillado, irrigaciones intraorales, inyección local de anestesia (no intraligamentosa), colocación del dique de goma, retirada de puntos de sutura y tratamiento no endodóncico en el interior del conducto, como colocación de postes y reconstrucción coronal. El riesgo de estos procedimientos está en relación directa con el estado de salud bucodental del paciente y más concretamente con la integridad del surco gingival y de la adherencia epitelial. En las nuevas pautas de la Asociación Americana de Cardiología [Dajani y cols., 1997] se recomienda una dosis de 2 g de amoxicilina para adultos, en vez de 3 g. Se ha comprobado que una dosis de 2 g consigue niveles séricos adecuados durante varias horas causando menos efectos adversos gastrointestinales.

La eritromicina, usada en los pacientes alérgicos a la penicilina, ha sido eliminada por sus efectos gastrointestinales y complicada farmacocinética y, en su lugar, se introducen la clindamicina, las cefalosporinas y los macrólidos de última generación [Dajani y cols., 1997].

Siempre que se administre profilaxis antibiótica, es aconsejable dejar intervalos de 14 días entre las sesiones de tratamiento. Esto evitará el desarrollo de resistencias [Bagán y cols., 1995].

cefalexina (v.o)
cefoxitina (i.m.)
cefazolina (i.m.)

A continuación se detalla la nueva pauta recomendada por la Asociación Americana de Cardiología [Dajani y cols., 1997]:

Pauta oral.

❖ No alérgicos a penicilina:

Amoxicilina: adultos, 2g (niños 50mg/Kg.) una hora antes de intervenir.

❖ Alérgicos a la penicilina:

Clindamicina: adultos, 600mg (niños 20mg/Kg.) una hora antes o

Cefalexina: adultos, 2g (niños 50mg/Kg.) una hora antes o

Azitromicina ó Claritromicina: adultos, 500mg (niños 15mg/Kg.)
una hora antes de intervenir.

*Cefalosporina
ej: cefalexina floxacilo*

Pauta parenteral.

❖ No alérgicos a la penicilina:

Ampicilina: adultos, 2g (niños 50mg/Kg.) iv o im 30 minutos antes.

❖ Alérgicos a la penicilina:

Clindamicina: adultos, 600mg (niños 20mg/Kg.) iv o im 30 minutos antes o

Cefazolina: adultos, 1g (niños 25mg/Kg.) iv o im 30 minutos antes.

Cefalosporina

La cuestión que plantea mayor controversia es si se debe realizar cobertura antibiótica en un paciente sano. La poca presencia de bacterias en las pulpitis invalida la profilaxis.

No obstante, en los conductos infectados sintomáticos se puede aplicar el mismo protocolo de prevención de la endocarditis bacteriana para disminuir la bacteriemia consecuente a la instrumentación de los conductos [Rey y Alegre, 1994; Debelian y cols., 1995].

La prevalencia de la endocarditis bacteriana es de 50-60 casos por millón de habitantes y año [Bor y Himmelstein, 1984; Clemens y Ransohoff, 1984]. Además los bajos niveles de bacteremia son generalmente producidos por maniobras odontológicas con lo que existe una asociación directa con la endocarditis infectiva sumada al hecho de que el 58% de las endocarditis bacterianas acontecen sin mediar alteración cardíaca previa [Nissen y cols., 1992]. Por otro lado para Pallasch (1989) la eficacia protectora de la profilaxis antibiótica es tan sólo del 49%, habiéndose notificado varios casos de eficacia fallida [Van der Meer y cols., 1992].

experiencia del profesional y manejo de la situación clínica.

Lavelle (1996) arguye que la microflora y el estado inflamatorio de los tejidos adyacentes al diente, incluyendo el periápice, condicionan la decisión del profesional en aplicar o no la cobertura antibiótica. La instrumentación de los conductos radiculares en sentido coronoapical disminuye el riesgo de extrusión de bacterias y de tejido necrótico hacia el periápice [Beeson y cols., 1998; Hinrichs y cols., 1998], lo que reduce de forma considerable la bacteriemia ocasionada. Si se tiene la precaución de instrumentar en este sentido los conductos, la cobertura antibiótica debería restringirse tan sólo a los conductos refractarios al tratamiento y a aquellos en los que la sintomatología periapical asociada persiste.

Revisión Bibliográfica

Existen detallados estudios en la literatura que tratan de desarrollar los diferentes elementos que intervienen en todo proceso infeccioso en el organismo. Los antibióticos han sido seguidos en diferentes situaciones evaluándose diferentes parámetros farmacocinéticos, toxicidades y eficacia clínica.

Mencionamos en primer lugar un estudio de finales de la década de los setenta que no estimaba un buen augurio a los estudios referentes a la difusión tisular de los antibióticos; Mugnier en 1979 relata la eficacia de la bacampicilina en las infecciones orofaciales en un estudio totalmente clínico de seguimiento de pacientes indicando, según este autor y en aquel año, que los modelos experimentales que estudian la difusión tisular son prácticamente inaplicables en odontoestomatología.

Se han venido desarrollando determinaciones de antibióticos en tejidos mediante métodos microbiológicos, usando diferentes especies bacterianas. La concentración de ampicilina en granulomas radiculares fue estudiada por Akimoto y cols. (1992). Usaron una dosis única del antibiótico y emplearon un método microbiológico usando *Micrococcus luteus* para su determinación, concluyendo que las concentraciones de ampicilina en granulomas radiculares excedían a la mayoría de las concentraciones mínimas inhibitorias para las bacterias más comúnmente aisladas en infecciones odontogénicas.

De igual manera, mediante marcadores radioactivos se ha podido hacer un seguimiento de determinados fármacos en la cavidad bucal en grupos de animales experimentales. Reseñamos un estudio en este sentido con un antiinflamatorio del grupo de los corticoides, la dexametasona. Wayman y cols. (1994) inyectaron dexametasona con marcador radiactivo en el vestíbulo bucal de ratas. Aquella fue absorbida desde el sitio de inyección y distribuida por la mandíbula, músculos y hueso contralateral de manera similar. Se comprobó una cierta afinidad ósea por este esteroide que según los autores podría ser beneficioso en el alivio del dolor intraóseo de origen endodóncico.

Un primer trabajo en el campo de la Odontología, con la combinación de los métodos microbiológico y de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), es el que desarrollaron Tuominen y cols. (1991). A través de cromatografía líquida de alta resolución con detector electroquímico desarrollaron un estudio piloto para determinar la penetración de eritromicina, en sus formas acetato y esterato, en lesiones periapicales (granulomas y quistes radiculares) de 26 pacientes sometidos a apicectomía. Las concentraciones del fármaco en tejidos periapicales después del tratamiento con acetato fueron tres veces mayores que después del tratamiento con esterato. En plasma, se determinaron las concentraciones, microbiológicamente, por el método de Bennet con *Bacillus subtilis*, siendo similares para ambas formas de eritromicina.

De igual manera, Rotzetter y cols. (1994) determinaron la cinética de espiramicina y metronidazol en fluido gingival, saliva y sangre humana mediante cromatografía líquida de alta resolución con detector ultravioleta. Los resultados mostraron que el fluido gingival contiene concentraciones mayores de espiramicina y metronidazol que aquellas necesarias para inhibir el crecimiento de bacterias patógenas para el periodonto. La espiramicina se encontró en mayor concentración en fluido crevicular gingival que en sangre, no encontrándose esta característica para el metronidazol.

Turrion (1992), determinó la farmacocinética de ciprofloxacino en tejidos tisulares bucales y plasmáticos mediante cromatografía líquida de alta presión con detector ultravioleta. Es un estudio que, aunque en este caso con una quinolona, guarda cierta similitud con el presentado en esta memoria por lo que vamos a desarrollarlo de manera somera.

En concreto fueron 28 individuos voluntarios de acuerdo a unos criterios de inclusión en el estudio desarrollado por el autor. Las muestras tisulares bucales aisladas comprendieron tejido óseo, en su mayoría mandibular, tejido gingival y saco folicular, además de un paciente en el que se obtuvo un granuloma.

Las muestras obtenidas fueron pesadas y almacenadas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el momento del análisis de la concentración del fármaco.

Los rangos de los pesos de las muestras eran de 20 a 118 mg para tejido óseo, de 23 a 109 mg para tejido gingival y de 22 a 156 mg para el saco folicular además de una muestra de granuloma de 215 mg.

El protocolo para la extracción de ciprofloxacino consistió en que dichas muestras se homogeneizaron en 3 ml de tampón fosfato 0,1 M, pH 7,4, en frío, por tratamiento ultrasónico en un homogeneizador ultrasónico. Seguidamente se centrifugaron a 20.000 rpm durante diez minutos. El sobrenadante se recogió y el residuo se volvió a tratar ultrasónicamente con 3 ml de tampón fosfato 0,1 M, pH 7,4 y tras la centrifugación, se recogió el sobrenadante. Los dos sobrenadantes combinados se sometieron a extracción con diclorometano (10 ml) tres veces, se agitó suavemente por medio de un agitador durante cinco minutos y seguidamente se centrifugó a 20.000 rpm, durante diez minutos. Las fases orgánicas recogidas y combinadas se evaporaron, en temperatura de 30°C , en condiciones de sequedad bajo corriente de nitrógeno. El residuo seco se redisolvió en 0,5 ml del eluyente para su análisis por HPLC. Alicuotas de 20 μl se inyectaron en el cromatógrafo.

A las muestras de plasma (1ml) o de saliva (3ml) se les añadió 1 ml de tampón fosfato 0,1 M, pH 7,4. Tras su mezclado se les adicionó 5 ml del solvente diclorometano. Se agitó suavemente por medio de un agitador durante cinco minutos y se centrifugó a 20.000 rpm. Esta extracción fue repetida dos veces. Las fases orgánicas recogidas y combinadas se evaporaron, en temperatura de 30°C , en condiciones de sequedad bajo corriente de nitrógeno. El residuo seco fue disuelto en 0,5 ml del eluyente antes de su análisis por HPLC. Alicuotas de 20 μl se inyectaron en el cromatógrafo. El sistema cromatográfico líquido de alta presión utilizado fue un Shimadzu, modelo LC-6A, equipado con un detector espectrofotométrico ultravioleta de longitud de onda variable y una columna cromatográfica Nucleosil C18 (120x0,4 cm, tamaño de partícula 5 μm).

Para el análisis de ciprofloxacino en las muestras plasmáticas y salivares, el eluyente o fase móvil fue una mezcla de agua (700ml), ácido ortofosfórico al 85% (1,9 ml), bromuro de tetra-n-butilamonio (1,4 g) y metanol (300 ml).

Para el análisis de ciprofloxacino y sus metabolitos oxo-ciprofloxacino, sulfociprofloxacino y desetilen-ciprofloxacino en las muestras tisulares bucales, el eluyente o fase móvil fue una mezcla de acetonitrilo (220 ml), metanol (40 ml) y ácido tricloroacético 0,02 M, pH 3,0 (740 ml). La velocidad de flujo fue de 0,4 ml/min. La longitud de onda se fijó a 277 nm.

Ciprofloxacino presentó una amplia distribución en tejidos bucales así como un amplio metabolismo. Tanto en tejido óseo cortical mandibular como en tejido gingival y en saco folicular estuvieron presentes los metabolitos oxo-ciprofloxacino, sulfociprofloxacino y desetilen-ciprofloxacino a concentraciones en el rango del compuesto inalterado ciprofloxacino.

Los parámetros farmacocinéticos calculados para el compuesto ciprofloxacino demuestran que la fluoroquinona ciprofloxacino alcanza rápidamente el tejido óseo cortical mandibular, tejido gingival y saco folicular con unas vidas medias de absorción de 0,89 h, 1,44 h y 1,73 h respectivamente. Las concentraciones máximas alcanzadas fueron 21,27 $\mu\text{g/g}$ en tejido óseo cortical mandibular, 20,73 $\mu\text{g/g}$ en tejido gingival y 24,27 $\mu\text{g/g}$ en saco folicular en un T_{max} (tiempo máximo) de 4,34 h, 5,26 h y 6,15 h respectivamente. Contrariamente a su rápida absorción, el ciprofloxacino presenta en los tejidos bucales estudiados una lenta eliminación. Las vidas medias de eliminación alcanzaron un valor de 23,10 h en tejido óseo cortical mandibular, 13,86 h en tejido gingival y 15,40 h en saco folicular.

Por su trascendencia en el trabajo que nos ocupa incluimos aquí una breve revisión de trabajos desarrollados mediante cromatografía en anestésicos locales, para su detección en pulpa dental.

El fracaso a la hora de eliminar por completo el dolor dental después de la administración de anestésicos locales en dientes con pulpas normales e inflamadas ha sido objeto de estudios [De Jong y Cullen, 1963; Frommer y cols., 1972], existiendo todavía cierta controversia acerca de los factores responsables de esos fracasos. Oertel y cols. (1993) hallaron la concentración de lidocaína en el maxilar superior diez veces más elevada que en la mandíbula, lo que podría explicar porqué los molares mandibulares son más difíciles de anestesiar. De igual modo se demostraron variaciones en los niveles sanguíneos de lidocaína en los alvéolos dentales de diferentes regiones. Así en el maxilar superior los valores obtenidos en la región molar fueron tres veces inferiores que aquellos de las regiones de incisivos y premolares; en contraste los valores más elevados se encontraron en la región molar en la mandíbula. Los autores postularon que el espesor del hueso y la distancia entre el punto de inyección local y el alvéolo podrían ser responsables de esas diferencias.

Los dos métodos más comunes usados para la cuantificación de anestésicos locales en plasma, suero y tejidos son la cromatografía de gases [Goebel y cols., 1980; Oertel y cols., 1993] y la cromatografía líquida de alta resolución [Wilson y Forde, 1990; Klein y cols., 1994; Lofti y cols., 1997]. La cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa ha sido usada durante muchos años para el análisis y aislamiento de péptidos naturales en tejidos biológicos y puede servir para una rápida y selectiva detección y separación de mediadores y neurotransmisores en las pulpas dentales tales como bradikina, sustancia P, neuroquina A [Goodis y Saeki, 1997] y catecolaminas [Schachman y cols., 1995]. La cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa es un método de separación que resulta de la distribución de las sustancias entre dos fases: una fase estacionaria no polar y una fase móvil polar. Aunque se ha demostrado ser un buen método para la identificación y cuantificación de lidocaína en suero y plasma [Wilson y Forde, 1990; Klein y cols., 1994; Lofti y cols., 1997], no se había usado en la identificación de lidocaína en tejido pulpar dentario, posiblemente debido a la carencia de un método de extracción del fármaco del tejido.

polipeptidos:
ácido gamma amino
capile
adrenaline
dopamine

En ese sentido Kanjanawattana y cols. (2001) desarrollaron un eficaz método de extracción y determinaron la recuperación de lidocaína de tejido pulpar dentario en perros mediante la cromatografía líquida de alta presión de fase reversa con detector ultravioleta. De forma somera diremos que las cantidades de lidocaína en pulpas de perro que fueron cuantificadas oscilaron de media entre los 0,21 µg/mg para los caninos maxilares que fueron más elevadas que los 0,17 µg/mg para los caninos mandibulares. Se consiguió una buena recuperación del 90% mediante el procedimiento de extracción de la lidocaína del tejido pulpar.

Las condiciones cromatográficas usadas en ese estudio dieron un bajo límite de detección; se detectó una mínima concentración de 0,1 µg/ml de lidocaína que indica la elevada sensibilidad del método empleado así como se demostró la reproducibilidad del método para la cuantificación de la lidocaína. Para los autores la mayor cantidad de lidocaína encontrada en pulpa dental en su estudio con respecto a la encontrada en el alvéolo dental [Oertel y cols., 1993] pudo ser debida a la diferencia de los substratos animal en el primer caso y humano en el segundo. Además, el tercio apical radicular de los perros se divide en numerosos y estrechos conductos accesorios acabando en numerosas foraminas [Masson y cols., 1992]. Este hecho podría permitir mayor penetración de los anestésicos locales en la pulpa dental; la menor concentración de lidocaína en la pulpa dental de los caninos mandibulares de los perros después de la infiltración mandibular podría ser debida, según los autores, a la diferencia de posición del extremo apical: el ápice radicular de los caninos mandibulares aparece en una posición más ventral que en los caninos maxilares. Así mismo el hueso mandibular es más denso y grueso, lo que podría hacer más dificultosa a la lidocaína la penetración en la pulpa dental.

Los autores continúan arguyendo que es improbable que la lidocaína se distribuya en la pulpa dental a través de los vasos sanguíneos. La vasoconstricción en los anestésicos locales previene la absorción de la droga en los vasos, por eso reducen la toxicidad sistémica de la sobredosis.

Goebel y cols. (1980) encontraron un pico de 3,0 µg/ml de lidocaína en sangre cuando se administraron unos 11 carpules de lidocaína 2% (400 mg) con 1:200.000 de epinefrina así como un pico promedio de nivel sérico, después de una infiltración de 36 mg de lidocaína sin epinefrina en los premolares maxilares, de 0,31 µg/ml.

Para Kanjanawattana y cols. (2001) es altamente probable que la droga difunda desde el lugar de la inyección local al interior de la pulpa dental. Ello está en contraste con Olgart y Gazelius (1977) que sugirieron que determinados agentes como la lidocaína y la adrenalina no se distribuyen al interior de la pulpa dental desde el lugar de la inyección submucosa. Estos autores encontraron que la adrenalina, tanto sola como acompañada de lidocaína, causó casi la completa inhibición del flujo sanguíneo pulpar; ese efecto era seguido de una total inhibición de la actividad sensitiva nerviosa. Como resultado de todo ello, los autores preconizaron que la adrenalina no actuó en los vasos sanguíneos dentro de la pulpa dental y sólo en las arteriolas próximas al diente. Un postulado que no pudo ser comprobado en su experimento.

La presencia de lidocaína en la pulpa dental después de una inyección local indicó que aquélla actúa no sólo en el lugar de la inyección sino también dentro de la pulpa dental [Kanjanawattana y cols., 2001]. Las fibras nerviosas mielínicas y no mielínicas en la pulpa dental se mostraron susceptibles a los anestésicos locales [Bodin, 1995; Ford y cols., 1984]. Esto podría explicar la obtención de una anestesia más profunda con el uso de más elevadas concentraciones o volúmenes de anestesia local; es posible que dos diferentes modos de acción estén implicados en la anestesia pulpar: los anestésicos locales pueden actuar en el interior de la pulpa dental y en el área apical mientras que la adrenalina podría actuar en las arteriolas del área del ápice radicular [Kanjanawattana y cols., 2001].

Mediante la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector electroquímico, Chu y cols. (1992) evaluaron los efectos de la comida en la biodisponibilidad de la claritromicina.

Se tomaron muestras plasmáticas a 26 voluntarios sanos en condiciones de ayuno y en condiciones de no ayuno; la comida tomada inmediatamente antes de la dosis incrementó la amplitud de absorción en aproximadamente un 25%; en general, tal incremento es secundario y sería de poca significación clínica para las habituales pautas de 250 y 500 mg de claritromicina tomadas dos veces al día. Para finalizar, los autores sugieren que la claritromicina se puede administrar tanto en presencia como en ausencia de comida.

De forma similar, Kees y cols. (1998), desarrollaron un método para la determinación de antibióticos macrólidos en matrices biológicas mediante cromatografía líquida de alta resolución con detector electroquímico. El ensayo se empleó para el análisis de claritromicina, roxitromicina y azitromicina en diversas matrices biológicas como plasma, saliva, glóbulos blancos, jugo gástrico, secreción bronquial, humor acuoso, mucosa bronquial y mucosa gástrica provenientes de voluntarios sanos y de pacientes. La recuperación de los antibióticos macrólidos del agua y del plasma fue del 80-90%. Usando 0,5 ml de plasma se pudo determinar con aceptable precisión y exactitud: 30 ng/ml de claritromicina, 50 ng/ml de roxitromicina y 10 ng/ml de azitromicina. Como circunstancia relacionada con nuestro trabajo por el uso frecuente de los anestésicos locales en el campo de la Odontología hay que mencionar que, durante su estudio, los autores observaron que el anestésico local lidocaína, presente en elevadas concentraciones en plasma y mucosa bronquial de pacientes sometidos a broncoscopia, interfería con la determinación del metabolito activo de la claritromicina, el 14-hidroxi claritromicina, lo cual obligó a cambiar las condiciones cromatográficas para solventar esta circunstancia.

Bruce y cols. (2001) llevaron a cabo un estudio para observar el efecto *in vivo* de la administración oral de claritromicina en la actividad catalítica *in vivo* de los citocromos P450 1A2, 2C9 y 2D6. Al igual que la eritromicina, la claritromicina posee un potente mecanismo inhibitorio de la subfamilia del citocromo P450 3A que media las reacciones metabolizantes oxidativas de esos macrólidos [Rodrigues y cols., 1997].

propio mecanismo
con los macrólidos
biológicos de la oxidación

De este modo, la claritromicina reduce el aclaramiento de unos bien caracterizados sustratos del citocromo P450 3A como lo son la ciclosporina, el midazolam y la carbamacepina. Además la claritromicina al igual que la eritromicina afectan al metabolismo de la teofilina [Periti y cols., 1992; Gillum y cols., 1993]. La claritromicina también ha demostrado alterar el metabolismo de la clozapina que es sustrato de los citocromos P450 1A2 y 3A así como interaccionar con el sustrato del citocromo P450 2C9 de la warfarina lo que resulta en un aumento del efecto anticoagulante [Recker y Kier, 1997].

Bruce y cols. en su estudio de 2001 se centraron en evaluar si la claritromicina alteraba la actividad *in vivo* de los citocromos P450 1A2, 2C9 y 2D6 sumados a los ya establecidos sobre la subfamilia 3A. Estos cuatro enzimas son los principales enzimas metabolizantes en humanos y explican el metabolismo de más del 90% de los fármacos administrados que requieren biotransformación para su eliminación. Cada uno de los fármacos prueba usados, tolbutamida, cafeína y dextrometorfan, fueron validados individualmente como efectivos y como sondajes específicos para el seguimiento de los citocromos P450 1A2, 2C9 y 2D6, respectivamente. Fueron administrados en forma de *cocktail* oral a doce sujetos varones sanos antes y siete días después de la administración oral de claritromicina (500 mg dos veces al día). Se recogieron muestras de orina y sangre y se evaluaron cada uno de los compuestos y sus metabolitos mediante cromatografía líquida de alta resolución; concluyendo que la claritromicina no tenía ningún efecto significativo en las actividades catalíticas de los citocromos P450 1A2, 2C9 y 2D6 en los sujetos sanos evaluados mediante cafeína, tolbutamida y dextrometorfan, respectivamente.

Niessen (1998) desarrolló una revisión de los análisis de antibióticos y compuestos antibacterianos mediante cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas. Para el autor la principal área de aplicación de este método es confirmar la identidad de los niveles de residuos en productos de comida animal para consumo humano. La cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas juega un importante papel en la determinación y confirmación de sulfonamidas, antibióticos β -lactámicos, fluoroquinonas, así

como otros grupos que incluyen aminoglucósidos, cloramfenicol, tetraciclinas y antibióticos macrólidos. La facilidad de operación y la robustez de la actual cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas, basado en la ionización bajo presión atmosférica, hace que este sistema pueda ser aplicado a una gran variedad de campos analíticos. El sistema con electrospray y la técnica de ionización han llegado a ser las técnicas de elección en muchas áreas encaminadas a la caracterización de péptidos, proteínas y otras macromoléculas biológicamente relevantes.

El autor narra en su estudio de revisión las características generales del sistema de cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas. Destaca tres procedimientos en el desarrollo del sistema: a) nebulización de la columna efluente, eliminación de los constituyentes de la fase móvil, vaporización del compuesto y subsecuente ionización por ejemplo con el sistema del haz o chorro de partículas, b) ionización directa del reducido efluente, por ejemplo, mediante el flujo continuo de bombardeo con átomos rápidos y c) nebulización de la columna efluente o bien bajo presión atmosférica o bien bajo presión reducida, disolución de las gotitas, seguida de o bien ionización gaseosa o bien ionización con evaporización, por ejemplo, termospray, electrospray, usado en nuestro estudio, o nebulizador caliente.

El autor continúa señalando que en lo referente al margen de flujo, sólo los sistemas termospray y nebulizador caliente para ionización química bajo presión atmosférica, son compatibles con las columnas convencionales de cromatografía líquida con unos márgenes de flujo de 1-2 ml/min. Los sistemas de electrospray y chorro de partículas se usan preferentemente con flujos de entre 0,1 y 0,5 ml/min mientras que en el sistema del flujo continuo de bombardeo con átomos rápidos se operan con unos márgenes de entre 1 a 15 μ l/min compatible con columnas microcapilares de <0,5 mm.

En términos de la composición de la fase móvil, la mayoría de sistemas son compatibles con la cromatografía de fase reversa usando solventes que contienen una mezcla de acetonitrilo o metanol y agua.

Niessen (1998) refiere también como un paso crucial en el éxito de la cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas, la ionización de los compuestos. En el sistema de chorro de partículas, el compuesto debe ser volatilizado antes de la ionización tras la cual se produce la desintegración por colisión con la superficie del ion.

Así, la volatilidad y la estabilidad térmica de los compuestos son factores que hay que considerar en la aplicación de este sistema. La mayor ventaja de este procedimiento de haz o chorro de partículas es que es capaz de producir una electro-ionización convencional y una ionización química con espectro de masas. El flujo continuo de bombardeo con átomos rápidos comprende un conjunto de sistemas con diferentes diseños en los cuales se utiliza el bombardeo con átomos rápidos para la ionización de los compuestos.

Los implementos usados en los sistemas termospray, electrospray y nebulizador caliente requieren mayores modificaciones en el espectrómetro de masas, debiendo instalarse una fuente especial de iones; los principios de trabajo de dichos sistemas son similares, la principal diferencia estriba en el modo de alcanzar la nebulización de la columna efluente. En el sistema electrospray, usado en nuestro trabajo, un intenso campo eléctrico en la aguja rociadora se usa para transformar el fino líquido en pequeñas gotitas. En el sistema del nebulizador caliente, el líquido se desintegra en un nebulizador neumático concéntrico por medio de un flujo de nitrógeno con la consiguiente evaporización de las gotitas en un tubo de cuarzo caliente; mientras en el sistema termospray el vapor expandido es el resultado de la evaporación del líquido en un tubo angosto y perforado. Los sistemas de ionización con electrospray y de nebulizador caliente actúan con una fuente de iones bajo presión atmosférica.

Se consideran dos modos de ionización aplicados en combinación con estos sistemas, a saber, la ionización química mediada por solventes inducida por electrones de un filamento caliente o de una descarga de electrodos (aplicado a los sistemas con termospray y con nebulizador caliente) o bien el proceso de ionización inducido por un campo eléctrico también llamado ion-evaporización

(aplicado a cualquiera de los tres sistemas: electrospray, termospray y nebulizador caliente).

Ambos modos conducen a una suave ionización resultando moléculas cationizadas, en el modo ion-positivo o moléculas anionizadas en el modo ion-negativo. En general, no se observa ninguna fragmentación a no ser que los iones sean sometidos de alguna manera a una diferencia de potencial y así ser propensos a una disociación mediada o inducida por colisión.

La fragmentación se puede alcanzar así mismo mediante descomposición térmica por ejemplo en el vaporizador con termospray. La necesaria aplicación de calor en los sistemas termospray y nebulizador caliente hacen de preferente aplicación del sistema electrospray en el análisis de moléculas altamente lábiles. El sistema termospray es de igual manera ampliamente usado en aplicaciones bioquímicas para la caracterización de péptidos y proteínas.

En la misma línea, el autor, nos refiere que, a la hora de elegir un determinado sistema de cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas, la primera elección estriba entre los sistemas que ofrecen una electro-ionización y una ionización química independiente de los solventes y aquellos otros que presentan una ionización química mediada por solventes o ion-evaporización. Cuando se requiera una electro-ionización el sistema del chorro o haz de partículas es la única alternativa posible.

En cuanto al análisis de los antibióticos macrólidos por medio de cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas, el autor de este trabajo de revisión nos orienta en los reducidos trabajos en ese sentido.

De esta manera Kokkonen y cols. (1991), llevaron a cabo un bioanálisis de la eritromicina 2-etilsuccinato en plasma humano por medio del sistema de flujo continuo de bombardeo con átomos rápidos. Se utilizó un interruptor de columna para permitir la cromatografía usando en la fase móvil un tampón fosfato, en una columna convencional de 4,6 mm.

La parte relevante del cromatograma fue una corta columna trampa donde los compuestos hidrofílicos fueron eliminados lavados con agua antes de la ionización del compuesto de interés en el sistema de flujo continuo de bombardeo con átomos rápidos. La ionización se llevó a cabo con un solvente fácilmente compatible con el sistema de flujo continuo de bombardeo con átomos rápidos, por ejemplo, conteniendo una matriz de glicerol y con un intervalo de flujo de 15 $\mu\text{l}/\text{min}$, también compatible con dicho sistema. Bajo esas condiciones el límite de determinación para la eritromicina 2-etilsuccinato en plasma fue de 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Pleasance y cols. (1992), por su parte, desarrollaron un análisis del residuo de eritromicina A y sus metabolitos en tejidos de salmón usando el sistema electrospray alcanzando un límite de detección de eritromicina de 0,5 y 1 mg/kg .

Mientras, Sanders y Delepine (1994), mediante el sistema de haz de partículas, expusieron su análisis de residuos de espiramicina en tejido muscular bovino logrando un límite máximo de residuos de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$; de manera similar se llevó a cabo el mismo análisis para neoespiramicina y eritromicina A.

El primer ensayo descrito, según definición de sus propios autores, para la determinación de la claritromicina en plasma humano mediante cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas (HPLC-MS) fue el estudio de Van Rooyen y cols. (2002).

El procedimiento de extracción de claritromicina se obtuvo añadiendo a 300 μl de plasma, 200 μl (0,1 M) de la solución tampón de $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ (carbonato-bicarbonato) (pH 9,2) y 100 μl de la solución "estándar interno" roxitromicina (3,76 ng/ml en agua). A continuación se añadió hexanetil acetato (1:1) (3 ml), se mezcló y se centrifugó. La fase acuosa se congeló durante tres minutos, y la fase orgánica se dejó secar en condiciones de vacío y a temperatura ambiente.

Los extractos obtenidos fueron diluidos en 300 μ l de acetonitrilo-agua (1:9), mezclados, transferidos a viales e inyectados 5 μ l en el cromatógrafo. La separación se produjo en una columna Supelco Discovery® C18, 5 μ m, 150x2,1 mm a 60 °C con un margen de fluido de 0,26 ml/min y con una fase móvil consistente en acetonitrilo, metanol y ácido acético (0,1% en agua) (25:25:50, v/v/v).

La recuperación de claritromicina fue de una media del 87,3% con un bajo límite de cuantificación de 2,95 ng/ml usando 0,3 ml de plasma. Este método se utilizó para cuantificar 230 muestras al día y según los autores es lo suficientemente sensible para emplearse en estudios farmacocinéticos.

A su vez, Lerner y cols. (2000) hicieron lo propio en un estudio para determinar la bioequivalencia de claritromicina en dos presentaciones orales del producto en voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de claritromicina y su metabolito activo 14-hidroxiclaritromicina se cuantificaron en un cromatógrafo líquido con detector de espectrometría de masas calculando determinados parámetros farmacocinéticos. El límite de cuantificación de claritromicina fue de 5 ng/ml. No encontraron diferencias significativas en la bioequivalencia determinada usando los parámetros farmacocinéticos o de claritromicina o de 14-hidroxiclaritromicina, con lo que los autores sugirieron que las futuras pruebas de bioequivalencia de este fármaco pueden hacerse mediante la sola cuantificación de claritromicina.

Benninger y cols. en 2004 llevaron a cabo un estudio comparativo de la biodisponibilidad de claritromicina de 500 mg entre un compuesto genérico de claritromicina (IVAX Pharmaceuticals, NJ, USA) y el producto de referencia (Biaxin Filmtab, Abbott Laboratories, IL, USA) mediante la determinación de este antibiótico macrólido y su metabolito activo 14-hidroxiclaritromicina bajo condiciones de ayuno y no ayuno. Para este ensayo se empleó un cromatógrafo líquido de alta resolución acoplado a un detector de espectrometría de masas.

El análisis permitió que en las muestras de plasma estudiadas para ambos compuestos se obtuviera una alta precisión y un bajo límite de cuantificación de 11 ng/ml. Los autores evidenciaron que la dosis de 500 mg tanto de la claritromicina genérica como de la del compuesto de referencia son bioequivalentes tanto en condiciones de ayuno como de no ayuno y tanto si se trataba de claritromicina como del metabolito activo 14- hidroxclaritromicina.

En nuestra búsqueda bibliográfica encontramos recientemente una determinación de la claritromicina aplicada de forma tópica [Kuehne y cols., 2004]. Se trata de un estudio farmacocinético de este antibiótico proveniente de una suspensión por vía oral y de azitromicina proveniente de una solución intravenosa, aplicadas de manera tópica en la córnea de conejos albinos y medidas mediante análisis de cromatografía líquida de alta resolución y ensayos de bioactividad.

Los autores determinaron que las concentraciones corneales de la azitromicina se incrementaron con las dosis y con la duración de la aplicación; los conejos tratados con azitromicina toleraron bien el fármaco sin ningún signo de irritación. Por el contrario, la claritromicina fue indetectable en el tejido corneal mediante análisis de cromatografía líquida de alta resolución y ensayos de bioactividad; además algunos de los conejos tratados con claritromicina tuvieron signos evidentes de irritación ocular. Con todo ello, los autores concluyeron que si bien la azitromicina puede ser un antibiótico útil para el tratamiento tópico de infecciones corneales en humanos, la claritromicina, en las actuales formulaciones disponibles, puede no ser efectiva debido a su pobre penetración corneal.

Con todo lo expuesto, conscientes de las dificultades que se plantean en el estudio de los antibióticos, de las diferentes directrices gubernamentales para desarrollar su investigación y la gran repercusión popular que atrae este tipo de fármacos, no hacen sino motivar a esa importante tarea que afecta a toda nuestra sociedad actual como es el uso racional de los antibióticos [Samaranayake y Jonson, 1999].

En el campo de la Odontología el uso de los antibióticos es de extraordinaria relevancia, en la mayoría de los casos para tratar las infecciones causadas por la patología pulpar y periapical. En nuestro trabajo hemos querido acercarnos a conocer un poco más la biología del tejido pulpar a través de la determinación del antibiótico macrólido claritromicina en los tejidos dentarios. En la revisión bibliográfica que hemos llevado a cabo no hemos encontrado ningún trabajo en este sentido, lo que abre una nueva línea de estudio que precisa seguir la investigación con posteriores análisis encaminados a contrastar y perfilar las propiedades, indicaciones, pautas y efectos indeseables del uso de los antibióticos en Odontología.

Objetivo

El propósito de la presente es...

La finalidad de este estudio es...

La intención de este trabajo es...

Objetivos

En este sentido se...

Por otro lado...

Finalmente...

En conclusión...

La fisiopatología de la pulpa dentaria no es bien conocida bien por ser un tejido conjuntivo en parte mineralizado y de difícil acceso y en parte por no guardar correlación con la histopatología.

La mayoría de los procesos infecciosos pulpares se vinculan de manera primaria o secundaria a procesos similares en los tejidos circundantes: periodontales, gingivales, óseos y periapicales.

La terapéutica de estas patologías suele ser quirúrgica: tratamiento endodóntico de los conductos radiculares dentarios o apicectomía (resección del ápice del diente con legrado del tejido inflamatorio circundante). Pero, en cualquier caso, es imprescindible la terapéutica previa, durante y posterior a dicho tratamiento.

En este sentido el comportamiento de algunos fármacos sobre estos tejidos es poco conocido de ahí el interés en su análisis, en nuestro caso de la claritromicina, y la correlación existente a nivel clínico, para de esta manera poder llegar a conocer mejor la biología del tejido pulpar dentario.

Por ello establecemos para este estudio las siguientes hipótesis:

Hipótesis conceptual:

El antibiótico sujeto a estudio (claritromicina), alcanza en los tejidos pulpar y periapical, concentraciones iguales o superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias.

Hipótesis Operativas:

1.- El análisis de la claritromicina, permite determinar que se alcanzan concentraciones terapéuticas eficaces en pulpa dental inflamada y granuloma apical.

2.- La obtención de concentraciones tisulares adecuadas del antibiótico utilizado se relaciona con la resolución de la patología pulpar y/o periapical.

Por consiguiente se plantean los siguientes objetivos:

3.1. Objetivo general.

Establecer las concentraciones del principio activo claritromicina y su aplicación en la patología pulpo-periapical:

3.2. Objetivos específicos.

1.- Determinar la concentración de claritromicina a las 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 y 72 horas de la última dosis administrada en tejido periapical inflamado, tejido pulpar inflamado y pulpa dental sana.

2.- Relacionar la dosis terapéutica con la concentración tisular del antibiótico.

En este estudio se han recogido muestras de tejidos bucales (pulpa dental, encía y granulomas periapicales) procedentes de dientes recién extraídos de pacientes previamente tratados con el antibiótico claritromicina, de tal forma que la exodoncia y la consecuente extirpación de las muestras tuvo lugar en diferentes intervalos de tiempo respecto a la hora de la última dosis del antibiótico. Los tejidos recogidos fueron tratados para determinar la concentración de claritromicina en los mismos en función del tiempo.

4.1.- MUESTRA.

Las muestras recogidas en este estudio se tomaron consecutivamente en el Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia y en el centro de Especialidades de Aldaya (Valencia), pertenecientes al Servicio Valenciano de Salud.

Para la selección de los elementos muestrales se utilizó un procedimiento de muestreo consecutivo escogiendo los individuos acorde con los criterios de inclusión que más adelante se detallan.

Fueron pacientes que acudían de forma ordinaria a estos centros para tratamientos programados que incluían exodoncias únicas o seriadas, o bien que eran remitidos allí por odontólogos o estomatólogos del área de salud correspondiente al mencionado centro hospitalario.

4.1.1.- Tamaño.

En el estudio participaron 62 pacientes, 25 varones y 37 mujeres. Globalmente sus edades estaban comprendidas entre los 18 y 48 años, sus alturas entre 150 y 181 cm y su peso corporal entre 48 y 105 kg.

12

De los 62 pacientes, 50 pertenecían al Hospital General Universitario de Valencia y 12 al Centro de Especialidades de Aldaya (Valencia).

A todos los sujetos voluntarios integrantes del estudio se les adjudicó un número de identificación que queda reflejado en la tabla 1 junto con el sexo, la edad, altura y peso corporal. A dichos pacientes les fueron recogidos un total de 112 especímenes para el estudio. Por lo dicho, es claro suponer que a más de un paciente se le recogió más de una muestra.

4.1.2.- Selección.

4.1.2.1. Los criterios de inclusión en el estudio para los pacientes fueron:

- Sujetos entre 18 y 50 años con buen estado general.
- Pacientes con patología pulpar y/o periapical,
- Pacientes con dientes incluidos.
- Nivel intelectual adecuado para comprender y realizar correctamente las instrucciones del protocolo del estudio.

4.1.2.2. Los criterios de exclusión del estudio fueron:

- Pacientes con patología hepática o renal.
- Pacientes con alteraciones disabsortivas.
- Pacientes con úlcera gastroduodenal o gastritis.
- Sujetos con alteraciones hematológicas y/o con terapia anticoagulante.
- Sujetos con antecedentes alérgicos a algún medicamento o alimento.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes adictos a drogas o alcohol.
- Pacientes sin domicilio fijo.
- Sujetos con trastornos psíquicos.
- Sujetos que hubieran tomado cualquier medicación en las 72 horas previas al comienzo del estudio.

Una vez iniciado el estudio, también fueron causa de exclusión:

- El incumplimiento del protocolo.
 - El requerimiento por parte del paciente de abandonar el estudio.
 - La aparición de un efecto secundario que así lo aconsejara.
-

Tampoco se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que precisaran la exodoncia quirúrgica de sus cuatro cordales en los que la dificultad de la intervención hiciera aconsejable el uso de anestesia general.

En conclusión, se constató en los sujetos seleccionados para el estudio que ninguno tenía antecedentes de grave enfermedad sistémica, abuso de drogas o alcohol ni hipersensibilidad a algún medicamento o alimento. En la Historia Clínica (Anexo, parte I) se concedió especial atención a la ausencia de antecedentes de alteraciones digestivas, no historia de cálculos renales ni antecedentes alérgicos o convulsivos, así como buen funcionamiento hepático, cardíaco y no toma de ningún otro tipo de medicación durante el periodo del estudio. Se excluyeron niños, adolescentes, ancianos y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Todos los sujetos seleccionados para el estudio tuvieron su información (Anexo, parte II) y se les solicitó por escrito su consentimiento antes del inicio del estudio (Anexo, parte III).

Las medidas de seguridad tomadas con los participantes en el presente estudio se ajustaron a las instrucciones derivadas del Código Deontológico Médico Español, a la Normativa Legal Española y a los principios éticos básicos contenidos en la última versión de la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000).

Tabla 1. Características de los pacientes.

Nº de Paciente	Sexo	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (kg)	Nº de Paciente	Sexo	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (kg)
1	M	21	160	52	32	M	44	160	59
2	M	21	160	51	33	M	31	156	62
3	V	35	178	95	34	V	38	177	105
4	M	41	164	50	35	M	26	163	65
5	M	18	156	60	36	M	28	171	68
6	V	30	156	71	37	M	21	162	65
7	M	24	150	60	38	V	39	170	68
8	M	31	162	63	39	V	44	177	70
9	M	22	158	61	40	M	22	161	53
10	M	28	163	62	41	V	48	167	66
11	V	37	168	75	42	V	36	177	68
12	M	39	165	60	43	M	24	164	51
13	M	25	163	62	44	M	28	165	50
14	M	25	159	53	45	V	45	172	71
15	V	37	170	65	46	M	34	156	60
16	V	27	176	80	47	V	29	172	81
17	M	25	156	48	48	V	38	176	79
18	M	28	161	52	49	M	23	164	60
19	M	42	160	55	50	V	27	173	80
20	V	35	177	69	51	M	36	159	57
21	M	42	167	66	52	M	29	156	60
22	M	37	165	60	53	M	35	165	55
23	M	20	163	62	54	V	28	177	69
24	M	20	164	61	55	M	38	163	65
25	V	29	181	94	56	M	43	165	60
26	M	26	162	63	57	M	39	156	59
27	V	32	172	76	58	M	46	159	61
28	V	46	175	82	59	V	29	178	95
29	V	28	170	79	60	V	38	172	81
30	V	32	178	83	61	M	29	160	57
31	V	26	169	75	62	V	26	170	78

procedimiento de disociación segura.

Material y Método

En cuanto a la Normativa Legal Española, en un primer momento nuestro estudio quedó enmarcado por el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril (BOE nº 114 del 13 de mayo de 1993, páginas 14346-14364) del Ministerio de Sanidad y Consumo, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Posteriormente y por la orientación del Centro Autonómico Valenciano de Información de Medicamentos (CAVIME), nos refirió a la Circular 15/2002 Anexo VI en cuanto a las "directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano" del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento (Ministerio de Sanidad y Consumo) del 2 de julio de 2002.

Para la CAVIME, nuestro trabajo se ajustaba más a los parámetros expuestos en dichas Directrices que a un ensayo clínico en toda regla.

De cualquier modo, dado que la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia tiene colaboración con el Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia se obtuvo, en su momento, del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia, autorización del ensayo para su realización en el Servicio de Estomatología de dicho Hospital con fecha 29 de julio de 1996 (anexo, parte IV).

De la misma manera se complementó la recogida de muestras en el Servicio de Estomatología del Centro de Especialidades de Aldaya (Valencia) vinculado al Hospital General Universitario de Valencia en la persona del Dr. Vicente Soria, llevando a cabo un seguimiento del estudio de manera más personalizada.

$$\begin{array}{r}
 \boxed{1} \\
 \hline
 \textcircled{15} \textcircled{8} \textcircled{7} \textcircled{5} \textcircled{3} \textcircled{1} \textcircled{3} \textcircled{2} \quad | \quad \textcircled{2} \textcircled{3} \textcircled{6} \textcircled{3} \textcircled{1} \textcircled{14} = 69 \\
 \hline
 \textcircled{8} \textcircled{8} \textcircled{1} \quad | \quad \textcircled{00} \textcircled{5} \textcircled{5} \textcircled{14} = \frac{41}{110 + 2RR} \\
 \textcircled{14} \qquad \qquad \qquad \textcircled{15}
 \end{array}$$

4.1.3.- Características de los sujetos y normas del estudio.

Los pacientes sometidos a este estudio de eficacia precisaban la extracción de alguno o algunos de sus dientes bien mediante una exodoncia simple u otra técnica quirúrgica por estar el diente incluido en la masa ósea.

Los pacientes fueron tratados previamente con claritromicina (ver siguiente apartado) cinco días antes de la intervención y llegado ese momento se estableció recoger 4 tipos de tejidos o muestras:

- Pulpa sana: aquel tejido que no había sufrido ningún tipo de agresión externa y por lo tanto no presentaba patología.
- Pulpa inflamada: referido al tejido pulpar afectado e infectado bien de manera reversible o irreversible, principalmente por caries.
- Granuloma periapical: aquel tejido pulpar totalmente infectado y colonizado que se necrosa de manera irreversible y que al difundirse la infección a través del foramen apical, provoca reacción inflamatoria del organismo en el tejido periapical que rodea la raíz del diente. Al hacer la extracción del diente necrótico afectado, aparece una bolsa de tejido granulomatoso pegada al ápice de la raíz.
- Encía: referido al tejido que envuelve al diente en su conjunto y que tras la exodoncia de éste se desgarran parte de aquél.

La distribución global de las 112 muestras recogidas, su peso en gramos, el tipo de tejido recogido y la nomenclatura dentaria según la FDI de los dientes sujetos a extracción se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Tipo de tejido recogido en cada muestra de diente y su peso en gramos.

Nº de Muestra	Diente	Tipo de Tejido	Peso (g)	t	Nº de Muestra	Diente	Tipo de Tejido	Peso (g)	t
1	28	PS	0,0311	12	21	18	PS	0,0008	2
2	28	E	0,0440	12	22	18	PS	0,0043	24
3	38	PI	0,0880	1	23	36	E	0,0270	4
4	17	PI	0,0023	8	24	38	PS	0,0203	4
5	46	G	0,0003	8	25	48	PS	0,0028	24
6	11	PI	0,0005	12	26	48	PS	0,0114	2
7	14	G	0,0003	12	27	18	PS	0,0068	24
8	25	G	0,0026	12	28	48	PS	0,0080	24
9	36	E	0,0116	12	29	15	PI	0,0092	2
10	23	G	0,0100	12	30	48	PS	0,0049	2
11	38	PS	0,0743	4	31	37	E	0,0142	72
12	28	PS	0,0074	1	32	16	PI	0,0117	72
13	26	PI	0,0028	8	33	25	PI	0,0049	2
14	48	PS	0,0029	8	34	38	PS	0,0078	2
15	38	PS	0,0034	8	35	46	G	0,0182	2
16	38	PS	0,0054	8	36	42	PS	0,0012	2
17	38	PS	0,0167	2	37	31	G	0,0043	2
18	46	PI	0,0075	2	38	32	E	0,0032	2
19	28	PS	0,0109	24	39	18	PS	0,0106	12
20	18	PS	0,0057	24	40	17	PS	0,0203	12

PS: Pulpa Sana; PI: Pulpa Inflamada; E: Encía; G: Granuloma; RR: Resto Radicular

Tabla 2. Continuación.

Nº de Muestra	Diente	Tipo de Tejido	Peso (g)	Nº de Muestra	Diente	Tipo de Tejido	Peso (g)
41	28	E	0,0210	77	15	E	0,0090
42	28	PS	0,0079	78	38	PS	0,0640
43	28	E	0,0151	79	16	G	0,0859
44	18	PS	0,0058	80	16	G	0,0094
45	18	PS	0,0176	81	16	E	0,0329
46	28	G	0,0131	82	16	G	0,0008
47	38	PS	0,0040	83	17	E	0,0127
48	38	PS	0,0017	84	18	PS	0,0014
49	18	PS	0,0096	85	18	PS	0,0200
50	28	PS	0,0103	86	37	PULPOLITO	0,0152
51	18	PS	0,0121	87	37	PULPOLITO	0,0005
52	48	PS	0,0169	88	12	PS	0,0017
53	18	PS	0,0154	89	25	PS	0,0162
54	28	PS	0,0142	90	26	E	0,0120
55	38	PS	0,0153	91	26	E	0,0063
56	48	PS	0,0445	92	23	PI	0,0038
57	18	PS	0,0203	93	11	E	0,0053
58	28	PS	0,0230	94	15	PI	0,0088
59	28	E	0,0221	95	17	PS	0,0014
60	15	PI	0,0021	96	17	PULPOLITO	0,0083
61	14	PI	0,0024	97	46	PULPOLITO	0,0098
62	RR	G	0,0436	98	28	PS	0,0018
63	RR	E	0,0300	99	12	PI	0,0026
64	16	PS	0,0104	100	12	E	0,0143
65	17	PI	0,0078	101	36	E	0,0478
66	36	E	0,0339	102	36	G	0,1006
67	38	PS	0,0082	103	46	G	0,1332
68	38	E	0,0331	104	46	G	1,0794
69	48	PS	0,0074	105	46	G	0,0735
70	27	PI	0,0030	106	46	G	0,0017
71	17	E	0,0312	107	24	PS	0,0056
72	17	PI	0,0067	108	28	PS	0,0012
73	16	PI	0,0003	109	14	PS	0,0010
74	13	PI	0,0077	110	25	PS	0,0006
75	24	PI	0,0030	111	24	PI	0,0102
76	15	PI	0,0003	112	38	PS	0,0102

PS: Pulpa Sana; PI: Pulpa Inflamada; E: Encía; G: Granuloma; RR: Resto Radicular

4.2.- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.

Los pacientes sometidos al estudio fueron tratados antes de la intervención con el antibiótico Bremon® (Laboratorios PENSA Esteve. Barcelona) 250 mg de claritromicina dos veces al día (cada 12 horas) durante un mínimo de cuatro días.

Los laboratorios Abbott (Illinois, USA) poseen la patente mundial de la claritromicina por lo que nos pusimos en contacto con ellos a través de su delegación española en Madrid para conseguir el principio activo claritromicina necesario para la posterior determinación del antibiótico en las muestras recogidas.

4.2.1.- Antibióticos macrólidos: Claritromicina.

Los macrólidos son un gran grupo de antibióticos derivados, principalmente, de *Streptomyces spp.* y que poseen un anillo lactónico macrocíclico común al que se le une uno o más azúcares. Todos ellos son bases débiles ligeramente solubles en agua. Sus propiedades son muy similares y en general tienen una baja toxicidad y un espectro similar de actividad antimicrobiana con resistencias cruzadas entre los miembros del grupo. Los macrólidos son bacteriostáticos o bactericidas dependiendo de la concentración y del tipo de microorganismo y actúan interfiriendo la síntesis proteica bacteriana. Su espectro antimicrobiano es similar al de las penicilinas pero son activos también frente a otros organismos tales como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y algunas *rickettsias* y *chlamydias* [Esplugues y cols., 1993; Kanfer y cols., 1998].

Los macrólidos (y los fármacos relacionados con ellos como las lincosamidas y las estreptograminas) tienen un efecto postantibiótico consistente en que la actividad antibacteriana continua después de que la concentración disminuya por debajo de la concentración mínima inhibitoria [Martindale, 2002].

4.2.2.- Estructura Química.

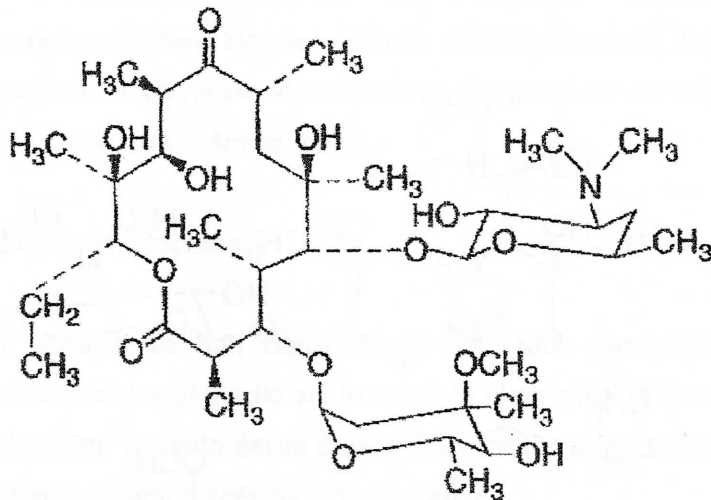
La claritomicina es un polvo liofilizado aglutinado de color blanco o blanquecino prácticamente inodoro y de sabor amargo. Es prácticamente insoluble en agua, muy poco soluble en heptano y ligeramente soluble en etanol, metanol y acetonitrilo; algo soluble en isopropanol y dietil éter, soluble en acetona y muy soluble en cloroformo. El pH de una suspensión al 0,2% de una mezcla con agua y metanol (19:1) está entre un 7,5 y 10,0.

La claritromicina (6-O-metil-eritromicina A) es un nuevo macrólido con un amplio espectro de actividad antibacteriana. El esqueleto común de los macrólidos es un anillo lactónico macrocíclico (anillo de 14 miembros para eritromicina y claritromicina, y de 15 miembros para azitromicina) con unión de diversos deoxiazúcares.

La claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$) es un macrólido semisintético derivado de la eritromicina A. La eritromicina ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) fue descubierta en 1952 por McGuire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus* obtenida originalmente de tierra reunida en el archipiélago filipino [Alvarez-Elcoro y Enzler, 1999]. La estructura química de la claritromicina es, en su base, muy similar a la de la eritromicina A de la cual deriva. Se trata de una polihidroxilactona que contiene dos azúcares. La porción aglicona de la molécula, eritranolida, es un anillo lactónico de 14 átomos de carbono. Un aminoazúcar, D-desosamina, se une a la posición C5 del anillo lactónico a través de un enlace B-glicosílico. La amina terciaria de la desosamina confiere un carácter básico a la eritromicina y sus derivados. Debido a este grupo se han derivado un buen número de sales ácidas del antibiótico. Un segundo azúcar, L-clanidosa, se une a la posición C3 del anillo lactónico a través de un enlace B-glicosílico.

radicales alcohólicos y unificados con uno o + uniones de
constituye la porción aglicónica.

LACTONAS: término genérico a los ésteres formados x la esterificación
de 1 grupo hidroxilo con el carboxilo $COOH$ de 1 mismo
molécula.

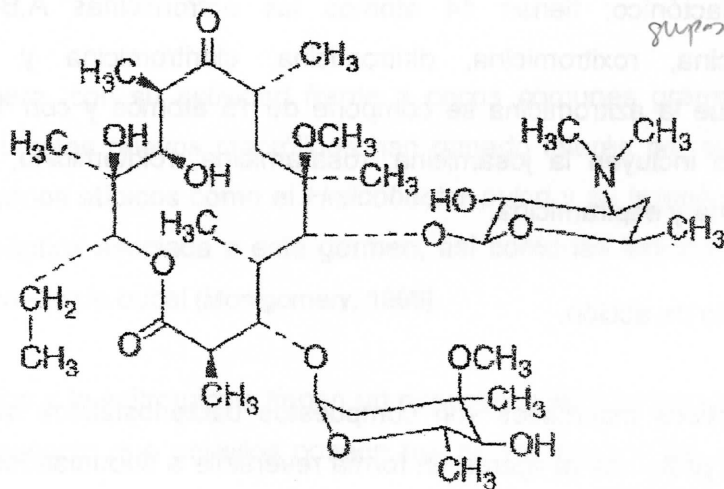


ERITROMICINA

La claritromicina difiere de la eritromicina únicamente en la metilación del glucOHxilo en posición 6,

grupo

Reacción a la cual, es un compuesto químico, uno o varios átomos de H son sustituidos x grupos metílicos (-CH₃).

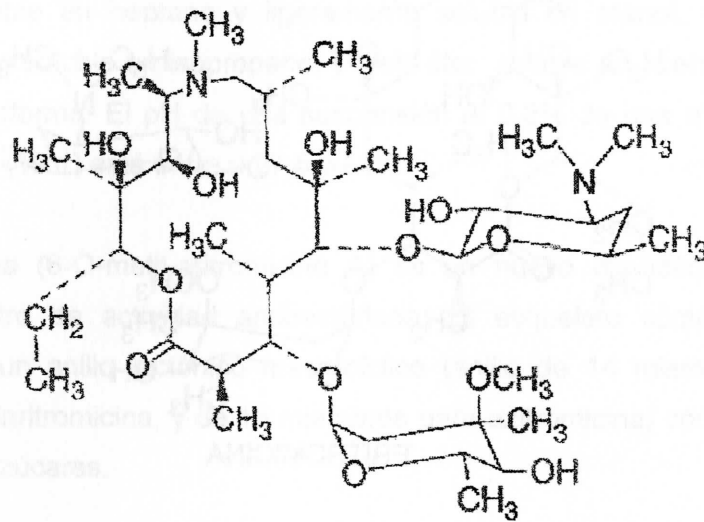


CLARITROMICINA

-OH
-OCH₃

ESTER: compuesto orgánico q se origina cuando se une a ácido y a alcohol, con eliminación de agua

y la azitromicina se diferencia por la adición de un átomo de nitrógeno metilo sustituido en el anillo de lactona.



AZITROMICINA

Los antibióticos macrólidos de uso clínico pueden ser convenientemente clasificados en tres grupos basándose en el número de átomos de carbono en el anillo lactónico; tienen 14 átomos las eritromicinas A,B,C,D,E y F, oleandomicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina y fluritromicina mientras que la azitromicina se compone de 15 átomos y con 16 átomos de carbono se incluyen la josamicina, rosaramicina, rokitamicina, kitasamicina, mirosamicina y espiramicina.

4.2.3.- Modo de acción.

Los antibióticos macrólidos son compuestos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas al ligarse en forma reversible a subunidades ribosómicas 50 S de microorganismos sensibles [Brisson-Nöel y cols., 1988].

Se ha demostrado que la eritromicina interfiere en la unión del cloranfenicol, que también actúa en dicho sitio. No se ligan al fármaco algunos

microorganismos resistentes a cambios mutacionales en sus componentes de dicha subunidad ribosómica.

Se cree que la eritromicina no inhibe de manera directa la formación de enlaces péptidos, sino que más bien bloquea la fase de translocación, en la cual una molécula de peptidil tRNA recién sintetizada se desplaza de un sitio aceptor en el ribosoma al sitio donador [Armijo, 2003].

4.2.4.- Actividad antimicrobiana.

En la última década se han desarrollado derivados semisintéticos de la eritromicina más estables al medio ácido como la roxitromicina, la claritromicina y la azitromicina. Por lo tanto éstas demuestran mejor biodisponibilidad oral y un comportamiento farmacocinético más favorable.

La excelente capacidad de penetración tisular (concentración en tejidos de 2 a 10 veces superiores a las de eritromicina) y el perfil de tolerancia similar al de otros antibióticos utilizados (ampicilina, amoxicilina, josamicina, etc) hace de la claritromicina un antibiótico de elección en el tratamiento de las infecciones respiratorias, cutáneas y de tejidos blandos [Mediavilla y cols., 2003; Chambers, 2002].

De igual manera, con su actividad frente a cocos comunes grampositivos y gramnegativos estos nuevos macrólidos han ganado interés por su actividad frente a patógenos atípicos como el *Helicobacter pylori* y su terapéutica eficaz en la úlcera péptica asociada a este germen, así como las indicaciones en el ámbito de la patología bucal [Montgomery, 1998].

La claritromicina y la azitromicina tienen un espectro antibacteriano similar a la eritromicina excepto que aquellos poseen mayor actividad frente a bacterias anaerobias [Montgomery, 1998]. La claritromicina es de dos a cuatro veces más activa que la eritromicina contra la mayoría de estreptococos y estafilococos siendo las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) generalmente de dos a cuatro veces inferiores a las de la eritromicina [Montgomery, 1998; Chambers, 2002].

En términos generales se considera que los microorganismos son sensibles a la claritromicina (y también a la azitromicina) a concentraciones inhibitorias mínimas (límites de CIM) $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. Una excepción es *H. Influenzae* con CMI en límites $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ y $\leq 4 \mu\text{g/ml}$, en relación con claritromicina y azitromicina, respectivamente [Perea, 1998].

La claritromicina ha demostrado actividad *in vitro* e *in vivo* frente a cepas de bacterias y aislados clínicos. De esta manera la claritromicina tiene actividad frente a las bacterias sensibles: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Branhamella (Moxarella) catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Ureaplasma urealyticum*. [Jansson y Kalin, 1987; Hardy y cols., 1988; Waites y cols., 1988; Chirgwin y cols., 1989; García de Lomas y cols., 1990; Ferreruela y cols., 1990; Segreti y Kapell, 1996; Chan y cols., 1994].

En el Hombre se ha encontrado que el principal metabolito hepático de la claritromicina, el 14-hidroxi-claritromicina es también activo y puede mejorar la actividad de la claritromicina *in vivo* especialmente frente a *Haemophilus influenzae*.

La claritromicina, así como la azitromicina, poseen también actividad contra algunos protozoos por ejemplo *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y especies de *Plasmodium* [Chambers, 2002].

4.2.5.- Resistencias.

La resistencia adquirida a macrólidos por lo general depende de uno de estos tres mecanismos: 1) flujo de salida del medicamento por medio de un mecanismo de bomba activa como en el caso de estafilococos, estreptococos del grupo A; 2) producción inducible o constitutiva de una enzima metilasa que modifica el blanco ribosómico, que da pie a decremento de la unión al fármaco, la denominada protección ribosómica mediada por expresión de *ermA*, *ermB*, *ermC*, y 3) hidrólisis de macrólidos por esterasas producidas por *Enterobacteriaceae* [Barthélémy y cols., 1984]. Los genes *erm* confieren el fenotipo MLS_B, lo que indica resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas tipo B, todos los cuales tienen el mismo sitio de unión ribosómico, cuya modificación por metilasa origina resistencia. Las mutaciones cromosómicas que alteran una proteína ribosómica 50 S constituyen un cuarto mecanismo de resistencia encontrado en *Bacillus subtilis*, especies de *Campylobacter* y cocos gram positivos.

Dado que los mecanismos que producen resistencia a la eritromicina afectan a todos los macrólidos, la resistencia cruzada entre ellos es completa. La prevalencia de resistencia a macrólidos entre aislados de estreptococos del grupo A, que puede ser de hasta el 40%, se relaciona con el consumo de antibióticos macrólidos dentro de la población [Seppala y cols., 1997; Esposito y cols., 1998]. La resistencia a macrólidos entre *S. Pneumoniae* se relaciona con resistencia a la penicilina. La incidencia de resistencia a claritromicina y otros macrólidos es mayor entre las cepas resistentes a la penicilina que entre las cepas sensibles a ésta; sólo 5% de las cepas sensibles a penicilina son resistentes a macrólidos, en tanto 60% de las resistentes a penicilina también lo son a macrólidos [Appelbaum y cols., 1996; Barry y cols., 1997; Thornsberry y cols., 1997 y 1999].

Incidencia: prop de enfermos nuevos de la enfermedad x 1000 hab. e n specio de t. p. (a. = frecuencia.

Prevalencia: prop de enfermos nuevos y antiguos x 1000 hab. de un det. enfermedad.

4.2.6.- Farmacocinética.

4.2.6.1. La claritromicina se absorbe rápidamente del tubo digestivo tras la administración oral y experimentar el metabolismo rápido de primer paso. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 250 mg es de aproximadamente del 50%.

La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste.

Las concentraciones máximas en equilibrio en plasma son de 2 a 3 µg/ml después de 2 horas de recibir un régimen de 50 mg cada 12 horas ó de 2 a 4 horas después de la administración de dos tabletas de 500 mg, de liberación prolongada, una vez al día [Fraschini y cols., 1993]. En concreto, con una pauta de tratamiento de 500 mg cada doce horas, las concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario para claritromicina y el metabolito hidroxilado fueron 2,7-2,9 µg/ml y 0,83-0,88 µg/ml, respectivamente.

Tras una única dosis de 250 mg por boca, las concentraciones máximas de claritromicina y su principal metabolito activo el 14-hidroxiclaritromicina oscilan entre 0,6 y 0,7 µg/ml, respectivamente [Rodvold, 1999]. Administrando una dosis de 250 mg cada doce horas, las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio se obtienen a los 2 a 3 días y son aproximadamente 1 µg/ml para claritromicina y 0,6 µg/ml para 14-hidroxiclaritromicina.

En estado de equilibrio, los niveles de metabolito no aumentan proporcionalmente con la dosis de claritromicina y las vidas medias aparentes de claritromicina y el metabolito hidroxilado tienden a ser mayores con dosis altas, lo que indica un comportamiento farmacocinético no lineal y dependiente de la dosis.

4.2.6.2. Después de la absorción, la claritromicina pasa por un metabolismo rápido de primer paso hasta que se produce su metabolito activo más importante, el 14-hidroxiclaritromicina.

Ambos medicamentos se distribuyen de manera amplia en todo el cuerpo y alcanzan concentraciones intracelulares altas. Las de los tejidos por lo general exceden las cifras séricas [Fraschini y cols., 1991; Honeybourne y cols., 1994; Rodvold, 1999]. Destacamos el estudio de Honeybourne y cols. en 1994 en el que investigaron la penetración de claritromicina y su metabolito principal 14-hidroxiclaritromicina en tejido pulmonar, tras la administración oral de 500 mg dos veces al día en 10 pacientes sometidos a broncoscopia diagnóstica. La concentración media de claritromicina en macrófagos alveolares fue de más de nueve veces su concentración media en suero, procediendo a la medida una media de 4,25 horas después de la séptima dosis. Las concentraciones medias en la mucosa bronquial y en el tejido de revestimiento epitelial fueron cuatro veces superiores a las del suero.

A dosis terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es alrededor de un 70%.

4.2.6.3. La claritromicina es eliminada por mecanismos renales y metabólicos. Es metabolizada en el hígado hasta generar varios metabolitos, de los que el más importante es el 14-hidroxi activo, para ser excretada por las heces. La intensidad del metabolismo al parecer es saturable y quizás explique la farmacocinética no lineal con dosis mayores [Chu y cols., 1992]. Las vías metabólicas primarias son la de N-desmetilación oxidativa y la hidroxilación estereoespecífica en la posición 14 del anillo eritronólido. La vida media de la claritromicina y de la 14-hidroxiclaritromicina es de 3 a 7 horas y de 5 a 9 horas, respectivamente, aunque después de la dosis de mayor tamaño se observa la prolongación de este parámetro.

La cantidad de claritromicina intacta que se excreta por la orina varía de 20 a 40 % según las dosis administradas y la presentación (tableta en comparación con suspensión oral). En la orina, se excreta de un 10 a un 15% adicionales de la dosis en forma de 14-hidroxiclaritromicina y otros metabolitos. La claritromicina se excreta, así mismo, por la leche materna [Arco y Flórez, 2003].

La farmacocinética de la claritromicina se altera en individuos con disfunción hepática o renal, pero no se necesita ajustar las dosis salvo que la persona tenga grave disfunción renal (depuración de creatinina menor de 30 ml/min).

producto metabólico que excrete siempre en la orina

4.2.7.- Toxicidad e interacciones farmacológicas.

Como para la eritromicina, los trastornos gastrointestinales (cólicos abdominales, náuseas, vómitos y diarrea) son los efectos adversos más frecuentes aunque si bien son, generalmente, de carácter más ligero y menos frecuente que lo pueden ser para la eritromicina. Existe descrito un caso de colitis pseudomembranosa asociada con *Clostridium difficile* desarrollada en un niño en tratamiento con claritromicina [Braegger y Nadal, 1994].

ó moniliasis, infección x algunas especies de MOLINIAO CANDÍDA

Se han descrito también durante el tratamiento con la claritromicina la aparición de alteraciones del gusto, estomatitis, glositis, moniliasis oral y decoloraciones dentales así como pérdida de audición y opacidades corneales que normalmente son reversibles después de la interrupción del tratamiento [Bagán, 1994; Crout, 1996; López y cols., 1996].

Como ocurre con otros macrólidos, se ha descrito para la claritromicina la aparición poco frecuente de disfunción hepática con aumento transitorio de las enzimas hepáticas y hepatitis colestática y/o hepatocelular con o sin ictericia.

detención del flujo biliar

Se ha informado sobre la aparición de efectos adversos transitorios del sistema nervioso central, que van desde visión borrosa, ansiedad, insomnio y pesadillas hasta confusión, alucinaciones y psicosis [Gómez-Gil y cols., 1999]; sin embargo no se ha establecido una relación causa efecto.

Raras veces la administración de claritromicina se ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y *Torsades de pointes* en pacientes con el intervalo QT prolongado. En concreto, esta alteración ha sido notificada en dos pacientes, uno de los cuales tenía afectada la función renal, el otro tenía afectada la función hepática y ambos con enfermedad cardíaca lo

Teofilina: diuretico estimulante respiratorio, pulmonar, broncodilatador

Weyfava: antibiótico oral

cual podría incrementar su susceptibilidad a esos efectos indeseables [Lee y cols., 1998].

Otros efectos adversos asociados con la administración de la claritromicina incluyen hipoglucemia y trombocitopenia [Price y Tuazon, 1992]. De forma muy rara se ha informado de casos de nefritis intersticial y fallo renal.

La administración por vía intravenosa puede causar flebitis y dolor en el lugar de la inyección. Se requiere precaución en la administración de la claritromicina en pacientes con afectación de la función renal y/o hepática, debiendo reducir las dosis en aquellos sujetos con afectación renal severa.

No debería administrarse claritromicina durante el embarazo debido a que no se ha establecido la inocuidad de la claritromicina durante la lactancia y el embarazo si bien sí se ha demostrado en estudios con animales que elevadas dosis están asociadas con toxicidad embrionaria. De esta manera es el facultativo el que debe sopesar cuidadosamente, antes de prescribir la claritromicina a mujeres embarazadas, los posibles beneficios obtenidos frente al riesgo potencial sobre todo durante los tres primeros meses de embarazo.

Cuando la claritromicina se administra conjuntamente con el omeprazol se ha descrito la aparición de una coloración reversible de la lengua.

Otros efectos adversos incluyen dolores de cabeza, erupciones cutáneas y síndrome de Stevens-Johnson [Cos y Flórez, 2003].

Forma grave de eritema polimorfo con lesiones cutáneas, mucosas y oculares.

Tanto la eritromicina como la claritromicina causan interacciones medicamentosas clínicamente importantes [Periti y cols., 1992]. Se han señalado que potencian los efectos de astemizol, carbamazepina, corticosteroides, ciclosporina, digoxina, alcaloides del cornezuelo de centeno, terfenadina, teofilina, tiazolam, valproato y warfarina, tal vez al interferir en el metabolismo de estos fármacos, mediado por el citocromo P450 [Ludden 1985; Martell y cols., 1986; Honig y cols., 1992; Mediavilla y cols., 2003].

antipléjico
} Terfenadina = idem
} Astemizol = antihistamínico. Antialérgico
Difoxina: cardiolítico. Inhibidor de la bomba Na/K.

C. del centeno: Jazmín de desarrollo del hongo "CLAVICEPS PURPUREA" parásito del centeno. Se emplea en forma de polvo, tinctura y extracto (ergotina). Contrae las fibras musculares lisas y las arteriolas.

4.3.- RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS.

Las muestras recogidas a los pacientes se distribuyeron de manera sistemática en 8 subgrupos conforme al tiempo transcurrido desde la última toma de antibiótico y la hora de recogida de la muestra (grupo 1 a la primera hora tras la última administración, grupo 2 a la segunda hora de la última administración,grupo 4 a la cuarta hora de la última administración,grupo 8 tras ocho horas de la última administración,.....); de igual manera fueron recogidas muestras "blancas", es decir, muestras sin estar tratadas previamente con el antibiótico claritromicina necesarias para la puesta en marcha de la técnica analítica, hasta un total de 112 muestras (Gráfica 1).

La metodología seguida para la obtención de los especímenes fue la siguiente:

Tras la extracción, el diente se cortó mediante una incisión profunda en sentido transversal en el límite amelo-cementario o corono-radicular con una turbina usando una fresa de odontosección (Komet H254) con abundante refrigeración mediante aire y agua sin desgarrar tejido pulpar intradentario. A través de la incisión y con la ayuda de un botador Winter, se partió el diente en la cámara pulpar dejando expuesta la pulpa. Mediante la ayuda de limas Hedstrom (nº 20 y 25 de Maillefer) se extirpó el tejido pulpar radicular y con una cucharilla pequeña (5/6 de Maillefer), se extrajo el conjunto del tejido pulpar. Si la muestra recogida era una encía o un granuloma, se tomó mediante la ayuda de una cureta universal (Gracey 3/4R de Hu-Friedy) que permitió recoger entero el tejido correspondiente.

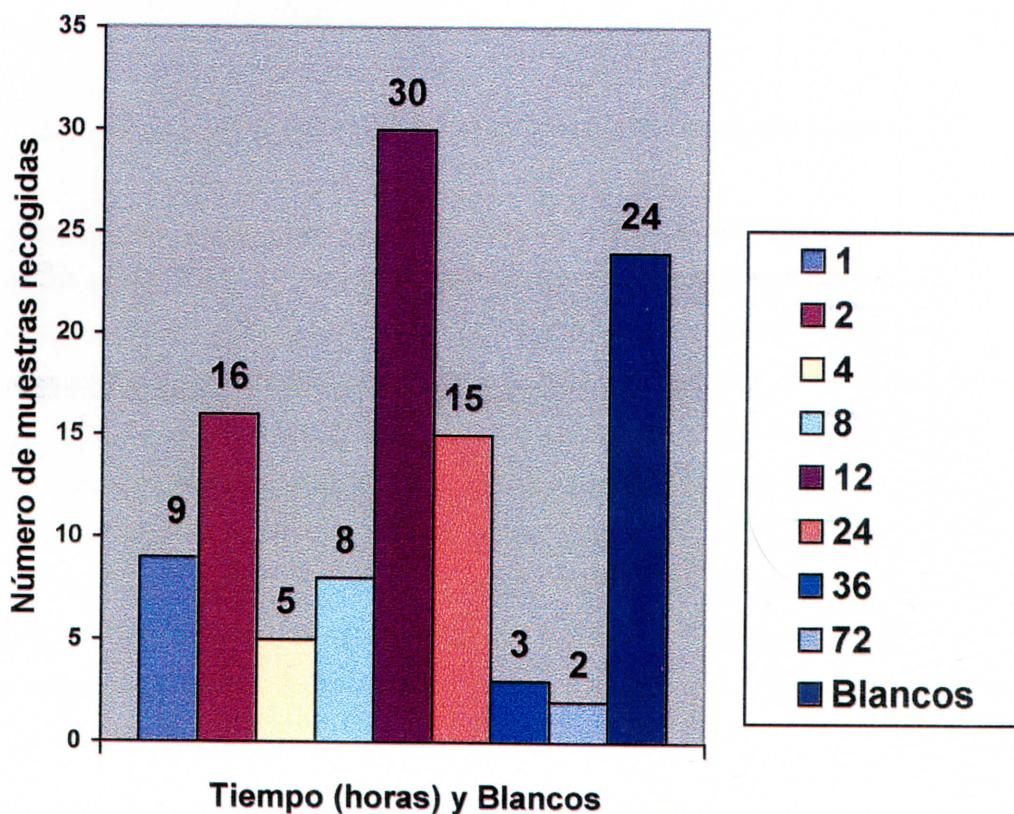
Las muestras se depositaron en tubos Ependorf de 2ml de capacidad, que previamente habían sido etiquetados, pesados y tarados mediante una balanza analítica (Sartorius BP 210S de 210g x 0,1g).

Los tubos etiquetados y pesados se congelaron a -85°C hasta el momento de su análisis en un congelador (Nuair -85° C ultraflow Freezer. Mod NU-6511E).

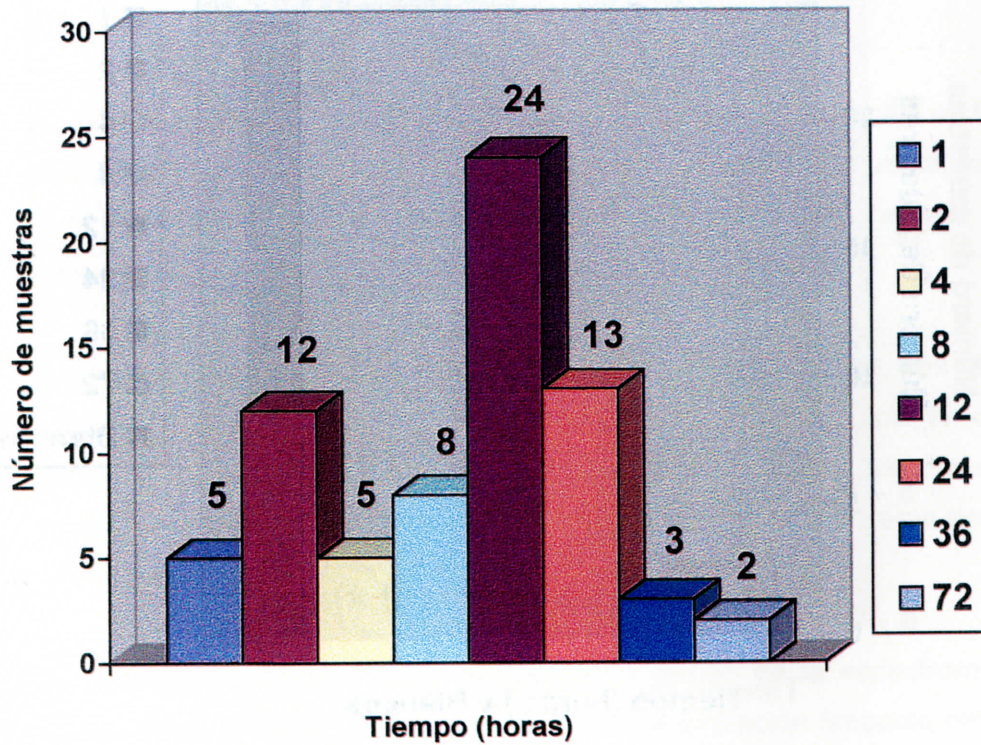
Material y Método

De las 112 muestras recogidas, 72 fueron utilizadas para la determinación de la claritromicina en los tejidos estudiados; en realidad eran un total de 76 pero quedaron inutilizadas cuatro muestras correspondientes a los números 3, 38, 69 y 76 (Gráfica 2) mientras que las restantes 36 muestras (desde la número 84 a la 112 inclusive y las números 25, 30, 45, 47, 55, 60 y 67) incluyendo los blancos, se usaron para llevar a cabo la técnica adecuada mediante la que se analizarían las muestras (Gráfica 3).

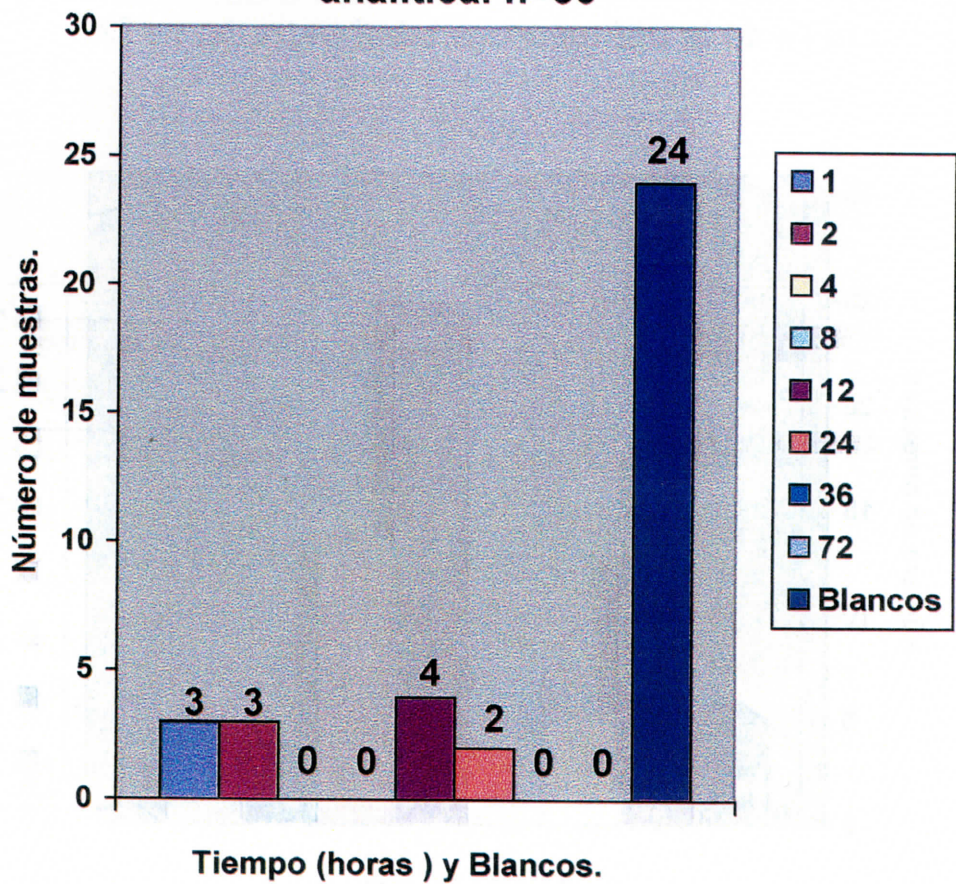
Gráfica 1. Número de muestras recogidas a las diferentes horas desde la última dosis administrada. n=112



Gráfica 2. Número de muestras recogidas para la determinación de la claritromicina desde la hora de la última dosis administrada. n=72



Gráfica 3. Número de muestras recogidas usadas para la preparación de la técnica analítica. n=36



La distribución de los diferentes tipos de tejidos recogidos y su relación con el tiempo de recogida de las muestras tras la última dosis en el total de las 112 muestras recogidas así como la distribución correspondiente a aquellos tejidos recogidos para la determinación del antibiótico claritromicina (n=72) y de aquellos destinados a desarrollar la técnica analítica (n=36) se exponen en las gráficas 4, 5 y 6 y en las tablas 3, 4 y 5.

De las 112 muestras recogidas, 73 pertenecían a pacientes procedentes del Hospital General Universitario de Valencia, mientras que 39 lo eran de pacientes vinculados al Centro de Especialidades de Aldaya (Valencia) (Gráfica 7).

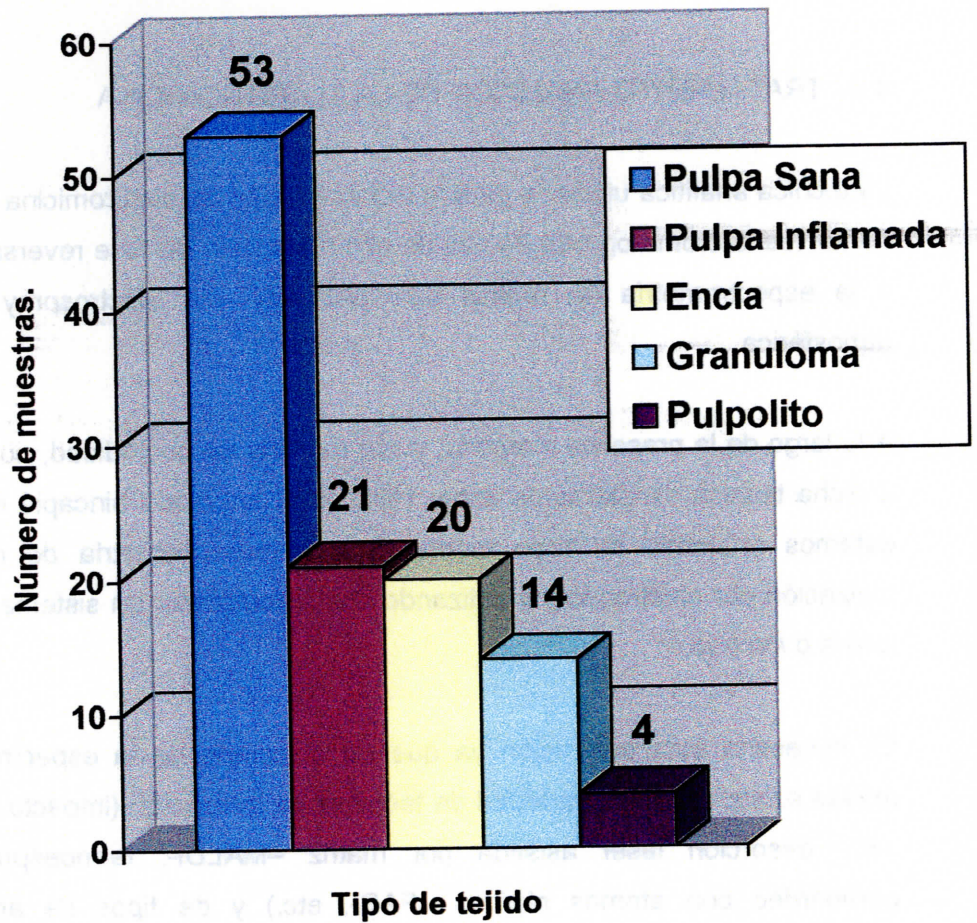
4.4.- TRATAMIENTO ANALÍTICO DE LA CLARITROMICINA.

La técnica analítica utilizada para la determinación de claritromicina en la pulpa dental fue la cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, acoplada a la espectrometría de masas con ionización por electrospray a presión atmosférica.

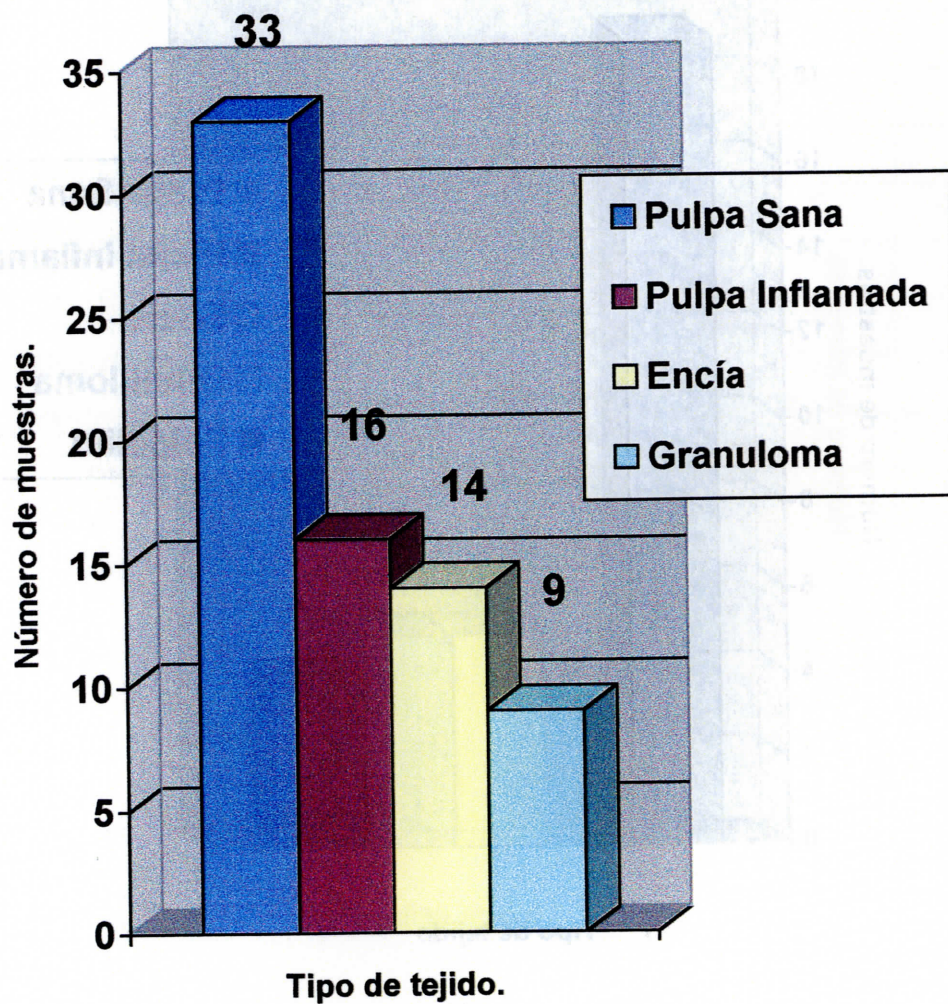
A lo largo de la presente memoria, y por motivos de comodidad, nos referimos a dicha técnica simplemente como HPLC-MS, haciendo hincapié en que nos estamos refiriendo en todo momento a la espectrometría de masas con ionización por electrospray y utilizando como analizador un sistema de trampa iónica o *ion trap*.

Es necesaria esta aclaración ya que en el campo de la espectrometría de masas existe una gran variedad de técnicas de ionización (impacto electrónico -EI-, desorción láser asistida por matriz -MALDI-, termoespray -TSP-, bombardeo con átomos rápidos -FAB-, etc.) y de tipos de analizadores (sectores magnéticos, cuadrupolos, trampas iónicas, analizadores de tiempo de vuelo, etc.) algunas de cuyas combinaciones permiten hablar también de espectrometría de masas en tándem, MS^n , donde n es el número de generaciones de iones fragmento que se analizan.

Gráfica 4. Relación de tejidos recogidos en las 112 muestras.



Gráfica 5. Relación de tejidos recogidos para la determinación de la claritromicina en las 72 muestras.



Gráfica 6. Relación de tejidos recogidos para la preparación de la técnica analítica en las 36 muestras.

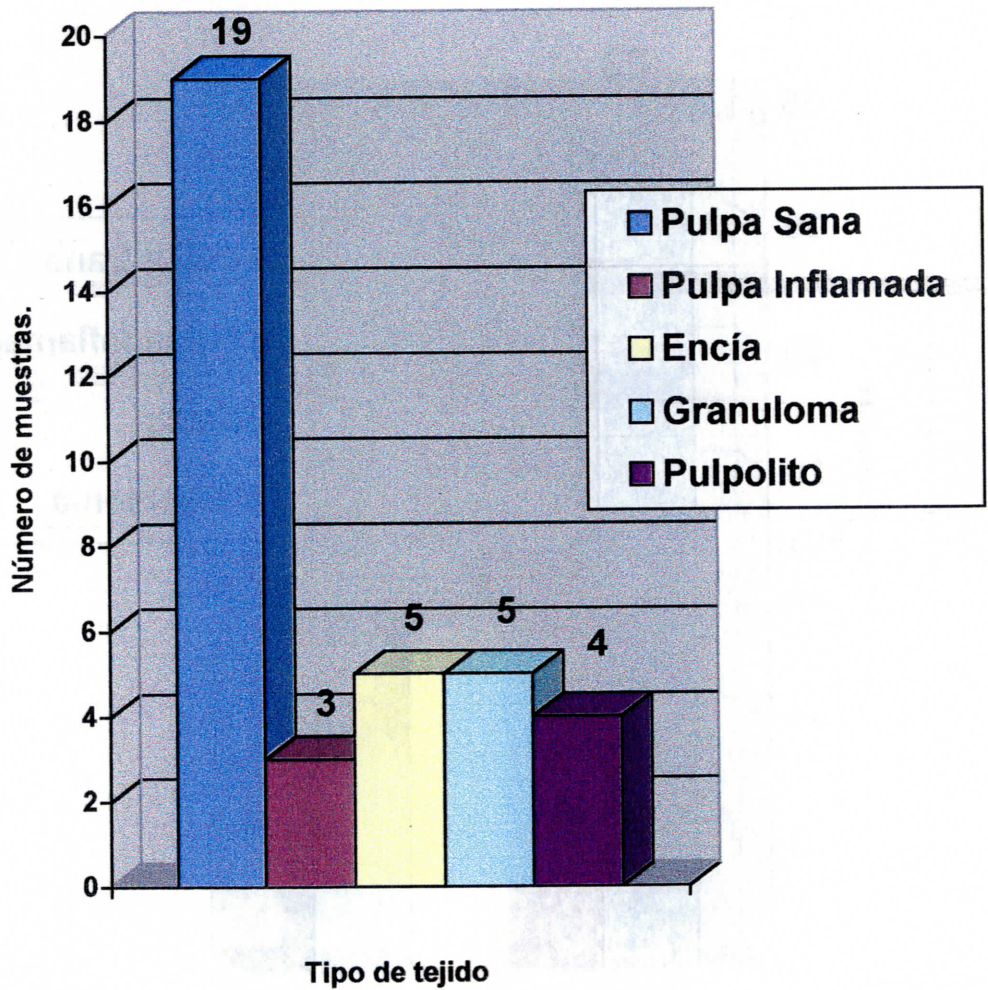


Tabla 3. Relación del tipo de tejido recogido (y blancos) en las diferentes horas de recogida de las muestras en el total de los especímenes.

Tiempo (horas)/ Tipo de tejido	Pulpa Sana	Pulpa Inflamada	Encía	Granuloma	Pulpolito	TOTAL
1	2	2	2	3	0	9
2	8	3	2	2	1	16
4	3	0	2	0	0	5
8	3	3	1	1	0	8
12	13	9	5	3	0	30
24	11	2	2	0	0	15
36	2	0	1	0	0	3
72	0	1	1	0	0	2
BLANCOS	11	1	4	5	3	24
TOTAL	53	21	20	14	4	112

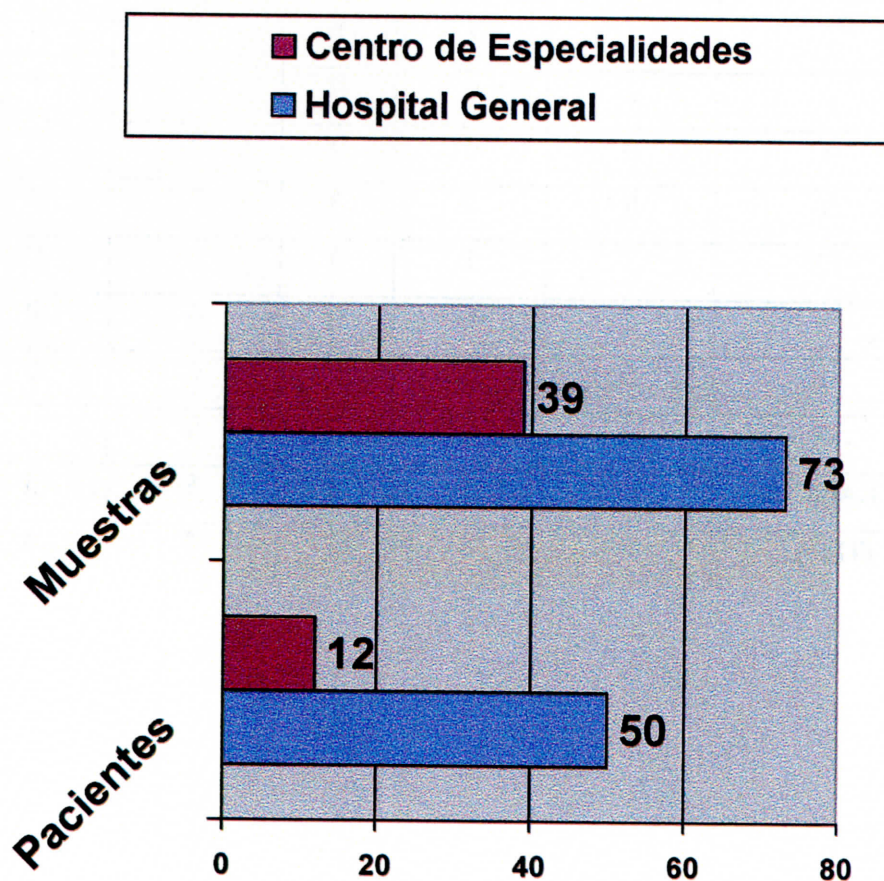
Tabla 4. Relación del tipo de tejido recogido en las diferentes horas de recogida de las muestras en los 72 especímenes usados para la determinación del antibiótico claritromicina.

Tiempo (horas)/ Tipo de tejido	Pulpa Sana	Pulpa Inflamada	Encía	Granuloma	TOTAL
1	1	0	1	3	5
2	6	3	1	2	12
4	3	0	2	0	5
8	3	3	1	1	8
12	9	7	5	3	24
24	9	2	2	0	13
36	2	0	1	0	3
72	0	1	1	0	2
TOTAL	33	16	14	9	72

Tabla 5. Relación del tipo de tejido recogido (y blancos) en las diferentes horas de recogida de las muestras en los 36 especímenes usados para la preparación de la técnica analítica.

Tiempo (horas)/ Tipo de tejido	Pulpa Sana	Pulpa Inflamada	Encía	Granuloma	Pulpolito	TOTAL
1	1	1	1	0	0	3
2	2	0	0	0	1	3
4	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
12	3	1	0	0	0	4
24	2	0	0	0	0	2
36	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0
BLANCOS	11	1	4	5	3	24
TOTAL	19	3	5	5	4	36

Gráfico 7. Relación del número de pacientes y muestras recogidas en los dos centros de referencia.



fenómeno x el cual una sustancia disuelta en un líquido se fija sobre un sólido o sobre partículas de un suspendido.

4.4.1.- Técnicas de análisis.

4.4.1.1. Cromatografía líquida de alta resolución [Yost y cols., 1981].

La cromatografía es un método físico de separación en el cual los distintos compuestos a separar se distribuyen entre dos fases, una de ellas es una fase estacionaria, mientras que la otra, fase móvil, fluye a través de la anterior.

La separación de los distintos compuestos tiene lugar mediante procesos de reparto y de adsorción-desorción de los diversos analitos a lo largo de la fase estacionaria. En consecuencia la separación de estos dependerá de las diferentes afinidades por las dos fases.

En la cromatografía líquida en fase reversa (o inversa) la fase estacionaria es de naturaleza apolar (generalmente cadenas de hidrocarburos de 8 ó 18 átomos de carbono, enlazados sobre un soporte de sílice) mientras que la fase móvil es un líquido (o mezclas) de naturaleza polar, de tal manera que cuanto más apolar sea un analito, mayor será su retención en la fase estacionaria. En el caso de la cromatografía líquida en fase normal, la naturaleza de las fases es la contraria, con lo que las moléculas polares quedan más retenidas en la columna.

Una vez se ha producido la separación de los diferentes analitos se procede a su detección mediante el uso de un detector adecuado, generalmente un detector ultravioleta de longitud de onda fija o de diodos, de fluorescencia, de radioactividad, etc, o bien como ha sido utilizado en el presente trabajo, un espectrómetro de masas.

4.4.1.2. Espectrometría de masas.

Un espectrómetro de masas es un instrumento analítico que permite determinar la masa molecular de una sustancia o sustancias, separando los diversos iones según su relación masa/carga (m/z). Los iones son generados induciendo la ganancia o pérdida de una carga en la molécula, por ejemplo un electrón, un protón, etc. Una vez generados, los iones son separados según su m/z y, finalmente, detectados.

El primer espectrómetro de masas se debe a J.J. Thomson en 1912. Cuando éste estudiaba las propiedades de los "rayos positivos" mediante la aplicación de un campo magnético y un campo eléctrico superpuestos, logró la separación de los isótopos del neón. El mismo Thomson unos años antes, concretamente en 1897, ya había descubierto el electrón y determinado su relación masa/carga [Griffiths, 1997; Sears y cols., 1986].

Todos los espectrómetros de masas constan de tres partes: una fuente donde se generan los iones, uno o varios analizadores y un detector.

Los mecanismos de ionización más frecuentes son el impacto electrónico (EI), la ionización química a presión atmosférica (APCI), el electrospray (ESI), la desorción láser asistida por matriz (MALDI), el termoespray (TSP) y el bombardeo con átomos rápidos (FAB), si bien no son los únicos.

Dentro del campo de los analizadores, los más frecuentes son los analizadores de cuadrupolos, sectores magnéticos, de tiempo de vuelo, trampas iónicas y analizadores de resonancia iónica ciclotrónica.

En cuanto a detectores, uno de los más ampliamente utilizado hoy en día es el multiplicador de electrones, conocido como "channeltron" (*channel electron multiplier*).

A continuación y de manera sucinta se procederá a la descripción de la técnica de ionización conocida como electrospray, del analizador de trampa iónica o *ion trap* y del detector "channeltron", ya que fueron el mecanismo de ionización, el analizador y el detector, respectivamente, utilizados para llevar a cabo la determinación de claritromicina en encía, granuloma y pulpa dental, uno de los objetivos de la presente tesis.

A pesar de que el estudio del fenómeno que hoy se conoce con el nombre de electrospray comenzó en 1745 con los trabajos de G. M. Bose y continuó a comienzos del siglo XX con Zeleny, las investigaciones que culminaron en la utilización del electrospray como un método de ionización para espectrometría de masas, son debidas a Malcom Dole y su equipo. Fue a finales de los sesenta y principios de los setenta del siglo pasado cuando este grupo de investigadores estudió y propuso la evaporación de gotículas cargadas como mecanismo de formación de iones en fase gaseosa a partir de iones en solución [Smith y cols., 1990]. Estos investigadores lograron la producción de finos aerosoles, aplicando un campo eléctrico lo suficientemente fuerte en el extremo de un capilar a través del cual fluía una solución diluida de poliestireno en una fuente con atmósfera de nitrógeno y a presión atmosférica. Al aplicar una diferencia de potencial de varios kilovoltios entre el extremo del capilar y las paredes de la cámara de ionización se forma una nebulización de gotas cargadas.

Al producirse la evaporación de las moléculas del disolvente de las gotas, va aumentando la densidad de carga en la superficie hasta el punto en que las fuerzas de repulsión electrostática, fuerzas de Coulomb, son mayores que la tensión superficial que mantiene la integridad de la gota, punto que se conoce como límite de Rayleigh.

Como resultado, la gota se fracciona dando lugar a una nueva generación de gotículas cargadas [Dole y cols., 1968].

Si este proceso se fuera repitiendo sucesivamente se llegaría a la formación de gotículas tan pequeñas que contendrían, postula Dole, una sola molécula del analito, que tras la evaporación de las últimas moléculas del disolvente daría lugar a un ion en fase gaseosa. Estas investigaciones fueron el comienzo de lo que se convertiría pocos años después en una poderosa herramienta analítica.

Una década después (1983) y basándose en sus anteriores trabajos, Iribarne y cols. diseñaron una fuente capaz de producir iones intactos en fase gaseosa y a presión atmosférica. Para ello había que introducir una solución de electrolitos a través de un capilar y producir un espray con un gas.

Durante el proceso de formación del espray las gotas quedaban cargadas de forma aleatoria, positiva o negativamente. Era necesario, no obstante, colocar un electrodo cerca de la punta del capilar nebulizador con el fin de seleccionar la carga de las gotas. Una vez que los iones abandonaban las gotas, eran dirigidos al interior del espectrómetro de masas a través de un pequeño orificio, no sin antes atravesar una cortina de gas con el fin de desolvatarlos. Posteriormente, mediante un sistema de lentes electrostáticas y de dos etapas de vacío, los iones entraban en un cuadrupolo y eran detectados mediante un multiplicador de electrones. Los creadores bautizaron la técnica como "evaporación de iones a presión atmosférica" (APIE) y fue aplicada con éxito en el análisis de un gran número de compuestos [Iribarne y cols., 1983].

En 1984 los investigadores Masamichi Yamashita y John B. Fenn, interesados en las investigaciones llevadas a cabo por Malcom Dole quince años atrás, diseñaron la fuente de electrospray que hoy en día conocemos. En la fuente que ellos diseñaron se introducía la muestra líquida a través de una aguja de acero inoxidable de punta cónica sobre la que se aplicaba una diferencia de potencial de entre 3 y 10 kV con respecto a tierra.

A una distancia de entre dos y tres centímetros se colocaba el plato que contenía el orificio por el que los iones pasan hacia el interior del espectrómetro de masas. Entre la aguja y el plato circulaba una corriente de nitrógeno a una

liberarse las moléculas o iones de
un soluto, disociándose de la del
disolvente.

presión próxima a la atmosférica, con el objeto de arrastrar los vapores del disolvente y evitar agregados con las moléculas del analito.

Una vez atravesado el orificio, los iones entraban en una primera zona de vacío; parte de la corriente de iones pasaba a través de una abertura cónica, *skimmer*, hacia una segunda zona de vacío donde estaba alojado el cuadrupolo. Posteriormente los iones eran detectados mediante un multiplicador de electrones o “channeltron” [Yamashita y Fenn, 1984].

En el presente trabajo, como queda dicho, el analizador utilizado fue la trampa iónica o *ion trap*. Los diferentes elementos descritos de manera sucinta en el apartado anterior como la fuente de iones, el capilar, las zonas de vacío, los *skimmers* y los octopolos, están diseñados para dirigir los iones hasta la trampa. Nos podemos imaginar la trampa como una cavidad definida por tres electrodos; uno de ellos con un orificio para la entrada de iones, otro con salida hacia el detector y un tercero que rodea la cavidad en forma de anillo al que se le llama electrodo anular.

Los iones producidos quedan atrapados o confinados mediante campos eléctricos en la cavidad de la trampa iónica. Inmediatamente se genera una rampa de radiofrecuencia aplicada al electrodo anular que rodea la cámara. A medida que aumenta el voltaje de radiofrecuencia, los iones aumentan la amplitud de su movimiento oscilatorio inducido, con lo que llega un momento en que son expulsados de la cámara, saliendo de la misma para llegar al detector.

Tras salir del sistema analizador, los iones son introducidos en el interior del multiplicador de electrones conocido como CEM (*Channel Electron Multiplier* o channeltron) debido al voltaje aplicado a la entrada de éste.

En este detector en particular, el voltaje de entrada se fija a -8000 v cuando se detectan iones positivos, o bien a $+4000$ v cuando la detección es de iones negativos. Cada ion que colisiona contra el detector origina una emisión

secundaria de electrones (pulso electrónico) que son acelerados hacia el interior del tubo debido la gradiente de potencial a lo largo de éste, originando nuevas emisiones de electrones al ir colisionando con el material de que está recubierta la superficie del tubo.

El gradiente de potencial se consigue mediante la aplicación de un segundo voltaje en el extremo opuesto del CEM, de entre 2000 y 3000 v más positivo que el voltaje de entrada, de tal manera que un ion incidente puede originar la emisión de hasta 10^8 electrones (ganancia del detector). Se genera, pues, una corriente (señal) eléctrica que puede tener una duración de hasta 15 ns. La corriente pasa a través de un resistor, produciendo un pulso negativo con forma de campana cuya amplitud puede ser de hasta 4 v, dependiendo de las condiciones del detector y de otros factores. Este pulso es amplificado en un factor de 20 antes de entrar en el circuito del discriminador. La señal es comparada frente a un voltaje umbral (generalmente -100 mv), de tal manera que, si la amplitud es inferior a este valor umbral, la señal no es reconocida y es tratada como ruido de fondo. Si la señal es reconocida, será digitalizada y podrá obtenerse una cuenta absoluta de los iones [Allué, 2004].

4.4.2.- Procedimiento de extracción y condiciones cromatográficas.

El protocolo de extracción de la claritromicina se llevó a cabo basándose en una modificación de van Rooyen y cols. (2002)

Sobre las muestras se añadieron 250 μ l de suero salino (NaCl 0,9%) y se agitó la mezcla durante un minuto. Para disgregar la matriz se dejó 45 minutos en baño de ultrasonidos (Branson mod. 5510) a 25 °C.

A continuación se le añadieron 250 μ l de CO_3Na_2 (0,1M) y se agitó la mezcla durante un minuto. Se procedió a trasvasar la mixtura a un tubo de centrifuga y se añadió la fase orgánica consistente en 3 ml de diclorometano/pentano (1/1), se agitó un minuto y se centrifugó (centrífuga Sorvall modelo RC5CPLUS) a 4500 rpm, 10 °C durante cuatro minutos. Se separó la fase orgánica y se

carbonato de sodio
 $\text{NaHCO}_3 = \text{bicarbonato}$

añadieron otra vez 3 ml de diclorometano/pentano (1/1), se agitó un minuto y tras la centrifugación se separó la fase orgánica y se adjuntó con la anterior. Tras un proceso de evaporación (evaporador Zimark modelo turbovap LV evaporator) de la fase orgánica a temperatura ambiente, se redisolvió la mixtura en 0,5 ml de acetonitrilo y permaneció en baño de ultrasonidos cinco minutos a una temperatura de 25 °C. Por último se procedió a filtrar la mezcla en filtros de nylon de 0,45 μ de tamaño de poro y se pincharon, por dos veces, 5 μ l en el cromatógrafo.

Las condiciones cromatográficas consistieron en un cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) de la marca Agilent Series 1100 (Agilent, Palo Alto, CA). Una columna Zorbax Eclipse XDB-C8 (Agilent, Palo Alto, CA) de 4,6 x 150 mm y con un tamaño de partícula de 5 μ . La fase móvil era una mezcla de acetonitrilo / ácido fórmico 0,1% (70/30). La temperatura de la columna fue de 40 °C y el flujo de 0,5 ml/min. El tiempo de retención (tr) fue de 2,4 minutos. El detector de espectrometría de masas era de la marca Agilent Series 1100 LC/MSD mod. SL (Agilent, Palo Alto, CA) y se utilizó el modo EIC (*extracted ion chromatography*) en el valor 748,5 m/z.

4.5.- ANÁLISIS DE LOS DATOS.

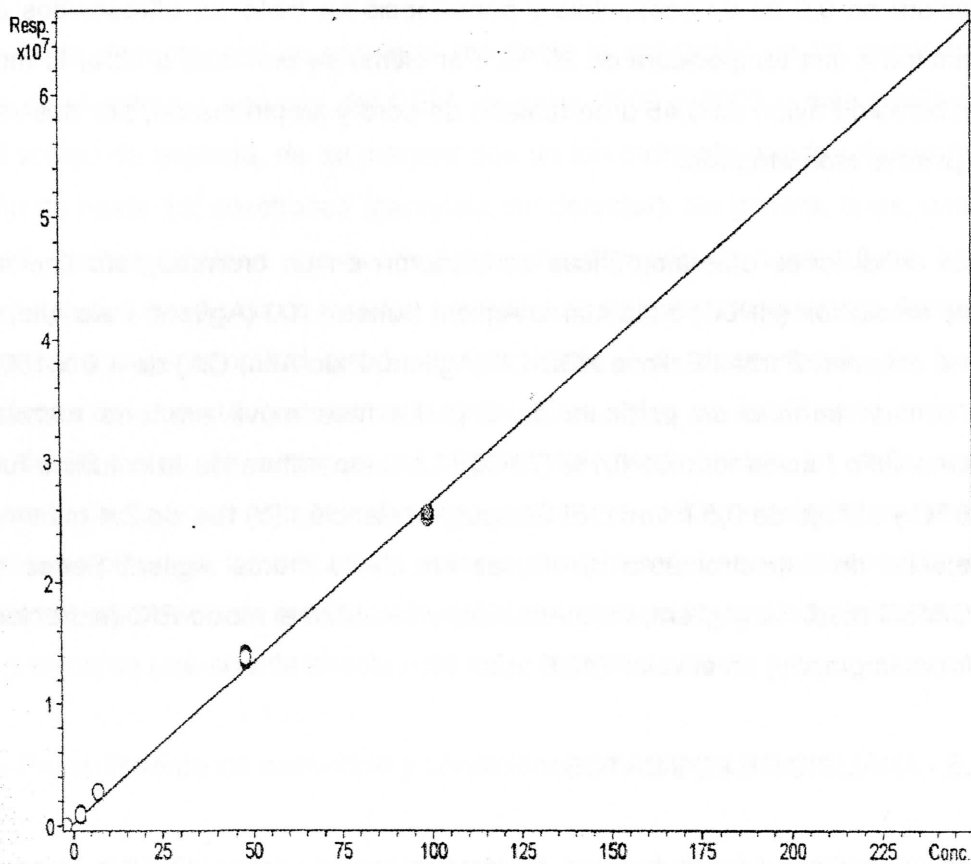
Los especímenes usados en la determinación del antibiótico macrólido claritromicina fueron analizados en el Servicio de Apoyo a la Investigación, centro acreditado de la Universidad Pública de Navarra, basándonos en el procedimiento totalmente validado descrito por van Rooyen y cols. en 2002.

Como queda dicho, el método analítico usado fue el HPLC con detector de espectrometría de masas, siendo el límite de cuantificación de 3 ppb. Se aporta la recta de calibrado construida en el intervalo de 5 a 100 ppb (1 ppb= 1 pg/ μ l) (Gráfico 8).

Gráfico 8. Recta de calibrado.

Ecuación de la recta $y = 265258,41x - 265097,59$

Coefficiente de determinación $R^2 = 0,999751$

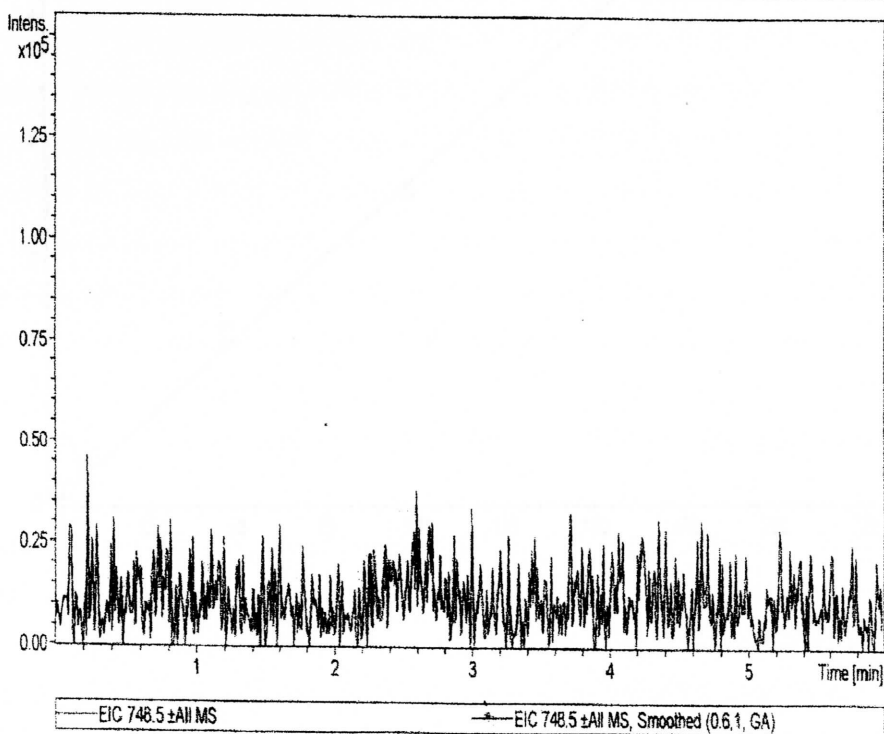


Después de inyectar los diferentes especímenes ($n=36$, utilizados en la preparación de la técnica analítica) en el aparato de HPLC, el cromatograma nos mostró los diferentes estadios en la detección del antibiótico macrólido claritromicina según la situación inicial, a saber, si la muestra inyectada se trataba de un blanco (por ejemplo una muestra de pulpa dental sin tratamiento previo con claritromicina) el cromatograma apareció con un fondo de ruido (gráfica 9), mientras que a medida que se inyectaron patrones de diferentes ppb, vg patrón de 1 ppb que era el límite de detección (gráfica 10), fueron apareciendo los picos en el cromatograma correspondientes al antibiótico macrólido claritromicina (gráficas 11 y 12).

Grafica 9. Fondo de ruido.

Acquisition Parameter:

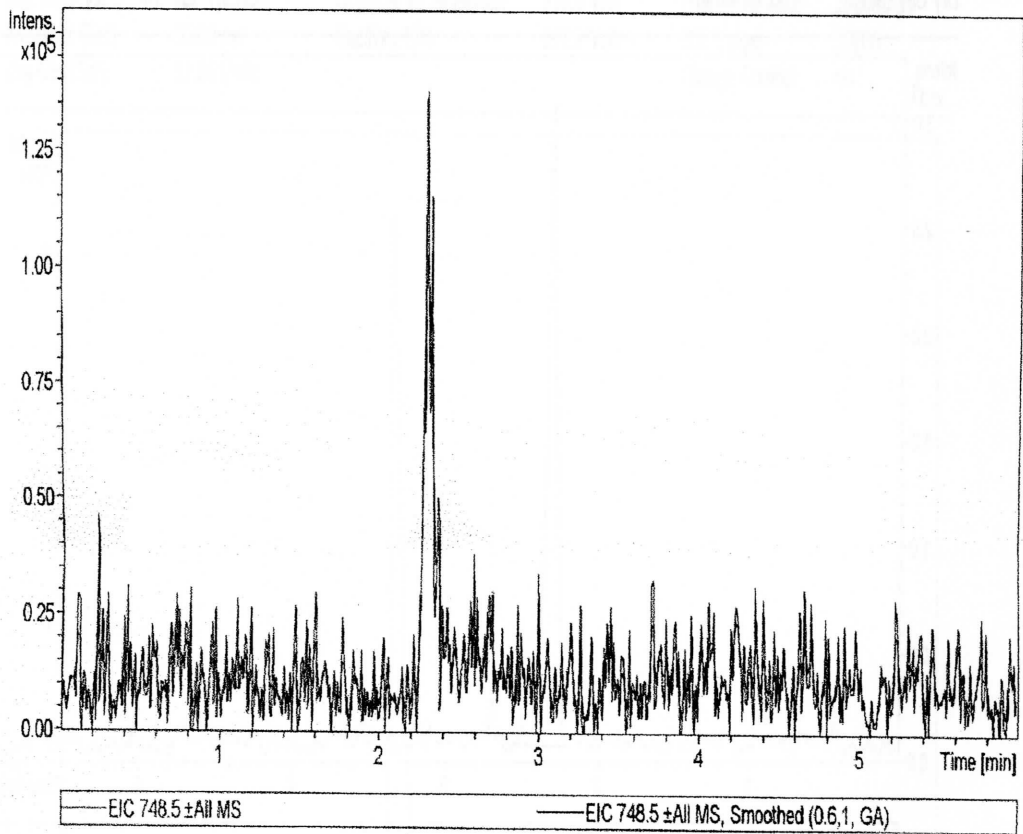
Mass Range Mode	Std/Normal	Trap Drive	63.8	Scan Begin	100 m/z
Ion Polarity	Positive	Skim 1	40.0 Volt	Scan End	1000 m/z
Ion Source Type	ESI	Skim 2	-5.0 Volt	Averages	5 Spectra
Dry Temp (Set)	300 °C	Octopole RF Amplitude	150.0 Vpp	Max. Accu Time	100000 µs
Nebulizer (Set)	50.00 psi	Capillary Exit	147.2 Volt	ICC Target	30000
Dry Gas (Set)	12.00 l/min			Charge Control	on



Gráfica 10. Patrón de 1 ppb.

Acquisition Parameter:

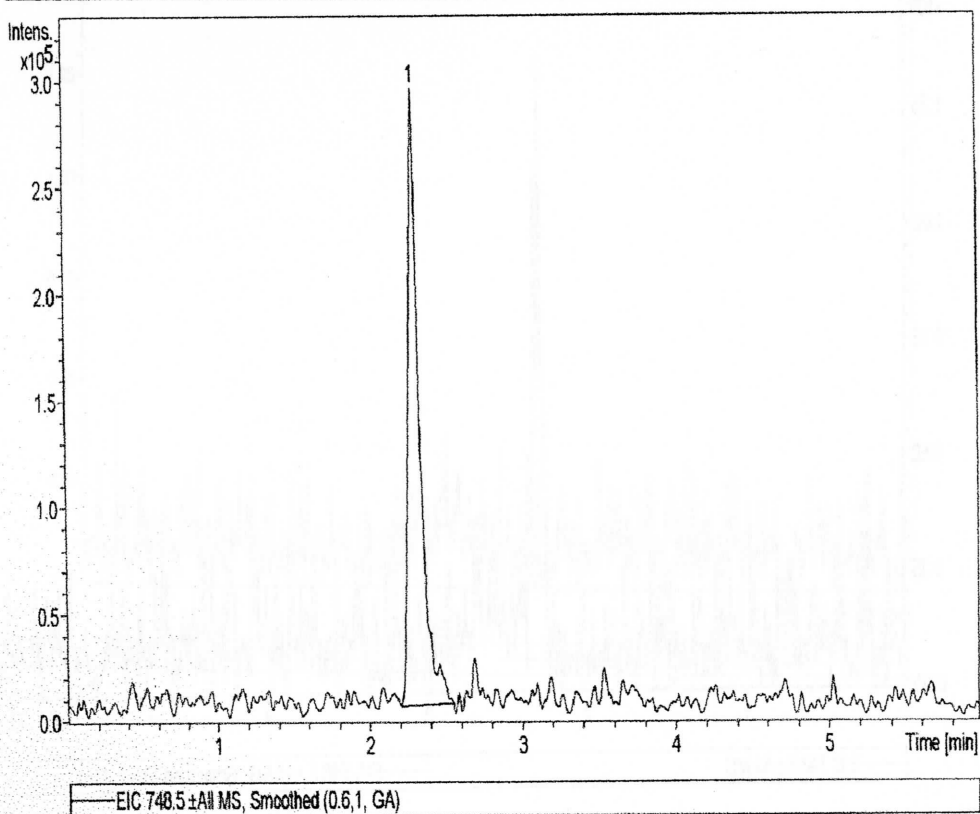
Mass Range Mode	Std/Normal	Trap Drive	63.8	Scan Begin	100 m/z
Ion Polarity	Positive	Skim 1	40.0 Volt	Scan End	1000 m/z
Ion Source Type	ESI	Skim 2	-5.0 Volt	Averages	5 Spectra
Dry Temp (Set)	300 °C	Octopole RF Amplitude	150.0 Vpp	Max. Accu Time	100000 µs
Nebulizer (Set)	50.00 psi	Capillary Exit	147.2 Volt	ICC Target	30000
Dry Gas (Set)	12.00 l/min			Charge Control	on



Gráfica 11. Patrón de 5 ppb.

Acquisition Parameter:

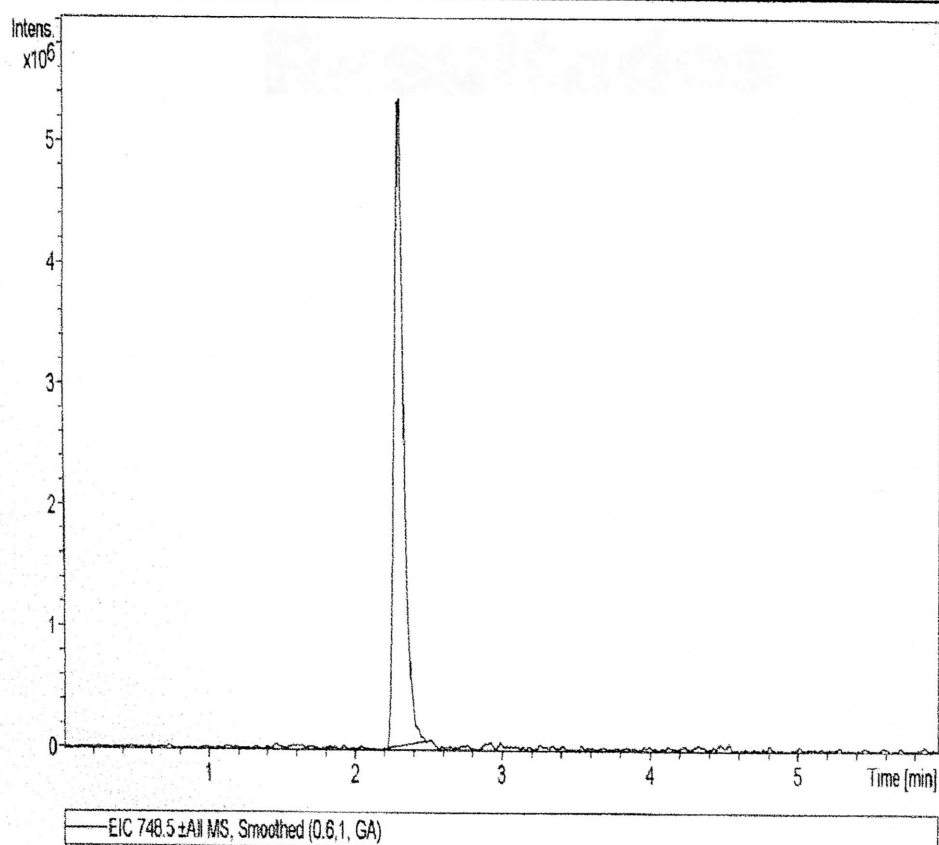
Mass Range Mode	Std/Normal	Trap Drive	63.8	Scan Begin	100 m/z
Ion Polarity	Positive	Skim 1	40.0 Volt	Scan End	1000 m/z
Ion Source Type	ESI	Skim 2	-5.0 Volt	Averages	5 Spectra
Dry Temp (Set)	300 °C	Octopole RF Amplitude	150.0 Vpp	Max. Accu Time	100000 µs
Nebulizer (Set)	50.00 psi	Capillary Exit	147.2 Volt	ICC Target	30000
Dry Gas (Set)	12.00 l/min			Charge Control	on



Gráfica 12. Muestra de pulpa dental con claritromicina.

Acquisition Parameter:

Mass Range Mode	Std/Normal	Trap Drive	63.8	Scan Begin	100 m/z
Ion Polarity	Positive	Skim 1	40.0 Volt	Scan End	1000 m/z
Ion Source Type	ESI	Skim 2	-5.0 Volt	Averages	5 Spectra
Dry Temp (Set)	300 °C	Octopole RF Amplitude	150.0 Vpp	Max. Accu Time	100000 µs
Nebulizer (Set)	50.00 psi	Capillary Exit	147.2 Volt	ICC Target	30000
Dry Gas (Set)	12.00 l/min			Charge Control	on



Resultados

Sesenta y dos pacientes voluntarios reunieron todos los requisitos elegidos para este estudio. Se trataba de 25 varones y 37 mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 48 años, la altura oscilaba entre los 150 y 181 cm y el peso corporal se englobaba entre los 48 y los 105 Kg. Se registró en todos los pacientes cualquier respuesta clínica adversa que pudiera derivarse del tratamiento oral con el antibiótico claritromicina (comprimidos, 250 mg, cada 12 horas, mínimo durante cuatro días). Cincuenta y dos pacientes de los 62 que integraron el estudio, no experimentaron ninguna reacción adversa ni cualquier incomodidad durante el periodo de administración del antibiótico claritromicina. Solamente en 10 pacientes se registró algún efecto adverso pero, de cualquier modo, clasificado como leve. Cuatro pacientes (números de identificación 6, 18, 44 y 55) presentaron náuseas mientras que cinco pacientes, cuyos números de identificación fueron: 13, 27, 31, 51 y 60 mostraron cuadros de diarrea (14,5 % de prevalencia). Un paciente (número de identificación 49), presentó cefalea y vértigo (1,6 % de prevalencia). Todos estos síntomas fueron clasificados como leves y se resolvieron sin ninguna medida específica y sin necesidad de retirar la medicación.

Una vez diseñada la técnica analítica idónea, se inyectaron en el HPLC las diferentes muestras objeto de estudio. Como ya quedó dicho, del total de las 112 especímenes recogidos, 72 fueron utilizados para la determinación de la claritromicina en los tejidos estudiados; en realidad eran un total de 76 pero quedaron inutilizadas cuatro muestras correspondientes a los números 3, 38, 69 y 76. Los resultados de esos análisis aparecen reflejados en ppb ó pg/µl (tabla 6).

Nº	Concentración (ppb)	Nº	Concentración (pg/µl)
1	17,0	41	0,1
2	11,0	42	0,1
3	-	43	0,1
4	92,0	44	0,1
5	95,0	45	0,1
6	19,0	46	0,1
7	10,0	47	0,1
8	21,0	48	0,1
9	15,0	49	0,1
10	12,0	50	0,1
11	10,0	51	0,1
12	10,0	52	0,1
13	10,0	53	0,1
14	10,0	54	0,1
15	10,0	55	0,1
16	10,0	56	0,1
17	10,0	57	0,1
18	10,0	58	0,1
19	10,0	59	0,1
20	10,0	60	0,1
21	10,0	61	0,1
22	10,0	62	0,1
23	10,0	63	0,1
24	10,0	64	0,1
25	10,0	65	0,1
26	10,0	66	0,1
27	10,0	67	0,1
28	10,0	68	0,1
29	10,0	69	0,1
30	10,0	70	0,1
31	10,0	71	0,1
32	10,0	72	0,1
33	10,0	73	0,1
34	10,0	74	0,1
35	10,0	75	0,1
36	10,0	76	0,1
37	10,0	77	0,1
38	10,0	78	0,1
39	10,0	79	0,1
40	10,0	80	0,1
41	10,0	81	0,1
42	10,0	82	0,1
43	10,0	83	0,1
44	10,0	84	0,1
45	10,0	85	0,1
46	10,0	86	0,1
47	10,0	87	0,1
48	10,0	88	0,1
49	10,0	89	0,1
50	10,0	90	0,1
51	10,0	91	0,1
52	10,0	92	0,1
53	10,0	93	0,1
54	10,0	94	0,1
55	10,0	95	0,1
56	10,0	96	0,1
57	10,0	97	0,1
58	10,0	98	0,1
59	10,0	99	0,1
60	10,0	100	0,1
61	10,0	101	0,1
62	10,0	102	0,1
63	10,0	103	0,1
64	10,0	104	0,1
65	10,0	105	0,1
66	10,0	106	0,1
67	10,0	107	0,1
68	10,0	108	0,1
69	10,0	109	0,1
70	10,0	110	0,1
71	10,0	111	0,1
72	10,0	112	0,1

Tabla 6. Análisis de las muestras con la claritromicina en ppb ó pg/μl.

Número de Muestra	ppb o pg/μl	Desviación standard σ_{n-1}
1	2,70	0,28
2	89,40	1,98
4	< 1ppb	-
5	< 1ppb	-
6	3,85	1,06
7	6,30	0,28
8	3	0,71
9	5,05	0,49
10	6,45	0,64
11	33	7,07
12	20,10	0,85
13	0	-
14	0	-
15	3,95	0,78
16	3,30	0,71
17	36,65	6
18	5,20	0,14
19	4,80	0,85
20	< 1ppb	-
21	5	0,14
22	3,50	0,28
23	6,35	0,92
24	3,50	0,14
26	4,85	0,64
27	0	-
28	< 1ppb	-
29	5,90	0,71
31	0	-
32	5,60	0,42
33	7,45	1,34
34	13,40	0,99
35	4,70	0,14
36	6,60	0,71
37	12,90	0,14
39	< 1ppb	-
40	3,80	0,28
41	7,20	0,28
42	6,05	0,64
43	2,15	0,21
44	6,85	0,78
46	4,95	0,21
48	< 1ppb	-

Tabla 6. Continuación

Número de Muestra	ppb o pg/ μ l	Desviación standard σ_{n-1}
49	9	1,41
50	< 1ppb	-
51	12,10	2,40
52	< 1ppb	-
53	8,25	0,78
54	11,40	1,55
56	33,30	3,82
57	5,45	0,92
58	6,30	0,14
59	< 1ppb	-
61	3,45	0,49
62	50,30	8,5
63	10,15	0,92
64	5,45	0,35
65	< 1ppb	-
66	19,15	2,05
68	< 1ppb	-
70	0	-
71	5,30	1,84
72	4,40	0,14
73	6,10	0,28
74	0	-
75	5,35	0,21
77	5,30	-
78	3,85	0,21
79	30,45	3,60
80	41,50	2,4
81	18,30	1,84
82	24,30	4,95
83	3,55	0,21

$n = 72$

$n^0 = 3, 38, 69 \text{ y } 76 = \text{INUTILIZADAS (4)}$

$n^{25} = 25, 30, 45, 47, 55, 60 \text{ y } 67 = \text{primera de 36 y prop. técnica analítica (7)}$

\downarrow
 $4 + 7 = 11$

$n = 72$
 $+ 11$

 83

atk 10-13
 fecha 10-15
 Pg 10-12
 up 10-9
 mg 10-6
 up 10-3
 8 up

Resultados

Dado que se obtuvo el peso de las muestras en el momento de su extirpación del diente y sabiendo que todos los extractos se redisolviéron en un volumen final igual a 500 µl, excepto las muestras 14 y 18 cuyo volumen final fue de 600 µl, a través de una operación matemática se consiguió pasar de los ppb ó pg/µl a ng/mg de tejido estudiado (tabla7).

Tabla 7. Análisis de resultados en ng/mg.

$$pg/\mu l \div 1000 = ng$$

$$\times 500 \mu l \text{ (volumen redistilado)}$$

$$pg/\mu l \times 0,5 = \frac{ng}{\mu l} \div \text{peso de muestra e wp.}$$

$$= \frac{ng}{mg}$$

Número de muestra	ng/mg
1	0,043
2	10,16
6	3,85
7	10,50
8	0,58
9	0,22
10	0,32
11	0,22
12	1,36
15	0,58
16	0,31
17	1,1
18	0,04
19	0,22
21	0,44
22	0,41
23	0,12
24	0,086
26	0,21
29	0,32
32	0,24
33	0,76
34	0,86
35	0,13
36	2,75
37	1,5
40	0,094
41	0,17
42	0,38
43	0,071
44	0,59

Tabla 7. Continuación.

Número de muestra	ng/mg
46	0,19
49	0,47
51	0,5
53	0,27
54	0,40
56	0,37
57	0,13
58	0,14
61	0,72
62	0,58
63	0,17
64	0,26
66	0,28
71	0,085
72	0,33
73	10,17
75	0,89
77	0,29
78	0,16
79	0,24
80	0,24
81	0,97
82	0,37
83	2,22

n = 55

Con todos los datos disponibles se obtuvieron una serie de tablas y registros. En el global de todas las muestras destinadas a la determinación de la claritromicina (n=72), se registraron un total de 55 datos que relacionaron el tiempo en horas desde la última dosis del antibiótico claritromicina con el análisis de las muestras en ng/mg.; es decir, 17 especímenes fueron invalidados al presentar valores inferiores a 1 ppb ó pg/μl. Los resultados del total de las muestras se observan en las tablas 8 y 9, y en las gráficas 13 y 14.

En el conjunto de los diferentes tipos de tejidos recogidos, de los obtenidos de la totalidad de los tejidos pulpares dentarios se obtuvieron un total de 34 registros cuyos valores se indican en las tablas 10 y 11, y en las gráficas 15 y 16.

35

Dentro de este grupo de los tejidos pulpares dentarios, de aquellos que se correspondieron con lo que hemos venido llamando pulpa sana, se obtuvieron un total de 23 registros, cuyos valores aparecen en las tablas 12 y 13, y en las gráficas 17 y 18.

sana

Por otra parte un total de 11 apuntes se presentaron de lo que hemos denominado pulpa inflamada cuyos valores vienen reflejados en las tablas 14 y 15, y en las gráficas 19 y 20.

Del grupo de tejidos en el que se incluían los granulomas se obtuvieron un total de 8 registros representados en las tablas 16 y 17 y en las gráficas 21 y 22.

Por último del grupo de tejidos recogidos que incluían las encías, se obtuvieron un total de 12 apuntes que aparecen reflejados en las tablas 18 y 19, y en las gráficas 23 y 24.

Tabla 8. Resultados de la determinación del antibiótico claritromicina en ng/mg de tejido en función de la hora de recogida de la muestra en la totalidad de los especímenes.

Tiempo (horas)	Muestras (ng/mg)
1	1,36
1	0,24
1	0,97
1	0,24
1	0,37
2	0,21
2	0,28
2	1,1
2	0,04
2	0,44
2	0,32
2	0,76
2	0,86
2	0,13
2	2,75
2	1,5
2	0,47
4	0,22
4	0,17
4	0,38
4	0,12
4	0,086
8	0,58
8	0,31
8	0,071
8	0,19
12	0,043
12	10,16
12	3,85
12	10,5
12	0,58
12	0,22
12	0,32
12	0,094
12	0,27
12	0,5
12	0,72
12	0,58
12	0,17
12	0,26
12	0,4

Tabla 8. Continuación.

Tiempo (horas)	Muestras (ng/mg)
12	0,37
12	10,17
12	0,89
12	0,29
24	0,22
24	0,41
24	0,14
24	0,085
24	0,33
24	0,13
36	0,59
36	0,16
36	2,22
72	0,24

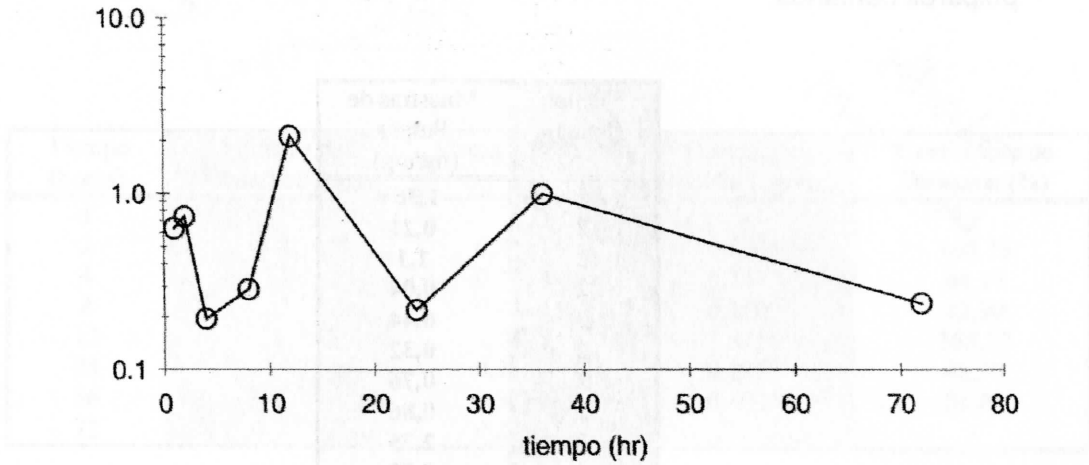
n = 55

Tabla 9. Medias de la totalidad de las muestras obtenidas a cada tiempo.

Tiempo (horas)	Número de observaciones	Media (ng/mg)	Desviación estándar (ng/mg)	Coefficiente de variación (%)
1	5	0,6360	0,5050	79,40
2	12	0,7383	0,7661	103,76
4	5	0,1952	0,1151	58,96
8	4	0,2878	0,2179	75,73
12	19	2,1256	3,7180	174,92
24	6	0,2192	0,1272	58,05
36	3	0,9900	1,0867	109,76
72	1	0,2400	-	-

11
55

Gráfica 13. Valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) en la totalidad de las muestras.



Gráfica 14. Tendencia en los valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) en la totalidad de las muestras.

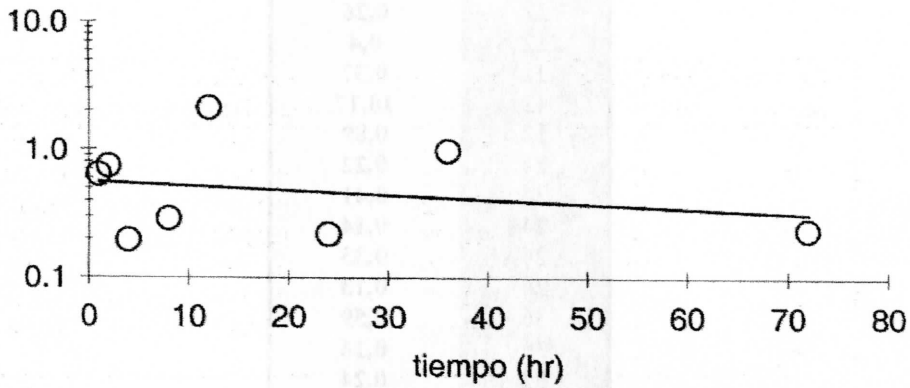


Tabla 10. Resultados de la determinación del antibiótico claritromicina en ng/mg de tejido en función de la hora de recogida de la muestra en los tejidos pulpares dentarios.

Tiempo (horas).	Muestras de Pulpas (ng/mg).
1	1,36
2	0,21
2	1,1
2	0,04
2	0,44
2	0,32
2	0,76
2	0,86
2	2,75
4	0,22
4	0,38
4	0,086
8	0,58
8	0,31
12	0,043
12	3,85
12	10,5
12	0,094
12	0,27
12	0,5
12	0,72
12	0,26
12	0,4
12	0,37
12	10,17
12	0,89
24	0,22
24	0,41
24	0,14
24	0,33
24	0,13
36	0,59
36	0,16
72	0,24

Todos los tej. pulpares.

+ 0,27 de 12

34 - 0,35

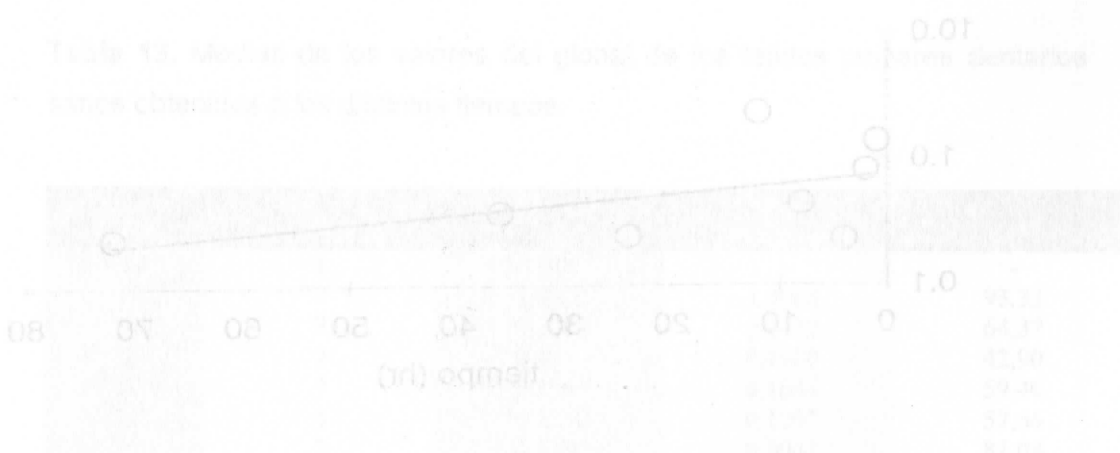
Tabla 11. Medias de los valores del global de los tejidos pulpares dentarios obtenidos a los distintos tiempos.

Todos los tejidos pulpares

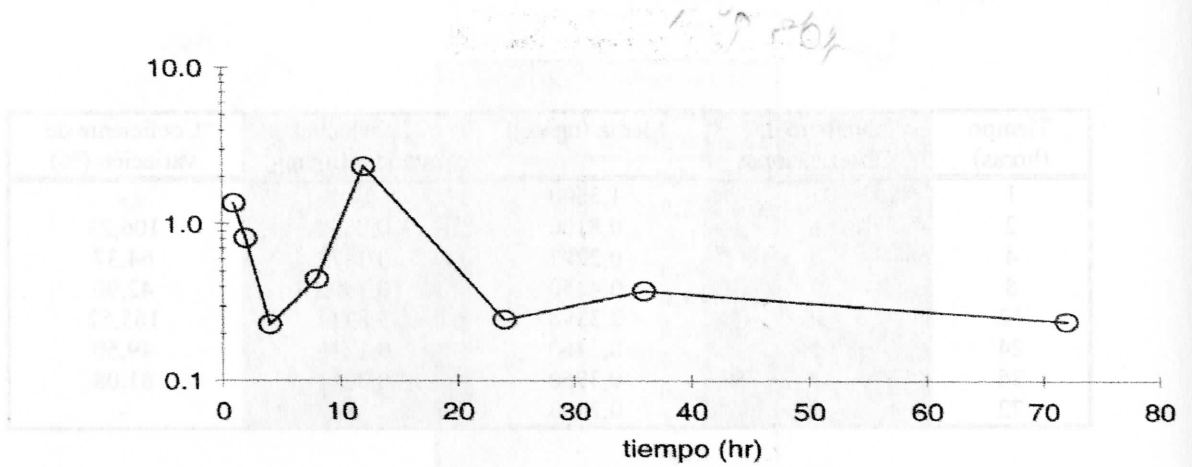
Tiempo (horas)	Número de Observaciones	Media (ng/mg)	Desviación estándar (ng/mg)	Coficiente de variación (%)
1	1	1,3600	-	-
2	8	0,8100	0,8604	106,23
4	3	0,2287	0,1472	64,37
8	2	0,4450	0,1909	42,90
12	12 13	2,3398	3,8714	165,52
24	5	0,2460	0,1218	49,50
36	2	0,3750	0,3041	81,08
72	1	0,2400	-	-

11

~~34~~ 35



Gráfica 15. Valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para la totalidad de tejidos pulpares dentarios.



Gráfica 16. Tendencia en los valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para la totalidad de tejidos pulpares dentarios.

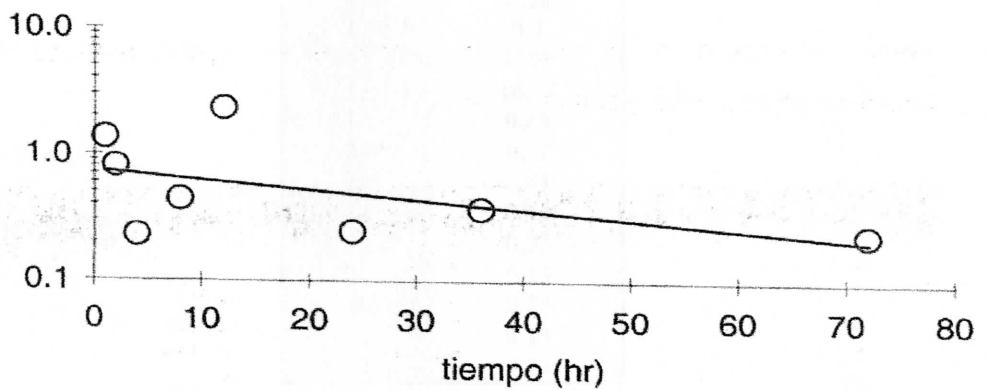


Tabla 12. Resultados de la determinación del antibiótico claritromicina en ng/mg de tejido en función de la hora de recogida de la muestra en los tejidos pulpares dentarios sanos.

Tiempo (horas).	Muestras de Pulpas Sanas (ng/mg).
1	1,36
2	0,21
2	1,1
2	0,44
2	0,86
2	2,75
4	0,22
4	0,38
4	0,086
8	0,58
8	0,31
12	0,043
12	0,094
12	0,5
12	0,26
12	0,4
12	0,37
24	0,22
24	0,41
24	0,14
24	0,13
36	0,59
36	0,16

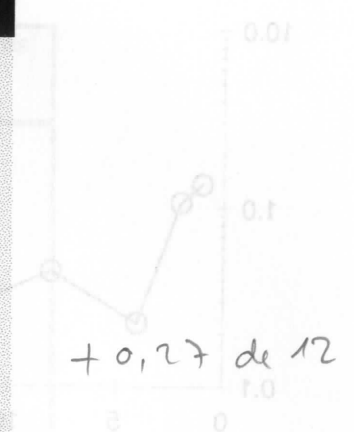
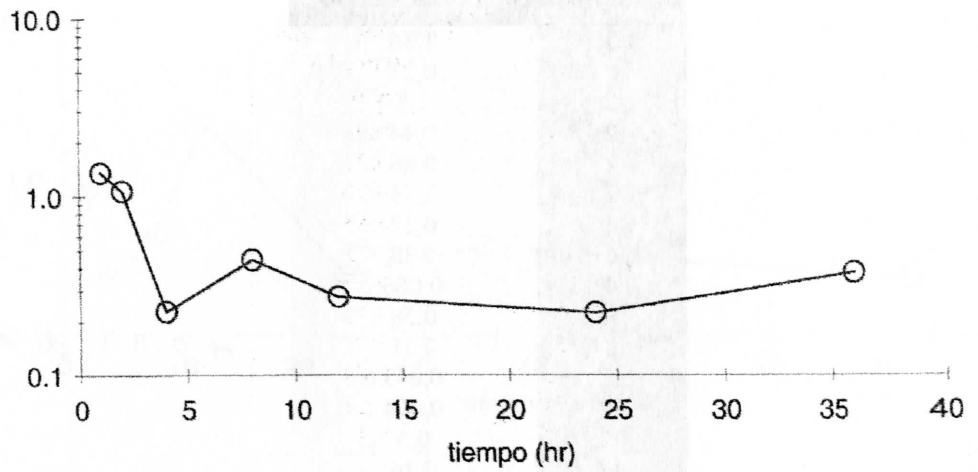


Tabla 13. Medias de los valores del global de los tejidos pulpares dentarios sanos obtenidos a los distintos tiempos.

Tiempo (horas)	Número de Observaciones	Media (ng mg)	Desviación Estándar (ng/mg)	Coefficiente de Variación (%)
1	1	1,300	-	-
2	5	1,0720	1,0005	93,33
4	3	0,2287	0,1472	64,37
8	2	0,4450	0,1909	42,90
12	7	0,2767	0,1644	59,40
24	4	0,2250	0,1297	57,66
36	2	0,3750	0,3041	81,08

11
24,0K

Gráfica 17. Valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para la totalidad de tejidos pulpares dentarios sanos.



Gráfica 18. Tendencia en los valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para la totalidad de tejidos pulpares dentarios sanos.

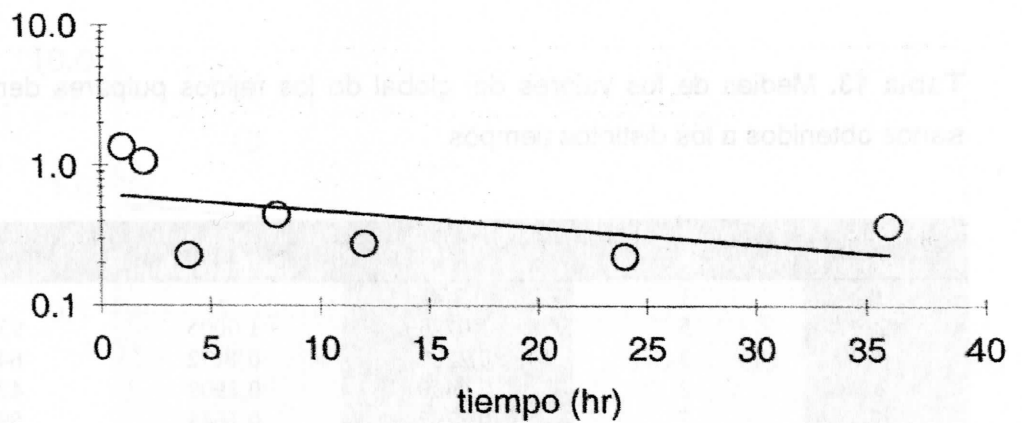


Tabla 14. Resultados de la determinación del antibiótico claritromicina en ng/mg de tejido en función de la hora de recogida de la muestra en los tejidos pulpares dentarios inflamados.

Tiempo (horas)	Muestras Pulpas Inflamadas (ng/mg)
2	0,04
2	0,32
2	0,76
12	3,85
12	10,5
12	0,27
12	0,72
12	10,17
12	0,89
24	0,33
72	0,24

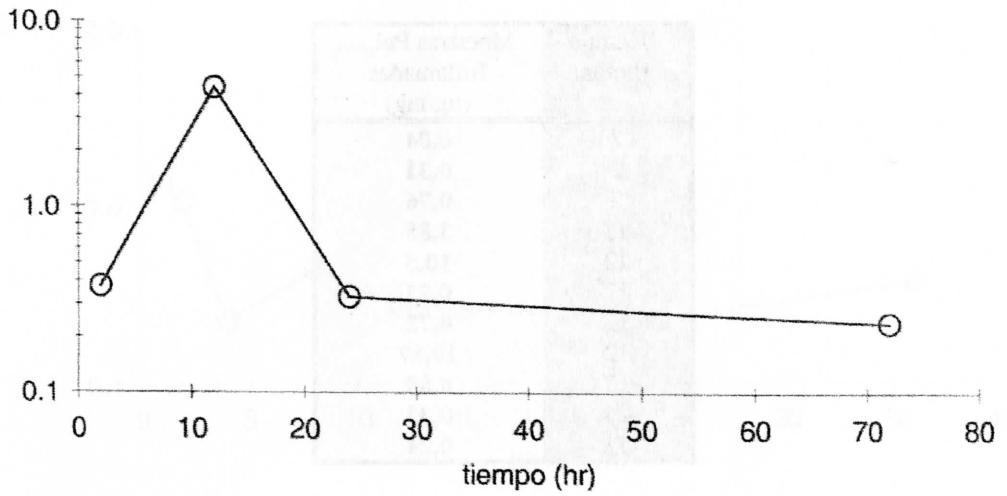
n = 11

Tabla 15. Medias de los valores del global de los tejidos pulpares dentarios inflamados obtenidos a los distintos tiempos.

Tiempo (horas)	Número de Observaciones	Media (ng/mg)	Desviación estándar (ng/mg)	Coficiente de variación (%)
2	3	0,3733	0,3630	97,22
12	6	4,4000	4,7692	108,39
24	1	0,3300	-	-
72	1	0,2400	-	-

11
11

Gráfica 19. Valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para la totalidad de tejidos pulpares dentarios inflamados.



Gráfica 20. Tendencia en los valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para la totalidad de tejidos pulpares dentarios inflamados.

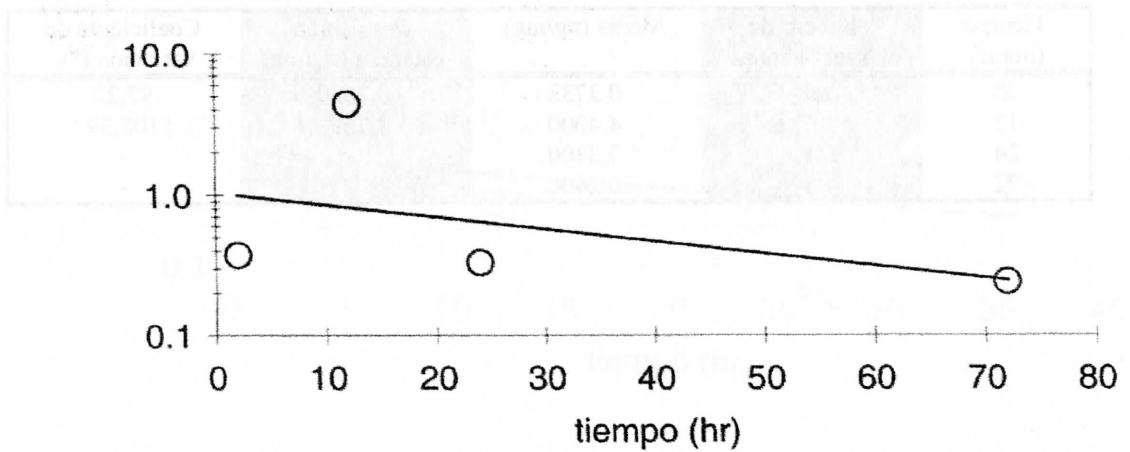


Tabla 16. Resultados de la determinación del antibiótico claritromicina en ng/mg de tejido en función de la hora de recogida de la muestra en los granulomas.

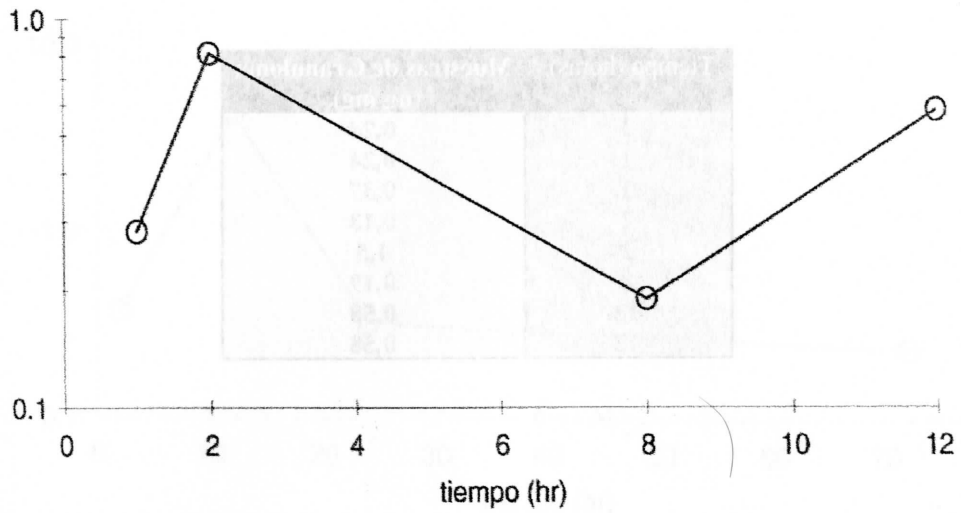
Tiempo (horas).	Muestras de Granuloma (ng/mg).
1	0,24
1	0,24
1	0,37
2	0,13
2	1,5
8	0,19
12	0,58
12	0,58

Tabla 17. Medias de los valores de los granulomas obtenidos a los distintos tiempos.

Tiempo (horas)	Número de observaciones	Media (ng/mg)	Desviación Standard (ng/mg)	Coefficiente de Variación (%)
1	3	0,2833	0,0751	26,490
2	2	0,8150	0,9687	118,86
8	1	0,1900	-	-
12	2	0,5800	0	0

|| Creemos q este estudio lo podemos considerar como crea la base y posteriores desarrollos del mismo y q de alguna manera tenga una continuación en nuevos trabajos. ||

Gráfica 21. Valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para los granulomas.



Gráfica 22. Tendencia en los valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para los granulomas.

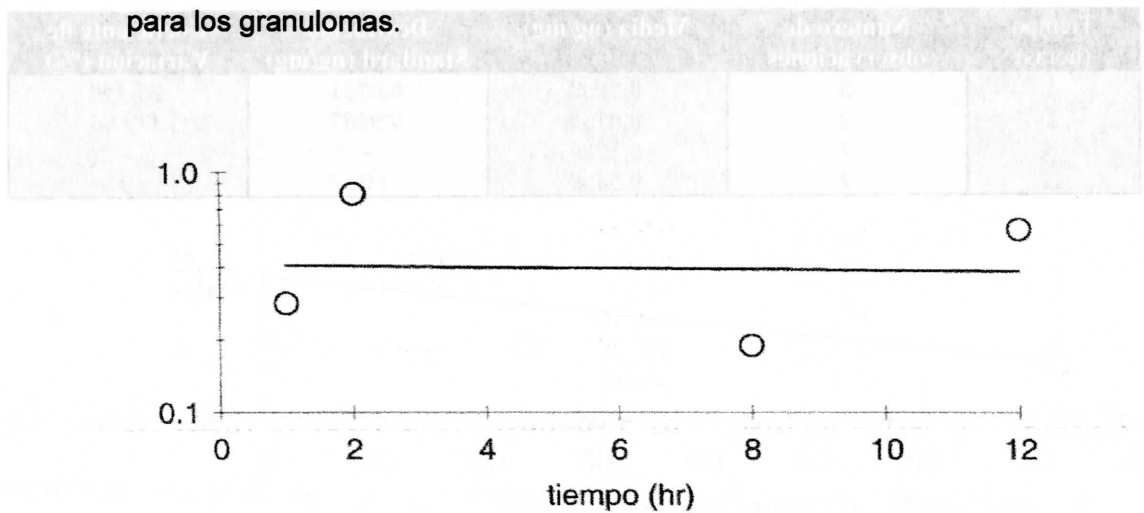


Tabla 18 18. Resultados de la determinación del antibiótico claritromicina en ng/mg de tejido en función de la hora de recogida de la muestra en tejido gingival. II.

Tiempo (horas)	Muestras de Encías (ng/mg)
1	0,97
2	0,28
2	0,47
4	0,17
4	0,12
8	0,071
12	0,22
12	10,16
12	0,17
12	0,29
24	0,085
36	2,22

$n = 12$

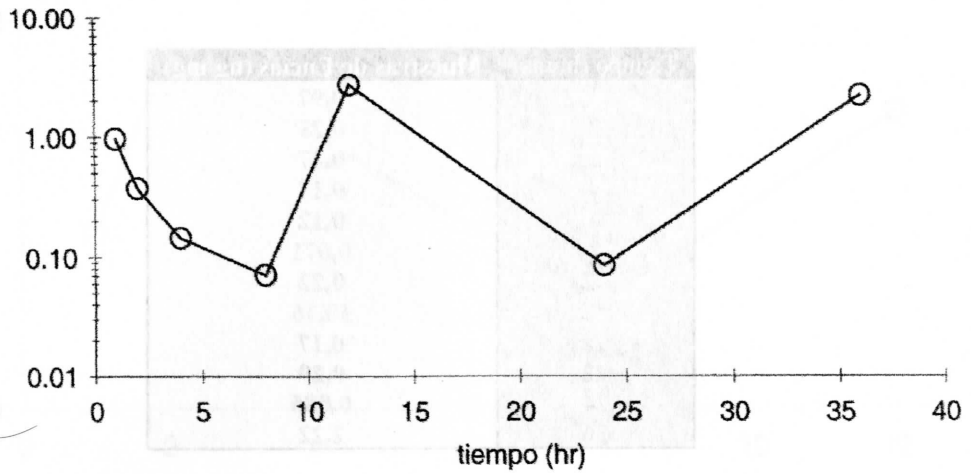
Tabla 19 19. Medias de los valores del tejido gingival obtenido a los distintos tiempos. B.

Tiempo (horas)	Número de Observaciones	Media (ng/mg)	Desviación Estándar /ng/mg)	Coefficiente de Variación (%)
1	1	0,9700	-	-
2	2	0,3750	0,1344	35,83
4	2	0,1450	0,0354	24,38
8	1	0,0710	-	-
12	4	2,7100	4,9669	183,28
24	1	0,0850	-	-
36	1	2,2200	-	-

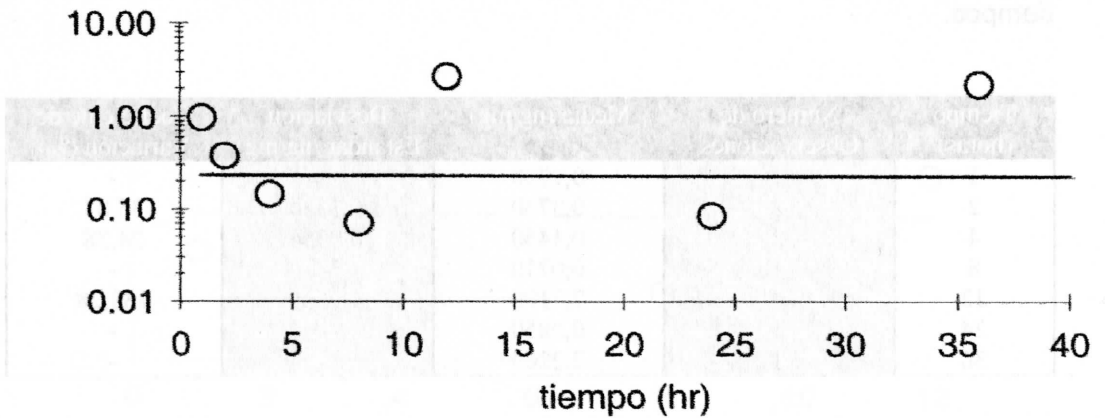
11

12

Gráfica 23. Valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para el tejido gingival.



Gráfica 24. Tendencia en los valores medios (ng/mg) a cada tiempo (horas) para el tejido gingival.



La naturaleza polimicrobiana de las infecciones odontógenas así como la heterogeneidad de los cuadros clínicos asociados, son consecuencia de la diversidad de la microbiota bucal y de la complejidad anatómica y funcional de la cavidad bucal.

De este modo, se distinguen múltiples y variadas formas de infecciones odontógenas, periodontales, periimplantarias, etc. La elevada prevalencia de algunos de estos cuadros confiere gran importancia y actualidad a estas patologías; concretamente, las infecciones odontógenas resultan de especial interés debido a la intensidad local de los síntomas y al riesgo asociado de pérdida de dientes y compromisos sistémicos a nivel retrofaríngeo, sinusal, cardíaco, articular, etc.

Son numerosos los estudios que como en nuestro trabajo, analizan los antibióticos desde diferentes perspectivas. En nuestro caso concreto hemos establecido la concentración de la claritromicina en los tejidos pulpaes y periapicales, mediante la cromatografía líquida de alta resolución con detector de espectrometría de masas (HPLC-MS); así mismo recogimos muestras gingivales concomitantes a la exodoncia y que no quisimos desperdiciar, para también someterlas a análisis. Dado que el diseño del estudio no fue invasivo, en parte por la reticencia de los voluntarios y por las imposibilidades materiales, no se recogieron muestras plasmáticas ni salivares. Con ello se establece la necesidad de seguir con la investigación en esta línea de trabajo en la que quedan instauradas las bases para posteriores estudios.

Desde un punto de vista clínico, los fundamentos farmacológicos de la antibioticoterapia en infecciones odontogénicas, han puesto de relieve el papel de los antibióticos macrólidos como la claritromicina objeto de nuestro estudio.

= no intervencional
= estudio observacional
(" post-exodoncia)

Anexo III
Circular 15/2002 Dir. G. F y P.S.
Consejo Seguridad Med. Uso Humanos

En las infecciones orofaciales se ha descrito la presencia de una flora polimicrobiana con anaerobios obligados [Moening y cols.,1989; Lewis y cols.,1990; Morcillo, 1997], lo cual supone que el espectro microbiano de las infecciones orales sea restringido, lo que a su vez implica que de los cientos de antibióticos disponibles, sólo unos pocos bastan para las necesidades derivadas de las infecciones bacterianas en Odontología. La mayoría de autores están de acuerdo en que los antibióticos β -lactámicos, solos o asociados a v.gr. el ácido clavulánico, son los de primera elección en el tratamiento de las infecciones de origen odontogénico, y como primera alternativa a los β -lactámicos, presentan el grupo de los macrólidos [Rodríguez-Ponce y cols., 1993; Pumarola, 1996; Morcillo, 1997; Gutiérrez y cols., 2004]. De este grupo de antibióticos la eritromicina y la claritromicina, objeto de nuestro estudio, así como la azitromicina son los destacados; estos dos últimos, considerados como nuevos macrólidos, se destacan, en relación con la eritromicina, por ampliar el espectro hacia los gram negativos, aumentar la vida media (la claritromicina posee una vida media tres veces superior a la eritromicina) y por lo tanto alargar el intervalo entre dosis, mejorar la biodisponibilidad por vía oral y disminuir la intolerancia digestiva. En este sentido, en nuestro estudio con la claritromicina se pudo comprobar que fue una opción válida para prevenir y tratar las infecciones odontogénicas.

Como ya se trató en su momento, existe controversia en cuanto a la cuestión de la profilaxis antibiótica en pacientes sanos para evitar posibles infecciones. En nuestro trabajo, en aquellos voluntarios sanos que recibieron el tratamiento con claritromicina previo a la exodoncia, no tuvieron mayores complicaciones infecciosas que las habituales en cualquier tipo de intervención bucal como lo es la exodoncia. Ello no significa, a nuestro modo de ver, que la claritromicina sea válida para administrar de manera sistemática como profilaxis previa a cualquier intervención bucal en aras de impedir cualquier exacerbación de síntomas o bacteriemia.

Consideramos que harían falta posteriores estudios para establecer este criterio. Si bien no con la claritromicina y con sólo una dosis previa de amoxicilina profiláctica, en 2001 Pickenpaugh y cols., determinaron el efecto de dicha dosis sobre la exacerbación de los síntomas endodóncicos en dientes necróticos asintomáticos concluyendo que una dosis profiláctica de amoxicilina antes del tratamiento endodóncico de dientes necróticos asintomáticos no tuvo efecto en la sintomatología endodóncica exacerbada. De cualquier manera la controversia existe y autores como Garrod (1972) considera un "crimen" terapéutico instaurar un tratamiento antibiótico sin haber encaminado antes las investigaciones bacteriológicas, mientras que Peterson (1994) relata que en un breve periodo de tiempo se ha puesto de manifiesto la creciente incidencia de infecciones odontogénicas por gérmenes resistentes a los antibióticos de primera línea; para este autor, en ocasiones el odontólogo prescribe antibióticos más para evitar posibles complicaciones legales que por convicción de su necesidad.

creo q era
Jg.

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se ha venido empleando para la determinación de los antibióticos en plasma y en tejidos. En nuestro trabajo se ha aplicado un detector de espectrometría de masas, como ya se ha comentado, de acuerdo con el estudio validado de van Royen y cols. (2002); se trata de un tipo de detector reciente y con una gran sensibilidad que lo hace ideal para la determinación de los antibióticos. En estudios de similares condiciones Kokkonen y cols. (1991), Sanders y Delépine (1994) y Benninger y cols. (2004) estudiaron diferentes antibióticos macrólidos, de igual manera acoplando un detector de espectrometría de masas a la cromatografía líquida.

Así mismo se han realizado estudios con los antibióticos macrólidos en los que el detector aplicado al HPLC ha sido de tipo electroquímico [Kees y cols., 1998; Chu y cols., 1991]. Existen otros tipos de detectores v. gr. ,el fotométrico, pero no tienen la suficiente sensibilidad para permitir la determinación de los antibióticos macrólidos en los diferentes tejidos y fluidos biológicos.

Una de las partes más importantes en los espectrómetros de masas, como ya se comentó en el apartado correspondiente a la metodología, es la fuente donde se generan los iones es decir, los diferentes mecanismos de ionización. Los sistemas de ionización con electrospray (ESI), utilizado en nuestro estudio, y/o de nebulizador caliente para ionización química con presión atmosférica o termospray (TSP) son las técnicas de elección se estima que en el 95% de los trabajos desarrollados con cromatografía líquida con detector de espectrometría de masas. La elección entre el sistema ESI y el TSP depende en un primer momento de la naturaleza del compuesto (ionizable en solución, termolabilidad...), del tamaño de la muestra y del diámetro de la columna seleccionada.

La investigación de la influencia de los parámetros experimentales en el rédito del sistema electrospray (ESI) [Lerner y cols., 2000; Araujo y cols., 2001; van Rooyen y cols., 2002] está principalmente enfocada a su área de aplicación más importante, el análisis de proteínas y de antibióticos. Un importante parámetro en la formación de un electrospray estable es la conductividad del líquido; la concentración del electrolito debe ser lo más baja posible, preferentemente por debajo de 10 mM. La estabilidad del electrospray también se puede aumentar con el uso de solventes con baja tensión superficial por ejemplo por medio de un flujo coaxial de 50% 2-propanol en agua. En la ionización con electrospray, dicha ionización se basa primeramente en procesos de ion evaporación que requieren iones en solución.

Estos iones en solución son el resultado del proceso líquido de protonación de bases o deprotonación de ácidos. De este modo, el ajuste del pH del solvente es importante en el análisis de moléculas neutras que pueden ser pro o deprotonadas.

Como ya quedó dicho en su momento y aunque algunas presentaciones comerciales permitan la introducción de intervalos de flujo altos como de 1ml/min, se considera un intervalo favorable de flujo aquel que oscila entre los 0,1-0,2 ml/min.

El rédito del sistema termospray (TSP) [Getek y cols., 1991; Ohki y cols., 1992] viene determinado, a su vez, por la influencia de varios parámetros experimentales. Junto con la composición de la fase móvil, el intervalo de flujo y la naturaleza de los compuestos, el rendimiento viene determinado por un número de parámetros interrelacionados como la temperatura del vaporizador, la temperatura de la fuente de iones, el potencial de repulsión así como también tiene gran repercusión la posible contaminación de la fuente de iones y las condiciones previas del vaporizador.

En la aplicación del sistema de flujo continuo de bombardeo con átomos rápidos (FAB) [Kokkonen y cols., 1991], es importante optimizar la cantidad de glicerol usado en el solvente. Con frecuencia se usan solventes que contienen entre un 1-10% de glicerol. Para la detección del ion positivo, se usa una fase móvil ácida conteniendo ácido acético o ácido trifluoroacético; así mismo el acetato de amonio se puede aplicar como tampón en la fase móvil. De igual manera es importante ajustar la temperatura de la fuente de iones que proporciona el calor requerido para la evaporación de los solventes.

Mientras que en la ionización con electrospray los iones se generan por ion evaporación de las gotitas altamente cargadas producidas en la nebulización, en la ionización química con presión atmosférica (APCI), los electrones de una descarga de electrodos se usan como fuente primaria de ionización iniciando una cadena de reacciones de ion-molécula provocando la protonación o deprotonación de los constituyentes del solvente que ionizarán las moléculas del compuesto por unas reacciones de transferencia de protones común en la ionización química.

Con los sistemas que dependen de una ionización química mediada por solventes y/o ion evaporación (TSP y ESI) el éxito en los análisis de compuestos determinados es altamente dependiente de la naturaleza de dichos compuestos (ionizable en solución, termolabilidad...).

De igual forma, la ionización es determinada por las condiciones de los solventes; así en la fase móvil que contiene acetato de amonio como por ejemplo la usada en el sistema termospray el agente gaseoso en la ionización química viene determinado por iones relacionados con el amonio. Como resultado de ello, sólo serán ionizados y darán una respuesta aquellos compuestos que tengan igual o mayor afinidad a los protones gaseosos que el amonio.

Respecto a los resultados obtenidos en nuestro trabajo, estos confirman que, aunque el antibiótico macrólido claritromicina es eficaz en el tratamiento de las infecciones buco-dentales, coincidimos con Baumgartner y cols. (2003) en que la claritromicina es aún un antibiótico bajo estudio. El presente trabajo trata de aportar datos para un mejor conocimiento del potencial clínico de la claritromicina mediante el estudio de las concentraciones alcanzadas en tejidos bucales.

Para el tratamiento terapéutico óptimo de cualquier enfermedad sistémica infecciosa, es fundamental el conocimiento de:

- 1) La etiopatogenia de la enfermedad.
- 2) La sensibilidad de los microorganismos patógenos a los fármacos (bacteriostático / bactericida, valores de CMI, aparición de resistencias),
- 3) Las consideraciones anatómicas y fisiológicas de las zonas orgánicas infectadas a ser tratadas,
- 4) La biodisponibilidad del fármaco o sustancia activa,
- 5) Las posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

Toda terapia óptima para un fármaco empieza con la selección de una dosis inicial adecuada y con el subsiguiente mantenimiento de la respuesta farmacológica deseada mediante dosis sucesivas que originen un mínimo de toxicidad o efectos secundarios. Las dosis del fármaco administrado determinará los niveles de dicho fármaco alcanzados en el lugar de acción. Para la mayoría de los fármacos, la respuesta farmacológica y la toxicidad son proporcionales a los niveles del fármaco en el organismo, no necesariamente en el plasma.

Morcillo (1997) arguye que la mayoría de las infecciones suceden en los tejidos, no en la sangre por lo que los datos provenientes de la farmacocinética plasmática, aunque muy útiles, no siempre nos darán las claves necesarias para el tratamiento de las infecciones odontogénicas. Dado que los antibióticos se distribuyen en el organismo de modo inhomogéneo, las concentraciones plasmáticas no siempre predicen con exactitud la concentración en el sitio de la infección. De ahí la importancia, señala Morcillo (1997), de realizar investigaciones que, a través de la toma de muestras *in situ*, determine las concentraciones tisulares de antibiótico alcanzadas con las dosis habituales utilizadas en la clínica. Aunque se han realizado varios trabajos en lo que se denomina farmacocinética tisular [Emmerson, 1990; Nix y cols., 1991], este campo puede considerarse todavía en fase de desarrollo, sobre todo si tenemos en consideración los antibióticos más recientemente introducidos sobre los que apenas existe información a este respecto. En este sentido, nuestro trabajo es una pequeña contribución a los postulados de Morcillo (1997).

El comportamiento clínico y farmacológico de la claritromicina en humanos, ha sido objeto de diversos estudios. En nuestro estudio un total de 72 especímenes fueron recogidos para la determinación del antibiótico claritromicina en tejidos dentarios.

Si, es verdad $n=72$

$n=36 \Rightarrow$ especímenes de G en
valores de 133,2 μg y
1,0794 g.

Discusión

El peso máximo de las muestras no excedía los 85 mg. El límite de cuantificación fue de 3 pg/ μl . Para van Rooyen y cols. (2002) en su estudio, el límite de cuantificación fue de 2,95 ng/ml (pg/ μl) mientras que para Lerner y cols. (2000) lo fue de 5 ng/ml (pg/ μl) y para Benninger y cols. (2004) el límite de cuantificación fue de 11 ng/ml (pg/ μl). El estudio de van Rooyen y cols. (2002) es el que más coincide con los resultados de nuestro trabajo no en vano, siguiendo su protocolo totalmente validado, hemos desarrollado nuestro estudio.

En su estudio van Rooyen y cols. (2002) determinan la concentración plasmática del antibiótico claritromicina a partir de pasadas 36 horas de una dosis única de 500mg de claritromicina.

Las concentraciones plasmáticas fueron cuantificadas entre 2,95 a 20016 ng/ml. Kees y cols. (1998) en su análisis de macrólidos en plasma determinaron con aceptable precisión y exactitud 30 ng/ml de claritromicina igual que hicieron Chu y cols. (1991) en su determinación plasmática de claritromicina y algunos metabolitos obteniendo idéntico resultado de 30 ng/ml. Estos resultados son comparables a los obtenidos en nuestro trabajo aun tratándose de estudios de diferentes características. Así, hemos obtenido, en el volumen final en el que se redisolviéron todos los extractos para ser tratados como si de muestras plasmáticas se tratara, unas cuantificaciones de 3 a 89,40 pg/ μl (ng/ml), desechándose un total de 17 especímenes que por desperfecto no alcanzaron 1ppb (1pg/ μl).

Aun no tratándose propiamente de estudios con el antibiótico claritromicina destacamos también por su interés otros resultados con diferentes antibióticos y fármacos. Así, Kokkonen y cols. en su determinación de la eritromicina en plasma obtuvieron un límite de detección de 0,1 $\mu\text{l/ml}$. Por su parte Araujo y cols. (2001) en su estudio de la concentración de la minociclina en plasma fueron capaces de detectar 5 ng/ml.

$\frac{\text{ng}}{\mu\text{g}}$

11
 $\frac{\text{ng}}{\text{ml}}$

En su estudio sobre la determinación de la lidocaina en tejidos pulpaes de perros, Kanjanawattana y cols. (2001) consiguieron una cantidad de 0,21 $\mu\text{g}/\text{mg}$ para dientes maxilares y 0,17 $\mu\text{g}/\text{mg}$ para los mandibulares.

Como ya quedó dicho, conociendo el volumen en el que se redisolviéron todos los extractos (que fue de 500 μl , excepto para las muestras 14 y 18 que lo fue de 600 μl) y conociendo el peso de las muestras en el momento de su recogida, pudimos obtener las concentraciones del antibiótico claritromicina en los diferentes tejidos dentarios expresadas en ng/mg , cuyas cuantificaciones estaban en el intervalo de 0,04 a 10,50 ng/mg . Con estos datos de nuestro estudio, una dosis oral de 250 mg cada 12 horas originó concentraciones de claritromicina en los tejidos bucales estudiados por encima de la concentración requerida para inhibir el crecimiento de la mayoría de los microorganismos patógenos causantes de infecciones bucales.

La capacidad de un fármaco para alcanzar altas concentraciones, por encima de las CMI, para el microorganismo infectante en el lugar de la infección, es del todo importante no sólo para su eficacia clínica sino también para la prevención de resistencias.

Es en este último apartado en el que para la claritromicina no está del todo definido. ^{Solo} Para Baumgartner y cols. (2003) debemos considerar a la claritromicina un antibiótico aún bajo estudio entre otras cosas porque la concentración mínima inhibitoria (CMI) no está establecida. Se considera que la CMI de la claritromicina es del orden de dos a cuatro veces inferior a la eritromicina.

La CMI de la eritromicina puede ser tan baja como 0,001 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1 $\text{pg}/\mu\text{l}$) para las cepas más sensibles de *Str.pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, pero las CMI para esos y otros microorganismos más sensibles a la eritromicina oscilan entre 0,01 a 0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

10 a 250 $\frac{\text{pg}}{\mu\text{l}}$ ($\frac{\text{ng}}{\mu\text{l}}$)
ERITROMICINA 165

$$1 \frac{\text{pg}}{\mu\text{l}} = \frac{1 \text{ ng}}{\mu\text{l}} = 0,001 \frac{\mu\text{g}}{\mu\text{l}}$$

500 mg / día : 12 h U ERITROMINA

En general, los microorganismos con CMI hasta 0,5 µg/ml son considerados sensibles y aquellos con CMI entre 0,5 y 2 µg/ml moderadamente sensibles [Martindale,2002].

De acuerdo con Gutiérrez y cols. (2003) los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina, los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas) y la clindamicina, pertenecen a un grupo de antimicrobianos tiempo-dependientes (a diferencia de los que lo son concentración-dependientes).

Se caracterizan por mantener concentraciones ligeramente superiores a la CMI durante el mayor tiempo posible. En este grupo de antibióticos, las concentraciones mayores de 4-5 veces la CMI no se traducen, generalmente, en un mayor efecto bactericida. Por este motivo, es importante administrar estos antibióticos con una posología acorde con las características farmacodinámicas, tanto en relación a su dosis como al número de tomas [Craig, 1998]. En estos casos, el éxito terapéutico requiere prescribir una dosis mantenida o un preparado de liberación lenta que garantice que la concentración de antibiótico superará la CMI del patógeno durante el intervalo entre dosis. Si se supera a lo largo del 40-50% del intervalo entre dosis se conseguirá un efecto bactericida, consiguiendo una buena eficacia bacteriológica y, en consecuencia, una buena eficacia clínica.

En síntesis, la eficacia del antibiótico macrólido claritromicina en tejidos bucales en pacientes tras dosis oral de 250 mg, cada 12 horas, un mínimo de cuatro días, observada en el presente estudio, habla a favor de su indicación de uso en las infecciones bucales de origen odontogénico y también en la profilaxis antibiótica en Odontología. Este trabajo puede ayudar a evaluar y definir el papel de este fármaco en la terapia antimicrobiana para el tratamiento de este tipo de infecciones odontológicas.

Tras la realización de nuestro estudio sobre las concentraciones pupales y pupariarias de *Stomoxys calcitrans* mediante la administración oral intrínseca de 217 mg cada 12 horas durante al menos cuatro días consecutivos previos a la intervención y respondiendo a los objetivos planteados se establecen las siguientes conclusiones:

La dosis de 217 mg usada por día alcanza a controlar las pupariarias eficaces en papa dental infundada y pimiento vegetal.

Se observó que en los valores máximos las concentraciones se recuperaron en el tiempo pero con una tendencia a ser más bajas cuando se aplicó papirina de largo a pupariar, tanto sobre como infundada.

Conclusiones

Finalmente, aunque el fármaco utilizado es muy bueno para disminuir el uso de la carne de papa dental infundada y pimiento vegetal en el presente estudio para la determinación de las concentraciones de la infundada en pupas puparias y pupariarias, confirma que el dióxido de carbono tiene características válidas para ser usado en la industria infundada para los países que adicionalmente utilizan el dióxido de carbono para otros usos. Sin embargo, se recomienda la posibilidad de aplicar el dióxido de carbono en los países que utilizan el dióxido de carbono para otros usos.

Tras la realización de nuestro estudio sobre las concentraciones pulpares y periapicales de claritromicina efectuadas mediante la administración oral múltiple, 250 mg, cada 12 horas, durante al menos cuatro días consecutivos previos a la intervención y respondiendo a los objetivos planteados, se establecen las siguientes conclusiones:

La dosis de claritromicina usada permite alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces en pulpa dental inflamada y granuloma periapical.

Se observó que en los valores medios las concentraciones se mantuvieron en el tiempo pero con una tendencia a la baja, más acusada en aquellas muestras de tejidos pulpares, tanto sanos como inflamados.

Finalmente, aunque otros factores se deben conjugar para determinar el uso clínico de la claritromicina en las infecciones odontogénicas, el presente trabajo para la determinación de las concentraciones de la claritromicina en tejidos pulpares y periapicales, confirma que la claritromicina tiene características válidas para ser usada en la patología infecciosa bucal. Es propio que adicionales estudios clínicos y farmacológicos sean considerados para definir completamente la posición del antibiótico macrólido claritromicina entre los agentes quimioterápicos útiles en el tratamiento de las infecciones bucales.

del individuo, μ = médico, edad, alergias, pat. previa

A

- Abou-Rass M, Bogen G. Microorganisms in closed periapical lesions. *Int Endod J* 1998; 31: 39-47.
- Abou-Rass M, Patonai FJ. . The effects of decreasing surface tension on the flow of irrigating solutions in narrow root canals. *Oral Surg* 1982; 53: 524-531.
- Abramovich A. Odontogénesis. En: Abramovich A. *Histología y embriología dentaria*. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana 1999. pp 1-24.
- Abramovich A. Odontogénesis. En: Abramovich A. *Histología y embriología dentaria*. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana 1999. pp 11-14.
- Akimoto Y, Kaneko K, Fujii A ,Yamamoto H. Ampicilin concentrations in human radicular granuloma following a single oral dose of Bacampicillin. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50:11-13.
- Alexander RE. Principios básicos en terapéutica antibiótica profiláctica. Uso adecuado de antibióticos en odontología. *Quintessence Int* 1997; 28: 812-830.
- Allué JA. Estudio farmacocinético de una asociación de paracetamol, clorfeniramina y N-acetilcisteina en voluntarios sanos. Tesis Doctoral. Barcelona 2004.
- Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 613-634.
- Ando N, Hoshino E. Predominant obligate anaerobes invading the deep layers of root canal dentin. *Int Endod J* 1990; 23: 20-27.

- Andreasen JO, Andreasen FM. Lesiones dentarias traumáticas. Madrid: Panamericana 1990. pp 42-45.
- Andres MT, Valle G, Tejerina JM, Fernando J. Sensibilidad *in vitro* a antibióticos en aislados clínicos de *Prevotella intermedia* y *Porphyromonas gingivalis*. *Periodoncia* 1996; 6(2): 21-28.
- Andres MT, Valle G, Tejerina JM, Fierro JF. Sensibilidad *in vitro* a antibióticos en aislados clínicos de *Prevotella intermedia* y *Porphyromonas gingivalis*. *Periodoncia* 1996; 2(6).
- Appelbaum PC, Visalli LM, Ednie LM, Jacobs MR. Actividad de eritromicina, azitromicina y claritromicina frente a neumococos sensibles y resistentes a penicilina procedentes de Estados Unidos y medida por la CMI y el tiempo de destrucción. *ICMAS*, 1996.
- Araujo M, Ifa DR, Ribeiro W, Moraes ME, Moraes MO, de Nucci G. Determination of minocycline in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry: application to bioequivalence study. *J Chromatogr B* 2001; 755: 1-7.
- Arco del C; Flórez J. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson 2003. pp 81-93.
- Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson 2003. pp 51-79.
- Armitage GC. Cemento. En: Bhaskar SN. *Histología y embriología bucal de Orban*. 11ª ed. México: Editorial Prado, S.A. de C.V. 1993. pp180-202.

- Avery JK. Dentina. En: Bhaskar SN. Histología y embriología bucal de Orban. 11ª ed. México: Editorial Prado, S.A. de C.V. 1993. pp106-138.
- Avery JK. Pulpa. En: Bhaskar SN. Histología y embriología bucal de Orban. 11ª ed. México: Editorial Prado, S.A. de C.V. 1993. pp139-179.
- Azabal M, Vega JM, Hidalgo JJ. Hidróxido de calcio en la práctica dental. Av Odontoestomatol 1993; 9(5): 313-320.

B

- Bae KS, Baumgartner JC, Shearer TR, David LL. Occurrence of *Prevotella nigrescens* and *Prevotella intermedia* in infections of endodontic origin. J Endod 1997; 23: 620-623.
- Bagan JV. Patología oral inducida por medicamentos. Av Odontoestomatol 1994; 10 (suppl.A): 33-39.
- Bagan JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. Medicina oral. Barcelona: Masson 1995.
- Barnett F, Axelrod P, Tronstad L, Slots J, Graziani A, Talbot G. Ciprofloxacin treatment of periapical *Pseudomonas aeruginosa* infection. Endod Dent Traumatol 1988; 4: 132-137.
- Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolates from out-patients in the USA. J Antimicrob Chemother 1997; 40:139-140.

- Barthélémy P, Autissier D, Gerbaud G, Courvalin P. Enzymatic hydrolysis of erythromycin by a strain of *Escherichia coli*. A new mechanism of resistance. *J Antibiot* 1984; 37: 1692-1696.
- Bascones A, Manso FJ, Bagan JV, Bermejo A, Bullon P, Ceballos A, Crout R, Ehrenfeld M, Goirenea FJ, Liebana J, Lopez JS, Prieto J, Pumarola J, Suarez J. Antibióticos en el tratamiento de las infecciones orofaciales: conclusiones del comité de expertos. *Av Odontoestomatol* 1996; 12 (suppl A): 187-188.
- Bascones A, Manso FJ, Muñoz M. Antibióticos y antimicrobianos en Odontoestomatología. *Av Odontoestomatol* 1997; 13 (suppl. A): 37-52.
- Bascones A, Manso FJ. Amoxicilina/acido clavulánico vs. espiramicina /metronidazol en el tratamiento de las infecciones odontogenas agudas. *Av Odontoestomatol* 1993; 9(10): 643-646.
- Basrani E, Di Nallo R, Ritano ED. Traumatología dentaria en niños y adolescentes. 1ª ed. Caracas: Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericanas, C.A. 2001. pp 21-32.
- Baumgartner JC, Craig J, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *J Endod* 2003; 29: 44-47.
- Baumgartner JC, Falkler WA. Bacteria in the apical 5 mm of infected root canals. *J Endod* 1991; 17: 380-383.

- Beeson TJ, Hartwell GR, Thorton JD, Gunsolley J. Comparison of the debris extruded apically in straight canals: conventional filing versus Profile. 04 Taper series 29. J Endod 1998; 24: 18-22.
recto
- Bender IB: Pulp biology conference: A discussion. J Endodon 1978; 4: 37-42
- Bender IB. Pulpal pain diagnosis. A review. J Endodon 2000; 26: 175-179.
- Bender IB, Mori K. The radiopaque lesion. A diagnostic consideration. Endod Dent Traumatol 1985; 1: 2-12.
- Benninger P, Cooper A, Moisan R, Patel P, Elvin A, Thiesen JJ. A comparative clarithromycin bioavailability study: determination of clarithromycin and 14-(R)-hydroxyclearithromycin under fasting and fed conditions. Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42: 342-349.
- Berástegui E. Estudio analítico de conos de hidróxido de calcio con gutapercha. Endod 1998; 16: 206-210.
- Berástegui E, Canalda C, Brau E. Envejecimiento pulpar y consideraciones endodoncias. Rev Europ Odonto-Estomatol 1994; 6(3): 163-170.
- Bergenholtz G. Iatrogenic injury to the pulp in dental procedures: aspects of pathogenesis, management and preventive measures. Int Dent J 1991; 41: 99.
- Blanco LP. Biología pulpar y dentinaria. Prevención de su patología. Rev Esp Endod 1988; 6: 95-104.
- Bodin P. Differential inhibition of A, B and C fibres in the rat vagus nerve by lidocaine eugenol and formaldehyde. Arch Oral Biol 1985; 30: 477-80.

- Bohl KS, Shon J, Rutherford B, Mooney DJ. Role of synthetic extracellular matrix in development of engineered dental pulp. *J Biomater Sci Polym* 1998; 9: 749-764.
- Boj JR, Molina V, Jimenez A. Prevención de la endocarditis bacteriana en odontología infantil. *Rev Europ Odonto-Estomatol* 1994; 6(2): 95-100.
- Bor DH, Himmelstein DU. Endocarditis prophylaxis for patients with mitral valve prolapse: a quantitative analysis. *Am J Med* 1984; 767: 711-717.
- Borovio MV. Sensibilidad a antimicrobianos de bacterias anaerobias causantes de infecciones en la cavidad bucal. *Av Odontoestomatol* 1994; 10 (suppl A): 51-54.
- Braegger CP; Nadal D. Clarithromycin and pseudomembranous enterocolitis. *Lancet* 1994; 343: 241-242.
- Brand RW, Isselhard DE. Formación de la raíz y aparato de inserción. En: Brand RW, Isselhard DE. *Anatomía de las estructuras orofaciales*. 6ª ed. St Louis: Harcourt Brace 1999. pp 89-92.
- Brännström M, Linden LA, Astrom A. The hidrodinamics of the dentinal tubule and pulp fluid: a discusion of its significance in relation to dentinal sensitivity. *Caries Res* 1967; 1: 310-317.
- Brauner AW, Conrads G. Studies into the microbial spectrum of apical periodontitis. *Int Endod J* 1995; 28: 244-248.
- Brisson-Noël A, Trieu-Cuot P, Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1988; 2: 13-23.

-
- Brock DW, Georg LK, Brown JM, Hicklin MD. Actinomycosis caused by *Arachnia propionica*: report of 11 cases. *Am J Clin Pathol* 1973; 59: 66-77.
 - Brook I, Grimm S, Kielich B. Bacteriology of acute abscess in children. *J Endod* 1981; 7: 378-380.
 - Brook LR, Frazier EH, Gher ME. Aerobic and anaerobic microbiology of periapical abscess. *Oral Microbiol Immunol* 1991; 6: 123-125.
 - Brown LR, Rudolph CE. Isolation and identification of microorganisms from unexposed canals of pulp-involved teeth. *Oral Surg* 1957; 11: 1094-1099.
 - Bruce MA, Hall SD, Haehner-Daniels BD, Gorski JC. In vivo effect of clarithromycin on multiple cytochrome P450S. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1023-1028.
 - Bruno E, Paini L, Baldoni M. Estudio bacteriológico e histológico sobre 20 lesiones periapicales persistentes después de una terapia endodóncica. *Av Odontoestomatol* 1999; 15(9): 191-196.
 - Buttler TK, Crawford JJ. The detoxifying effect of varying concentration of sodium hypochlorite on endotoxins. *J Endod* 1982; 8: 59-66.
 - Byers MR. Dental sensory receptors. *Int Rev Neurobiol* 1984; 25: 39-94.
 - Byström A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol, and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol* 1985; 1: 170-175.

C

- Canalda C. Perspectivas actuales del tratamiento endodóncico en dientes con lesiones periapicales. *Endod* 1990; 8: 99-107.
- Canalda C, Brau E. Concepto de Endodoncia. En: Canalda C, Brau E. *Endodoncia. Técnicas clínicas y bases científicas*. Barcelona: Masson 2001.
- Cañada MF, De Mingo Y, Prieto J. Sensibilidad de bacterias anaerobias en infecciones bucales. *Av Odontoestomatol* 1996; 12 (suppl.A): 57-65.
- Carasol M, Herrera JJ, Alandez FJ, Sanz M. El diagnóstico microbiológico de las enfermedades periodontales II. Métodos clásicos utilizados para la detección de patógenos. *Periodoncia* 1998; 8(1): 3-10.
- Carlile MJ, Sturrock MG, Chisholm DM, Ogden GR, Schor AM. The presence of pericytes and transitional cells in the vasculature of the human dental pulp: an ultrastructural study. *Histochem J* 2000; 32: 239-245.
- Carlson BM. *Embriología Humana y Biología del desarrollo*. 2ª ed. Madrid: Harcourt 2000. pp 304-311.
- Chambers HF. Antimicrobianos. Inhibidores de la síntesis de proteína y otros antibacterianos. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10ª ed. México: McGraw-Hill 2002. pp 1267-1273.
- Chan GP, Garcia-Ignacio BY, Chavez VE, Liveló JB, Jimenez CL, Parrilla ML, Franzblau SG. Clinical trial of clarithromycin for lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 515-517.

- Chirgwin K, Roblin PM, Hammerschlag MR. In vitro susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* spp. strain TWAR). *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1634-1635.
- Chow AW, Roser SM, Brady FA. Orofacial odontogenic infections. *Ann Int Med* 1978; 88: 392-402.
- Chu SY, Lawrence T, Sonders S, Sonders RC. Simultaneous determination of clarithromycin and 14(R)-hydroxyclearithromycin in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1991; 571: 199-208.
- Chu SY, Park Y, Locke C, Wilson DS, Cavanaugh JC. Drug-food interaction potential of clarithromycin. A new macrolide antimicrobial. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 32-36.
- Chu SY, Sennello, L.T., Bunnell, S.T., Varga, L.L., Wilson, D.S., and Sonders, R.C. Pharmacokinetics of clarithromycin, a new macrolide, after single ascending oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2447-2453.
- Ciucchi B, Khettabi M, Holz J. The effectiveness of different endodontic irrigation procedures on the removal of the smear layer: A scanning electron microscopic study. *Int Endod J.* 1989, 22: 21-28.
- Clemens JD, Ransohoff DF. A quantitative assessment of pre-dental antibiotic prophylaxis for patients with mitral valve proplase. *J Chronic Dis* 1984; 37: 531-544.
- Contreras E, Torres E. Terapia antimicrobiana en infecciones odontogénicas orofaciales. *RCOE* 2000; 5(3): 273-279.

- Cos de MA, Flórez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Flórez J. Farmacología Humana. 4ª ed. Barcelona: Masson 2003. pp 165-173.
- Craig WA. Pharmacokinetic / Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 23: 1-12.
- Crout R. Efectos adversos esenciales al uso de los antibióticos. Av Odontostomatol 1996; 12 (suppl A): 159-168.
- Cvek M. Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. 1. Follow-up of periapical repair and apical closure of immature roots. Odontol Rev 1972; 23: 27-44.
- Cvek M. Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. 2. Effect on external root resorption in luxated teeth compared with effect of root filling with gutta-percha. A follow-up. Odontol Rev 1973; 24: 343-354.

D

- Dahle UR, Tronstad L, Olsen I. Spirochaetes in oral infections. Endodent Traumatol 1993; 9: 87-94.
- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. J Am Med Assoc 1997; 277: 1749-801.

- Davis WL. Odontogénesis: desarrollo del diente y de las estructuras relacionadas. En: Davis WL. Histología y Embriología bucal. México: Interamericana McGraw-Hill 1988. pp 38-55.
- De Jong R, Cullen SC. Buffer-demand and pH of local anesthetic solutions containing epinephrine. *Anesthesiology* 1963; 24: 801-807.
- Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteriemia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol* 1995; 11: 142-149.
- Declaration of Helsinki. Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland (1964). In *clinical trials: a practical approach*. Pocock SJ (Ed). New York: Wiley J and Sons 1983. pp 100-101.
- Dole M, Mack LL, Hines RL, Mobley RC, Ferguson LD, Alice MB. Molecular beams of macroions. *J Chem Phys* 1968; 49 (5): 2240-2249.

E

- Economides N, Koulaouzidou EA, Beltes P, Kortsaris AH. *In vitro* release of hydroxyl ions from calcium hydroxide gutta-percha points. *J Endod* 1999; 25: 481-485.
- Ehrenfeld M, Hagenmaier CF. Tratamiento de las infecciones odontogénicas. *Av Odontoestomatol* 1996; 12 (suppl A): 169-186.
- Emmerson AM. The clinical significance of tissue concentrations. *Res Clin Forums* 1990; 12: 117-21.

- Esplugues J, Morcillo EJ, de Andrés-Trelles F. Farmacología en Clínica Dental. Barcelona: JR Prous Editores 1993.
- Esposito S, Noviello S, Lanniello F, D' Errico G. Erythromycin resistance in group A beta hemolytic *streptococcus*. Chem Ther 1998; 44: 385-390.
- Estrela C, Pimenta FC, Yoko I, Bammann LL. *In vitro* determination of direct antimicrobial effect of calcium hydroxide. J Endod 1998; 24: 15-17.

F

- Fabricius L, Dahlen G, Oman AE, Möller AJR. Predominant indigineous oral bacteria isolated from infected root canals after varied times of closure. Scand J Dent Res 1982; 90: 134-144.
- Ferreruela RM, Farga MA, Alcaraz MJ, Muñoz C, García de Lomas J. Activity of clarithromycin againsts *Mycoplasma* species. 7th Med Congr Chemother May Barcelona 1990.
- Fiehn NE, Westergaard J. Doxycycline-resistant bacteria in periodontally diseased individuals after systemic doxycycline therapy and in healthy individuals. Oral Microbiol Immunol 1990; 5: 219-222.
- Figueres KH, Douglas CW. Actinomycosis associated with a root-treated tooth: report of a case. Int Endod J 1991; 24: 326-329.
- Ford DJ, Raj PP, Singh P, Regan KM, Ohlweiler D. Differential peripheral nerve block by local anesthetics in the cat. Anesthes 1984; 60: 28-33.

Bibliografía

- Forner L, Muñoz C, Borrás C, Llena MC, Almenar A. Microbiological study of chlorhexidine-guttapercha points. Congress Book. Fifth Endodontic World Congress I.F.E.A. Madrid 2001.
- Frank AL. Therapy for the divergent pulpless tooth by continuing apical formation. J Am Dent Assoc 1966; 72: 87-93.
- Fraschini F, Scaglione F, Demartini G. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1993; 25: 189-204.
- Fraschini F, Scaglione F, Pintucci G, Maccarinelli G, Dugnani S, Demartini G. The diffusion of clarithromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil and lungs in humans. J Antimicrob Chemother 1991; 27: 61-65.
- Freeman K, Ludington JR, Svec TA, Pinero GJ, Hoover J. Continuously infused calcium hydroxide: its influence on hard tissue repair. J Endod 1995; 20: 272-275.
- Frommer J, Mele FA, Monroe CW. The possible role of the mylohyoid nerve in mandibular posterior tooth sensation. J Am Dent Assoc 1972; 85: 113-117.
- Fung E, Ewoldsen N, Germain H, Marx D, Miaw CL, Siew C, Chou HN, Gruninger S, Meyer D. Farmacocinética del bisfenol A liberado a partir de un sellador dental. JADA 2000; 3(5): 21-29.

no lo pongo en el texto

G

- García A. Infecciones de origen bacteriano en cirugía oral y maxilofacial. Av. Odontoestomatol 1994; 10 (suppl A): 27-32.
- García de Lomas J, Muñoz C, Escoms R. Activity of clarithromycin against 100 *Legionella pneumophila* serogrup I isolates. 7th Med Congr Chemother May Barcelona 1990.
- García-Rodríguez JA. El mundo microbiano. La estructura bacteriana. Av Odontoestomatol 1994; 10 (suppl A): 67-77.
- Garrod LP. Causes of failure in antibiotic treatment. Br Med J 1972; 4: 473-476.
- Geddes I. Protección dentino-pulpar. En: Barrancos J. Operatoria Dental. 3^a ed. Buenos Aires: Panamericana 1999. pp 691-692.
- Getek TA, Vestal ML, Alexander TG. Analysis of gentamicin sulphate by high-performance liquid chromatography combined with thermospray mass spectrometry. J Chromatogr 1991; 554: 191-203.
- Gill CJ, Pallasch TJ. Clindamycin-associated pseudomembranous colitis: a potentially fatal adverse drug reaction. JADA 1981; 102: 507-509.
- Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. Clin Pharmacokinet 1993; 25: 450-482.
- Giovanetti E, Prenna M, Repetto A, Biavasco F, Romagnoli M, Ripa S, Valardo PE. Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* from throat cultures to macrolide antibiotics and influence of collection criteria. Clinical microbiology and infection 1997; 3 (1): 58-62.

- Gluskin AH, Cohen AS, Brown DC. Urgencias del dolor dental orofacial: diagnóstico endodóncico y tratamiento. En: Cohen S, Burns RC (eds). Vías de la pulpa. 7ª ed. Madrid: Harcourt 1999. pp 40-41y 45-47.
- Goebel WM, Allen G, Randall F. Comparative circulatory serum levels of 2 percent mepivacaine and 2 percent lignocaine. Br Dent J 1980; 148: 261-264.
- Goirinea FJ, Lafuente PJ, Calvo A, Larrinaga C. Epidemiología de las infecciones orofaciales. Av Odontoestomatol 1996; 12 (suppl A): 23-36.
- Goldberg F. Materiales y técnicas de obturación endodóntica. Buenos Aires: Mundi 1982. p 52
- Gomes BPFA, Lilley JD, Drucker DB. Variations in the susceptibilities of components of the endodontic microflora to biomechanical procedures. Int End J 1996; 29: 235-241.
- Gomes BPFA, Lilley JD, Drucker DB. Associations of endodontic symptoms and signs with particular combinations of specific bacteria. Int Endod J 1996; 29: 69-75.
- Gómez de Ferraris ME, Campos A. Cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. En: Gómez de Ferraris ME, Campos A. Histología y Embriología Bucodental. Buenos Aires: Panamericana 1999. pp 287-324.
- Gómez de Ferraris ME, Campos A. Complejo dentino-pulpar I: Pulpa dental. En: Gómez de Ferraris ME, Campos A. Histología y Embriología Bucodental. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana 2002. pp 211-234.

Bibliografía

- Gómez de Ferraris ME, Campos A. Embriología dentaria (Odontogénesis). En: Gómez de Ferraris ME, Campos A. Histología y Embriología Bucodental. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana 2002. pp 87-99.
- Gómez-Gil E, García F, Pintor L, Martínez JA, Mensa J, de Pablo J. Clarithromycin-induced acute psychoses in peptic ulcer disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 70-71.
- Goodis H, Saeki K. Identification of bradykinin, substance P and neurokinin A in human dental pulp. *J Endod* 1997; 23: 201-204.
- Goracci G, Mori G, Baldi M. Terminal end of the human odontoblast process: a study using SEM and confocal microscopy. *Clin Oral Investig* 1999; 3: 126-132.
- Greenberg RN, Randal BJ, Marier RL. Microbiologic and antibiotic aspects of infections in the maxillofacial region. *J Oral Surg* 1979; 37: 873-884.
- Griffiths IW. JJ Thomson, The centenary of his discovery of the electron and of his invention of mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1997; 11: 2-16.
- Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 13625-13630.
- Grosso J, Rodríguez-Ponce A. Concepto de Endodoncia. Recuerdo histórico. En: Rodríguez-Ponce A. Endodoncia. Consideraciones actuales. 1ª ed. Caracas: Actualidades médico Odontológicas Latinoamérica, C.A. 2003. pp 3-5.

- Gutiérrez JL, Perea EJ, Romero MM, Giron JA. Infecciones orofaciales de origen odontogénico. *Med Oral* 2004; 9: 280-287.

H

- Haapasalo M, Ørstavik D. In vitro infection and disinfection of dentinal tubules. *J Dent Res* 1987; 66: 442-445.
- Happonen RP, Söderling E, Viander M, Linko-Kettunen L, Pelliniemi LJ. Immunocytochemical demonstration of *Actinomyces* species and *Arachnia propionica* in periapical infections. *J Oral Pathol* 1985; 14: 405-413.
- Happonen RP. Periapical Actinomycosis: a follow-up study of 16 surgically treated cases. *Endod Dent Traumatol* 1986; 2: 205-209.
- Hardy DJ, Hansey DM, Beyer JM, Vojtko C, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14-, 15- and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1710-1719.
- Harrison JW, Wagner GW, Henry CA. Comparison of the antimicrobial effectiveness of regular and fresh scent clorox. *J Endod* 1990; 16: 328-330.
- Harvey BLC, Zander HA. Root surface resorption of periodontally diseased teeth. *Oral Surg* 1959; 12: 1439-1443.
- Haugen E, Mjör IA. Pulpal reactions to attrition. *J Endod* 1975; 1: 12-14.
- Heimdahl A, Von Konow L, Nord CE. β -lactamase bacteroides species in the oral cavity in relation to penicillin therapy. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8: 225-229.

- Heimdahl A, Von Konow L, Nord CE. Isolation of β -lactamase producing bacteroides strains associated with clinical failures with penicillin treatment of human orofacial infections. Arch Oral Biol 1980; 25: 689-692.
- Herrera D, Roldan S, Sanz M. El absceso periodontal: revisión. Acta Dent Int 2000; 1(5): 237-248.
- Herrera JI, Herrera LM, Martinez JA, Alandez FJ, Carasol M, Sanz M. Aportaciones del estudio del fluido crevicular al diagnóstico de las enfermedades periodontales. Periodoncia 1996; 6(4): 222-237.
- Hillmann G, Geurtsen W. Light-microscopical investigation of the distribution of extracellular matrix molecules and calcifications in human dental pulps of various ages. Cell Tissue Res 1997; 289: 145-154.
- Hinrichs RE, Walker III WA, Schinler WG. A comparison of amounts of apically extruded debris using handpiece-driven nickel-titanium instruments systems. J Endod 1998; 24: 102-106.
- Holland GR. Morphological features of dentine and pulp related to dentine sensitivity. Archs Oral Biol 1994; 39: 3-11.
- Honeybourne D, Kees F, Andrews MJ, Baldwin D, Wise R. The levels of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite in the lung. Eur Resp J 1994; 7: 1275-1280.
- Honig PK, Woosley RL, Zamani K, Conner DP, Cantinela LR. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 231-238.

Bibliografía

- Hull PS, Abu-Fanas SH, Drucker DB. An evaluation of two antibacterial agents in the management of rapidly progressive periodontitis. *J Fent Res* 1989; 68: 564-570.
- Hutt AJ, Tan SC. La quiralidad de los medicamentos y su significación clínica. *Drugs* 1996; 52: 1-12.

no es el texto

I

- Iribarne JV, Dziejcz PJ, Thomson BA. Atmospheric pressure ion evaporation-mass spectrometry. *Int J Mass Spectrom Ion Phys* 1983; 50: 331-347.
- Iwu C, Mac Farlane TW, Mac Kenzie D, Stenhouse D. The microbiology of periapical granulomas. *Oral Surg* 1990; 69: 502-505.

J

- Jansson L, Kalin M. Comparative in vitro activity of A-56268 against respiratory tract pathogens. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 494-496.
- Jiménez A, Segura JJ, Llamas R, Jiménez A, Guerrero JM, Calvo JR. *In vitro* study of the effect of sodium hypochlorite and glutaraldehyde on substrate adherence capacity of macrophages. *J Endod* 1997; 23: 562-564.
- Johnsen DC. Innervation of the dentin, predentin and pulp. *J Dent Res* 1985; 64: 555-563.
- Johnson WB. A new gutta-percha technique. *J Endod* 1978; 4: 184-188.

- Johnstow MC; Sulik KK. Desarrollo de la cara y cavidad oral. En: Bhaskar SN. Histología y embriología bucal de Orban. 11ª ed. México: Editorial Prado, S.A. de C.V. 1993. pp1-27.
- Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. Immune defense mechanisms of the dental pulp. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 179:200.

K

- Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald R. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ free and conventional laboratory rats. Oral Surg 1965; 20: 340-344.
- Kanfer Y, Skinner MF, Walker RB. Analysis of macrolide antibiotics. J Chromatogr A 1998; 812: 255-286.
- Kanjanawattana S, Mangkornkam C, Wilairat P, Vongsavan N. Determination of lidocaine in dental pulp by high-performance liquid chromatography. J Endod 2001; 27: 31-35.
- Kantz WE, Henry CA. Isolation and classification of anaerobic bacteria isolated from intact pulp chambers of non-vital teeth in man. Arch Oral Biol 1974; 19: 91-98.
- Kardos TB, Hunter AR, Hanlin SM, Kirk EEJ. Odontoblast differentiation: a response to environmental calcium? Endod Dent Traumatol 1998; 14: 105-111.

- Kaufman AY, Greenberg I. Comparative study of the configuration and the cleanliness level of root canals prepared with the aid of sodium hypochlorite and bis-dequalinium-acetate solutions. *Oral Surg* 1986; 62: 191-197.
- Kees F, Spangler S, Wellenhofer M. Determination of macrolides in biological matrices by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr A* 1998; 812: 287-293.
- Kim S, Trowbridge HO. Reacción de la pulpa frente a la caries y los procedimientos dentales. En: Cohen S, Burns RC (eds). *Vías de la pulpa*. 7^a ed. Madrid: Harcourt 1999. pp 516-518.
- Kipioti A, Nakou M, Legakis N, Mitsis F. Microbiological findings of infected root canals and adjacent periodontal pockets in teeth with advanced periodontitis. *Oral Surg* 1984; 58: 213-220.
- Kiryu T, Hocino N, Iwaku M. Bacterial invading periapical cementum. *J Endod* 1994; 20: 169-172.
- Klein J, Fernandes D, Gazarian M, Kent G, Koren G. Simultaneous determination of lidocaine, prilocaine and the prilocaine metabolite o-toluidine in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1994; 655: 83-88.
- Kobayashi T, Hayashi R, Yoshikawa K, Okuda K, Hara K. The microbial flora from root canals and periodontal pockets on non-vital teeth associated with advanced periodontitis. *Int Endod J* 1990; 23: 100-106.

-
- Kokkonen PS, Niessen WMA, Tjaden UR, van der Greef J. Bioanalysis of erythromycin 2' - ethylsuccinate in plasma using phase-system switching continuous-flow fast atom bombardment liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1991; 565: 265-275.
 - Kolenbrander PE. Surface recognition among oral bacteria: multigeneric coaggregations and their mediators. *Crit Rev Microbiol* 1989; 17: 137-159.
 - Kontakiotis E, Nakou M, Georgopoulou. In vitro study of the indirect action of calcium hydroxide on the anaerobic flora of the root canal. *Int Endod J* 1995; 28: 285-289.
 - Kramer IRH, Pinoborg JJ, Shear M. Histological typing of odontogenic tumours. 2n Ed. Berlin: Springer-Verlag 1992.
 - Kuehne JJ, Yu ALT, Holland GN, Ramaswamy A, Taban R, mondino BJ, Yu F, Rayner SA, Giese MJ. Corneal pharmacokinetics of topically applied azithromycin and clarithromycin. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 547-553.
- L**
- Lavelle CLB. Is antibiotic prophylaxis required for endodontic treatment. *Endod Dent Traumatol* 1996; 12: 209-214.
 - Leavitt JM, Naidorf IJ, Shugaevsky P. The bacterial flora of root canals as disclosed by a culture medium for endodontics. *Oral Surg* 1957; 11: 302-308.
 - Lee KL, Jim MH, Tang SC, Tai YT. QT prolongation and torsades de pointes associated with clarithromycin. *Am J Med* 1998; 104: 395-396.

Bibliografía

- Leonardo MR. Preparación biomecánica de los conductos radiculares. En: Leonardo MR, Leal JM, eds. Endodoncia. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana 1994. p 264.
- Leonardo MR, Almeida Wa, Ito IY, Bezerra da Silva LA. Radiographic and microbiologic evaluation of post-treatment apical and periapical repair of root canals of dogs' teeth with experimentally induced chronic lesion. Oral Surg 1994; 78: 232-238.
- Leonardo MR, Comelli RC. Alteraciones pulpares. Semiología, diagnóstico clínico e indicaciones de tratamiento. En: Leonardo MR, Simois AP Endodoncia. Tratamiento de los conductos radiculares. Buenos Aires: Panamericana 1983. pp 52-62.
- Leonardo MR, Silva LAB, Leonardo RT, Utrilla LS, Assed S. Histological evaluation of therapy using a calcium hydroxide dressing for teeth with incompletely formed apices and periapical lesions. J Endod 1993; 19: 348-352.
- Lerner FE, Caliendo G, Santagada V, Santana GSM, Moraes MEA, De Nucci G. Clarithromycin bioequivalence study of two oral formulations in healthy human volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38: 345-354.
- Lewis MAO, MacFarlane T, McGowan Da. A microbiological and clinical review of the acute dentoalveolar abscess. Br J Oral Maxillofac Surg 1990; 28: 359-66.
- Lewis MAO, MacFarlane TW, MacGowan DA. Quantitative bacteriology of acute dento-alveolar abscess. J Med Microbiol 1986; 21: 101-140.

- Liébana J, Castillo AM. Infecciones periodontales. Papel de los anaerobios, importancia de las betalactamasas, elección de un antibiótico. *Av Odontoestomatol* 1995; 11 (suppl B): 109-120.
- Liébana J, Castillo AM. Microbiología de las infecciones orofaciales. *Av Odontoestomatol* 1996; 12 (suppl. A): 37-56.
- Liébana J, Castillo F, Castillo AM. Interés odontológico del estudio de la susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos. *Av Odontoestomatol* 1997; 13 (suppl. A): 17-28.
- Linde A. Cells and extracellular matrix of the dental pulp. *J Dent Res* 1985; 64: 523-529.
- Llamas R, Caballero F, Jimenez A, Ibañez F. Patología pulpar inflamatoria o pulpitis. *Rev Europ Odonto-Estomatol* 1994; 6(1): 31-38.
- Llamas R, Caballero F, Jimenez A, Esteban Y. Patología pulpar inflamatoria: Patogenia. Pulpitis. Pulpa necrótica. Reabsorción interna. *Av Odontoestomatol* 1994; 10(3): 169-181.
- Loesche WJ. Importance of nutrition in gingival crevice microbial ecology. *Periodontics* 1968; 6: 245-248.
- Lofti H, Debord J, Dreyfuss MF, Marquet P, Ben Rhaiem M, Feiss P, Lachatre G. Simultaneous determination of lidocaine and bupivacaine in human plasma: application to pharmacokinetics. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 160-164.
- Lomçali G, Sen BBBH, Cankaya H. Scanning electron microscopic observations of apical root surfaces of teeth with apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol* 1996; 12: 70-76.

- Lopez E, Cerezo R, Rodrigo MA. Manifestaciones orales de las reacciones adversas inducidas por medicamentos. Av Odontoestomatol 1996; 12: 657-73.
- Love RM. Bacterial penetration of the root canal of intact incisor teeth after a simulated traumatic injury. Endod Dent Traumatol 1996; 12: 289-293.
- Love RM. Regional variation in root dentinal tubule infection by *Streptococcus gordonii*. J. Endod 1996; 22: 290-293.
- Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. Clin Pharmacokinet 1985; 10: 63-79.
- Lyroudia K, Nikolaidis N, Pitas Y, Zervas P, Palakidis K. Computerized three-dimensional reconstruction: a method to study pulpal vessels and nerves. J Endod 1993; 19(12): 604-608.

M

- Maggiore E, Francetti L, Weinstein RL. El papel de los antibióticos en parodontología. Rev Europ Odonto-Estomatol 1994; 6: 308-310.
- Mandi FA. Histologic study of the pulp changes caused by periodontal disease. J Br Endod Soc 1972; 6: 80-83.
- Mangkornkarn C, Steiner JC, Bohman R, Lindemann RA, Loow R. Flow cytometric analysis of human dental pulp tissue. J Endod 1991; 17: 49-53.
- Marciano J, Michailenco P, Abadie MJM. Stereochemical structure characterization of dental gutta-percha. J Endod 1993; 19: 31-34.

- Marks SC Jr, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure and function of the skeleton. *Am J Anat* 1988; 183: 1-44.
- Martell R, Heinrichs D, Stiller CR, Jenner M, Keown PA, Dupre J. The effects of erythromycin in patients treated with cyclosporine. *Ann Intern Med* 1986; 104: 660-661.
- Martindale. The Complete Drug Reference. 33^a ed. Londres: Pharmaceutical Press 2002. pp 186-187.
- Martinez G, Carnazza ML, Leonardi R, Loreto C. Expression of vimentin intermediate filament in human odontoblast. *Minerva Stomatol* 2000. 49: 333-337.
- Marton J, Kiss C. Reacciones inmunitarias protectoras y destructivas en la periodontitis apical. *Acta Dent Int* 2000;1(5): 249-263.
- Masson E, Hennet PR, Calas PL. Apical root canal anatomy in the dog. *Endod Dent Traumatol* 1992; 8: 109-112.
- Matsumoto Y, Kato S, Miura M, Yanigisawa S, Schimizu M. Fine structure and distribution of lymphatic vessels in the human dental pulp: a study using an enzyme-histochemical method. *Cell Tissue Res* 1997; 288: 79-85.
- Matthews B, Andrew D. Microvascular architecture and exchange in teeth. *Microcirculation* 1995; 2: 305-313.
- Mediavilla A, Aranza JR, Honorato J. Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclínicas. Cloranfenicol. Otros antibióticos. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. 4^a ed. Barcelona: Masson 2003. 1149-1156.

- Melcher AH, McCulloch CAH. Ligamento periodontal. En: Bhaskar SN. Histología y embriología bucal de Orban. 11ª ed. México: Editorial Prado, S.A. de C.V. 1993. pp 203-237.
- Michelich VJ, Schuster GS, Pashley DH. Bacterial penetration of human dentin in vitro. J Dent Res 1980; 59: 1398-1403.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano acuerdo con las Comunidades Autónomas. Circular 15/2002 Anexo VI: Directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. 2 de julio de 2002, pp 34-40.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. R.D. 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. B.O.E nº 114 e 13 de mayo de 1993, pp 14346-14364.
- Miñana R. Traumatología dentaria. En: Rodríguez-Ponce A. Endodoncia. Consideraciones actuales. 1ª ed. Caracas: Actualidades médico Odontológicas Latinoamérica, C.A. 2003. pp 176-177.
- Moenning JE, Nelson CL, Kohler RB. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. J Oral Maxillofac Surg 1989; 47: 976-85.
- Molander A, Reit C, Dahlén G, Kvist T. Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. Int Endod J 1998; 31: 1-7.
- Montgomery EH. Antibacterial antibiotics. En: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 4ª ed. St Louis: Mosby 1998. 514-520.

- Montgomery EH. Antimicrobial agents in the prevention and treatment of infection. En: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 4ª ed. St Louis: Mosby 1998. pp 634-643.
- Montgomery EH. Principles and mechanisms of antibiotic therapy. En: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 4ª ed. St Louis: Mosby 1998. pp 482-495.
- Morcillo EJ, Cortijo J, Villagrasa V. Bases farmacológicas de la antibioticoterapia en infecciones odontogénicas. Medicina Oral 1996;1:15-23.
- Morcillo EJ. Fundamentos farmacológicos de la terapéutica antimicrobiana. Av Odontoestomatol 1997; 13 (suppl A): 29-35.
- Moreno A. Fundamentos farmacológicos de la terapéutica antimicrobiana. Av Odontoestomatol 1994; 10 (Suppl.A): 46-50.
- Mugnier A. Etude clinique de la Bacampicilline en stomatologie. La Tribuna Medica 1979; 476: 31-38
- Mumford JM. Pain perception threshold ^{umbal} on stimulating human teeth and the histological condition of the pulp. Br Dent J 1967; 123: 427-435.

N

- Newton CW, Brown CE. Endodoncia en geriatría. En: Cohen S, Burns RC (eds). Vías de la pulpa. 7ª ed. Madrid: Harcourt 1999. 757.
- Nair PN. Neural elements in dental pulp and dentin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Endod 1995; 80: 710-719.

no es el texto

- Nair PNR. Light and electron microscopic studies of root canals flora and periapical lesions. *J Endod* 1987; 13: 29-38.
- Nair PNR, Sjögren U, Krey G, Kahnberg KE, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long term light and electron microscopic follow-up study. *J Endod* 1990; 16: 580-588.
- Niessen WMA. Analysis of antibiotics by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1998; 812: 53-75.
- Nishikawa H, Ueno A, Nishikawa S, Kido J, Ohishi M, Inoue H, Nagata T. Sulfated glycosaminoglycan synthesis and its regulation by transforming growth factor-beta in rat clonal dental pulp cells. *J Endod* 2000; 26: 169-171.
- Nissan R, Segal H, Pashley D, Stevens R, Trowbridge H. Ability of bacterial endotoxin to diffuse through human dentin. *J Endod* 1995; 21: 62-64.
- Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nelson JS. Native valve infective endocarditis in the general population: a 10 year survey of the clinical picture during de 1980s. *Eur Heart J* 1992; 13: 872-877.
- Nix DE, Goodwin SD, Peloquin CA, Rotella DL, Schentag JJ. Antibiotic tissue penetration and its relevance: impact of tissue penetration on infections response. *Antimicrob Agent Chemother* 1991; 35: 1953-1959.
- Peterson LJ. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78: 1-2.
- Peterson LJ. *Principles of antibiotic therapy*. Ed: Topazin, Goldberg with Oral and maxillofacial infections. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1987. pp 180-197.

O

- Oertel R, Oertel A, Feller K. A new method of blood sampling and determination of the local anaesthetic agent lidocaine in dentistry. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15:131-136.
- O' Grady JF, Reade PC. Periapical actinomycosis involving *Actinomyces israelii*. *J Endod* 1988; 14: 147-149.
- Ohara PK, Torabinejad M, Kettering JD. Antibacterial effects of various endodontic irrigants on selected anaerobic bacteria. *Endod Dent Traumatol* 1993; 9: 95-100.
- Ohki Y, Nakamura T, Nagaki H, Kinoshita T. Structural analysis of non-volatile compounds by liquid chromatography / mass spectrometry and liquid chromatography / tandem mass spectrometry : thermal isomerization of benzylpenicillin in a plasm spray interface. *Biol Mass Spectrom* 1992; 21: 133-140.
- Okamura K, Kobayashi I, Matsuo K, Taniguchi K, Ishibashi Y, Izumi T, Kitamura K. An immunohistochemical and ultrastructural study of vasomotor nerves in the microvasculature of human dental pulp. *Archs Oral Biol* 1995 40: 47-53.
- Olgart L, Gazelius B. Effects of adrenaline and felypressin (octapressin) on blood flow and sensory nerve activity in the tooth. *Acta Odontol Scand* 1977, 35: 65-75.

P

- Pallach TJ. How to use antibiotics effectively. Oral Health 1994; 2: 23-30.
- Pallasch TJ. A critical ^{valoración} appraisal of antibiotic prophylaxis. Int Dent J 1989; 39: 183-296.
- Pameijer CH, Wendt SL. Microleakage of "surface-sealing" materials. Am J Dent 1995; 8: 43.
- Pashley EL, Birdsong NL, Bowman K. Cytotoxic effects of NaOCL on vital tissue. J Endod 1985; 11: 525-528.
- Pashley DH, Walton RE. Histología y fisiología de la pulpa dental. En: Ingle JI, Bakland LK. Endodoncia. 4ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana 1994. pp 336-337.
- Perea EJ. Actividad de los macrólidos sobre Haemophilus influenzae: una revisión crítica. Med Clin 1998; 110 (Suppl 1): 60-64.
- Perezagua C, Collado L, Ciudad MJ. Manifestaciones sistémicas de las infecciones orales. Av Odontoestomatol 1994; 10 (Suppl.A): 78-86.
- Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet 1992; 23: 106-131.
- Peterson LJ. Are they still miracle drugs? Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;78: 1-2.
- Peterson LJ. Principles of antibiotic therapy. En: Topazin, Goldberg, eds. Oral and maxillofacial infections. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1987. pp 160-197.

- Pickenpaugh L, Reader AL, Beck M, Meyers WJ, Peterson LJ. Efecto de la amoxicilina profiláctica sobre la exacerbación de los síntomas endodóncicos en dientes necróticos asintomáticos. *J Endod* 2001; 27: 53-56.
- Piédrola A, Castillo AM. Antimicrobianos. En: Liébana J, ed. *Microbiología Oral*. México: Interamericana, 1995. pp 64-84.
- Pleasance S, Kelly J, LeBlanc MD, Quilliam MA, Boyd RK, Kitts DD, McErlane K, Bailey RM, North DH. Determination of erythromycin A in salmon tissue by liquid chromatography with ion-spray mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom* 1992; 21: 675-87.
- Porkaew P, Retief DH, Barfield RD, Lacefield WR, Soong S. Effects of calcium hydroxide paste as an intracanal medicament on apical seal. *J Endod* 1990; 16: 369-374.
- Price TA, Tuazon CU. Clarithromycin-induced thrombocytopenia. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 563-564.
- Prieto J, Gomez-Lus MJ. *Microbiología oral. Consideraciones generales*. *Av Odontoestomatol* 1994; 10 (Suppl.A): 87-93.
- Prieto J, Guardiola L. *Microbiología de la cavidad oral*. *Av Odontoestomatol* 1997; 13 (Suppl A): 9-16.
- Pumarola J, Canalda C. *Patología de la pulpa y del periápice*. En: Canalda C, Brau E. *Endodoncia. Técnicas clínicas y bases científicas*. Barcelona: Masson 2001. pp 65-66.
- Pumarola J. *Infecciones bacterianas de origen pulpar y periapical*. *Av Odontoestomatol* 1994; 10 (Suppl.A): 40-45.

- Pumarola J. Tratamiento antibiótico de la infección pulpo-periapical y sus complicaciones. Av Odontoestomatol 1996; 12 (Suppl.A): 129-146.

R

- Ramsay DS, Artun J, Martinen SS. Reliability of pulpal blood-flow measurements utilizing laser doppler flowmetry. J Den Res 1991; 70 (11): 1427-1430.
- Raj B, Sharawy M. Desarrollo y crecimiento de los dientes. En: Bhaskar SN. Histología y embriología bucal de Orban. 11ª ed. México: Editorial Prado, S.A. de C.V. 1993. pp 28-48.
- Reader CM, Boniface M, Bujanda-Wagner S. Refractory endodontic lesion associated with Staphylococci aureus. J Endod 1994; 12: 607-609.
- Recker MW, Kier KL. Potential interaction between clarithromycin and warfarin. Ann Pharmacother 1997; 31: 996-998.
- Rey J, Alegre E. Profilaxis en pacientes especiales. Av Odontoestomatol 1994; 10 (Suppl.A): 55-66.
- Rioboo R. Placa bacteriana cariogena y periodontopatogena: consideraciones generales. Av Odontoestomatol 1995; 11(Suppl.B): 121-27.
- Rodrigues AD, Roberts EM, Mulford DJ, Yao Y, Oullet D. Oxidative metabolism of clarithromycin in the presence of human liver microsomes. Major role for the cytochrome P4503A (CYP3A) subfamily. Drug Metab Dispos 1997; 25: 623-630.

- Rodríguez-Ponce A, Pazos R, Lopez A, Lopez J. Antibioterapia de elección en endodoncia. *Av Odontoestomatol* 1993; 9(3): 185-188.
- Rodríguez-Ponce A, Díaz-Dios D, Cuevas-Alvarez J. Estudio ultraestructural del estroma pulpar en condiciones normales y degenerativas. *Endod* 1995; 13: 129-133.
- Rodríguez-Ponce A, Cuevas-Alvarez J, Couce-Vigo L. Contribución al estudio de la microvascularización pulpar. *Endod* 1994; 12: 17-21.
- Rodvold KA. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 385-398.
- Rosenfeld EF, James GA, Burch BS. Vital pulp tissue response to sodium hypochlorite. *J Endod* 1978; 4: 410-416
- Rotzetter PA, Le Liboux A, Pichard E, Cimasoni G. Kinetics of spiramycin/metronidazol (Rhodogil) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood. *J Clin Period* 1994; 21: 595-600.
- Rungvechvuttivittaya S, Okiji T, Suda H. Responses of macrophage-associated antigen-expressing cells in the dental pulp of rat molars to experimental tooth replantation. *Archs Oral Biol* 1998; 43: 701-710.

S

- Safavi KE, Nichols FC. Alteration of biological properties of bacterial lipopolysaccharide by calcium hydroxide treatment. *J Endod* 1994; 20: 127-129.

- Safavi KE, Nichols FC. Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *J Endod* 1993; 19: 76-78.
- Sah HN, Gharbia SE. Biochemical and chemical studies on strains designated *Prevotella intermedia* and proposal of a new pigmented species, *Prevotella nigrescens* sp. *Int Syst Bacteriol* 1992; 42: 542-546.
- Samanarayake LP, Jonson NW. FDI Commission. Guidelines for the use of antimicrobial agents to minimise development of resistance. *Int Dent J* 1999; 49: 189-195.1
- Sanders P, Delepine B. Confirmatory analysis for speremycin residue in bovine muscle by liquid chromatography / particle beam mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom* 1994; 23: 369-75.
- Sasaki T, Garant PR. Structure and organization of odontoblasts. *Anat Rec* 1996; 245: 235-249.
- Sasano T, Kuriwada S, Sanjo D. Arterial blood pressure regulation of pulpal blood flow as determined by laser doppler. *J Den Res* 1989; 68: 791-795.
- Schachman MA, Rosenberg PA, Linke HAB. Quantitation of catecholamines in uninfamed human dental pulp tissues by high-performance liquid chromatography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 80: 83-86.
- Schilder H. Filling root canals in three dimensions. *Dent Clin North Am* 1967; 11: 723-744.

- Sciaki I, Sultzen A. The bacterial flora of diseased pulp. *J. Dent Med* 1961; 16: 185-188.
- Sears FW, Zemansky MW, Young HD. Física universitaria. Addison-Wesley Iberoamericana 1986
- Segura JJ, Calvo JR, Guerrero JM, Jiménez A, Llamas R. The disodium salt of EDTA inhibits the binding of vasoactive intestinal peptide to macrophage membranes: endodontic implications. *J Endod* 1996; 22: 337-340.
- Segura JJ, Jiménez A, Llamas R. Participación de las prostaglandinas y leucotrienos en los procesos inflamatorios y reparativos periapicales. Implicaciones endodónticas. *Arch Odonto-Estomatol* 1996; 12: 258-265.
- Segreti J, Kapell K. In vitro activity of macrolides against intracellular *Legionella pneumophila*. 3rd Int Conf on macrolides, azalides and streptogramins (ICMAS). Lisboa 1996.
- Seltzer S, Bender IB. Pulpa dental. México: El manual moderno 1987.
- Sen BH, Piskin B, Demirci T. Observation of bacteria and fungi in infected root canal and dentinal tubules by SEM. *Endod Dent Traumatol* 1995; 11: 6-9.
- Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-446.
- Serene TP. Interrelationships between endodontics and periodontics. *J Ga Dent Assoc* 1967; 40: 14-17.

- Sharawy M, Yceger JA. Esmalte. En: Bhaskar SN. Histología y embriología bucal de Orban. 11^a ed. México: Editorial Prado, S.A. de C.V. 1993. pp 49-105.
- Shuttleworth C, Berry L, Kielty C. Microfibrillar components in dental pulp: presence of both type VI collagen and fibrillin containing microfibrils. Archs Oral Biol 1992; 37: 1079-1084.
- Simon JHS. Incidence of periapical cysts in relation to root canal. J Endod 1980; 6: 845-848.
- Siqueira Jr JF, De Uzeda M. Influence of different vehicles on the antibacterial effects of calcium hydroxide. J Endod 1998; 24: 663-665.
- Sjögren U, Figdor D, Spånberg L, Sundqvist G. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. Int Endod J 1991; 24: 119-125.
- Sjögren U, Happonen RP, Kahnberg KE, Sundqvist G. Survival of *Arachnia propionica* in periapical tissue. Int Endod J 1988; 21: 277-282.
- Skobe Z, Stern DW, Prustak KS. The cell biology of amelogenesis. En: Robinson C; Kirkham J; Shore R (Eds). Dental enamel. Formation to destruction. Boca Raton: CRO Press 1995. pp 23-58.
- Slots J. Compendio de terapéutica antimicrobiana periodontal. Acta Dent Int 2000; 1(5):295-302.
- Smith JW, Leeb IJ, Torney DL. A comparasion of calcium hydroxide and barium hydroxide as agents for inducing apical closure. J Endod 1984; 10: 64-70.

- Smith RD, Loo JA, Edmonds CG, Barinaga CJ, Udseth HR. New developments in biochemical mass spectrometry: electrospray ionization. *Anal Chem* 1990; 62: 882-899.
- Smulson MH, Sieraski SM. Histofisiología y enfermedades de la pulpa dental. En: Weine FS. *Terapéutica en endodoncia*. 2ª edición. Salvat Editores. Barcelona 1991. pp 79-160.
- Souza V, Bernabé PFE, Holland R, Nery MJ, Mello W, Otoboni JA. Tratamiento não cirúrgico de dentes com lesões periapicais. *Rev Bras Odontol* 1989; 46: 39-46.
- Spånberg LSW. Instrumentos, materiales y aparataje. En: Cohen S, Burns RC. *Vías de la pulpa*. 7ª ed. Madrid: Harcourt 1999. p 485.
- Stanley HR. Dental iatrogenesis. *Int Dent J* 1994; 44: 3.
- Stern MH, Dreizen S, Ott TW, Levy BM. Analysis of positive cultures from endodontically treated teeth: a retrospective study. *Oral Surg* 1990; 69: 366-371.
- Suárez J, Pose D. La clindamicina en el tratamiento de las infecciones orofaciales. *Av Odontoestomatol* 1996; 12(Suppl.A): 147-158.
- Sultzeanu A, Beutner EH, Epstein LI. Bacteriologic studies of pulpinvolved teeth by cultural and microscopic methods. *JADA* 1964; 69: 300-307.
- Sundqvist G, Johanson E, Sjögren U. Prevalence of black-pigmented bacteroides species in root canal infections. *J Endod* 1989; 15: 13-19.
- Sundqvist G. Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 257-262.

- Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. J Endod 1992; 18: 427-430.
- Sunqvist G, Reuterving CO. Isolation of *Actinomyces israelii* from periapical lesions. J Endod 1980; 6: 602-606.
- Sunzel B, Lasek J, Söderberg T, Elmros T, Hallmans G, Homs S. The effect of zinc oxide on *Staphylococcus aureus* and polymorphonuclear cells in a tissue cage model. Scand J Plast Reconst Surg 1990; 24: 31-35.

T

- Tavares T, Soares IJ, Silveira NL. Reactions of rat subcutaneous tissue to implant of gutta-percha for endodontic use. Endod Dent Traumatol 1994; 10: 174-178.
- Ten Cate AR. Development of the tooth and its supporting tissues. En: Ten Cate AR. Oral Histology. Development, Structure and Function. 5^a ed. San Luis: Mosby 1998. pp 78-103.
- Thesleff I, Åberg T. Tooth morphogenesis and the differentiation of ameloblasts. En: Chadwith DI; Cardew G (Eds). Dental Enamel. Giba Foundation Symposium 205. Chichester: John Wiley & Sons 1997. pp 3-11.
- Thornsberry C, Jones ME, Hickey ML, Mauriz Y, Kahn J, Sahn DF. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the United States, 1997-1998. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 749-759.

- Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, Mauriz Y. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 249-257.
- Tronstad L, Langeland K. Effect of attrition on subjacent dentin and pulp. *J Dent Res* 1971; 50: 17-30.
- Tronstad L. Root resorption; etiology, terminology and clinical manifestations. *Endodont Dent Traumatol* 1988; 4: 241.
- Trope M, Chivian N, Sigurdsson A. Lesiones traumáticas. En: Cohen S, Burns RC (eds). *Vías de la pulpa*. 7ª ed. Madrid: Harcourt 1999. pp 555-558.
- Trope M, Rosenberg ES, Tronstad L. Darkfield microscopic spirochete count in the differentiation of endodontic and periodontal abscesses. *J Endod* 1992; 18: 82-86.
- Trope M, Tronstad L, Rosenberg ES, Listgarten MA. Darkfield microscopy as a diagnostic aid in differentiating exudates from endodontic and periodontal abscesses. *J Endod* 1984; 14: 35-38.
- Trowbridge HO, Kim S. Desarrollo de la pulpa, estructura y función. En: Cohen S, Burns RC (eds). *Vías de la pulpa*. 7ª ed. Madrid: Harcourt 1999. pp 362-400.
- Tuominen RK, Lehtinen R, Peltola J, Wikberg R, Gordin A, Kokkonen P, Pohto P. Penetration of erythromycin into periapical lesions after repeated doses of erythromycin acistrate and erythromycin stearate: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 684-8.

- Türkun M, Cengiz T. The effects of sodium hypochlorite and calcium hydroxide on tissue dissolution and root canal cleanliness. *Int Endod* 1997; 30: 335-342.
- Turrión MT. Farmacocinética de la ciprofloxacina en humanos: Niveles tisulares bucales y plasmáticos. Tesis Doctoral. Madrid: Univ. Complutense. 1992

U

- Ueki S, Iwai-Liao Y, Han KS, Higashi Y. Histological study of circulatory system of human dental pulp from individuals under local anesthesia and electroacupuncture. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1995; 71: 335-343.

V

- Vahdaty A, Pitt TR, Wilson Rf. Efficacy of chlorhexidine in disinfecting dentinal tubules *in vitro*. *Endod Dent Traumatol* 1993; 9: 243-248.
- Valenzuela V, Palomino H, Silva N. Respuesta pulpar a fuerzas ortodóncicas. Estudio experimental en ratas. *Av Odontoestomatol* 1999; 15(5): 283-288.
- Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135-139. *natel.*

- Van Rooyen GF, Smit MJ, de Jager AD, Hundt HKL, Swart KJ, Hundt AF. Sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of clarithromycin in human plasma. *J Chromatogr B* 2002; 768: 223-229.
- Van Winkelhoff AF, Van Steenberghe TJM, De Graaff J. The role of black-pigmented *Bacteroides* in human oral infections. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 145-155.

W

- Wadachi R, Araki K, Suda H. Effect of calcium hydroxide on the dissolution of soft tissue on the root canal wall. *J Endod* 1998; 24: 326-330.
- Wahl MJ, Wahl PT. Prevención de la endocarditis bacteriana: puesta al día para clínicos. *Quintessence Int* 1993; 24: 171-175.
- Waites KB, Cassell GH, Canupp KC, Fernandes PB. In vitro susceptibility of *Mycoplasmas* and *Ureaplasmas* to new macrolides and aryl-fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1500-1502.
- Waltimo TMT, Sirén EK, Torkko HLK, Olsen I, Haapasalo MPP. Fungi in therapy-resistant apical periodontitis. *Int Endod J* 1997; 30: 96-101.
- Walton RE, Garnick J. The histology of periapical inflammatory lesions in permanent molars in monkeys. *J Endodon* 1986; 12: 49-57.
- Walton RE, Torabinejad M. *Endodoncia. principios y práctica clínica*. México: Interamericana McGraw-Hill 1991.

- Wang P, Hao J, Shi J. Actions of bovine plasma fibronectin on cultured human dental pulp cells. *Chin J Dent Res* 2000; 3: 55-62.
- Wayman BE, Murata SM, Almeida RJ, Fowler CB. A bacteriological and histological evaluation of 58 periapical lesions. *J Endod* 1992; 18: 152-155.
- Wayman BE, Smith JJ, Cunningham CJ, Patten JA, Patten JR, Hutchins MO. Distribution of injected Dexamethasone from the buccal vestibule of the rat mandible. *J Endod* 1994; 20: 22-31.
- Wilson TD, Forde M. Stability of milrinone and epinephrine atropine sulfate, lidocaine hydrochloride, or morphine sulfate injection. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 2504-2507.
- Woefel JB, Scheid RC. Aplicación clínica de la morfología radicular. En: Woefel JB, Scheid RC. *Anatomía dental. Aplicaciones clínicas*. 5ª ed. Barcelona: Masson 1998. pp 287-319.

Y

- Yang SF, Rivera EM, Baumgardner KR, Walton RE, Stanford C. Anaerobic tissue-dissolving abilities of calcium hydroxide and sodium hypochlorite. *J Endod* 1995; 21: 613-616.
- Yamasaki M, Nakane A, Kumazawa M, Hashioka K, Horiba N, Nakamura H. Endotoxin and Gram negative bacteria in the rat periapical lesions. *J Endod* 1992; 18: 501-504.
- Yamashita M, Fenn JB. Electro spray ion source. Another variation of the free-jet theme. *J Phys Chem* 1984; 88: 4451-4459.

- Yee FS, Marlin J, Krakow AA, Gron P. Three-dimensional obturation of the root canal using injection molded, thermoplasticized dental gutta-percha. J Endod 1977; 3: 168-174.
- Yguel-Henry S, Vannesson H, Von Stebut J. High precision simulated cutting efficiency measurement of endodontic root canal instruments: influence of file configuration and lubrication. J Endod 1990; 16: 418-422.
- Yoshida K, Yoshida N, Nakamura H, Iwaku M, Ozawa H. Immunolocalization of fibronectin during reparative dentinogenesis in human teeth pulp capping with calcium hydroxide. J Dent Res 1996; 75: 1590-1597.
- Yoshida S, Ohshima H. Distribution and organization of peripheral capillaries in dental pulp and their relationship to odontoblasts. Anat Rec 1996; 245: 313-326.
- Yost RW, Ettre LS, Conlon RD. Introducción a la cromatografía líquida práctica. Perkin Elmer Corporation 1981.
- Yousef A. Pulp, part 2: blood vessels and lymphatics. J Pedod 1989; 13: 97-107.

Z

- Zabalegui B, Garro J. Clasificación de las causas de fracaso de los tratamientos de conductos. ROE 1996; 1(5): 355-361.
- Zavistoski J, Dzink J, Onderdonk A, Barlett J. Quantitative bacteriology of endodontic infections. Oral Surg 1980; 49: 171-179.

Bibliografia

- Ørstavik D, Haapasalo M. Desinfection by endodontic irrigants and dressing of experimentally infected dentinal tubules. *Endod Dent Traumatol* 1990; 6: 142-149.
- Ørstavik D, Kerekes K, Molven O. Effects of extensive apical reaming and calcium hydroxide dressing on bacterial infection during treatment of apical periodontitis: a pilot study. *Int Endod J* 1991; 24: 1-7.

Contenidos

- Introducción de productos con certificación
- Introducción de productos
- Características técnicas
- Aplicación de los productos

Anexos

Contenidos:

- ❖ Protocolo de pacientes. Estudio con claritromicina.
- ❖ Información para los pacientes.
- ❖ Consentimiento informado.
- ❖ Autorización del Comité Ético.

PROTOCOLO DE PACIENTES

ESTUDIO CON CLARITROMICINA.

Fecha:

Nº paciente:	Alergias:
Edad:	
Sexo:	Enfermedades y otras medicaciones:
Peso:	
Altura:	

Nº de diente:
Exodoncia a las horas de la última dosis.
<u>Biopsia:</u>
<input type="radio"/> Pulpa sana
<input type="radio"/> Pulpa inflamada
<input type="radio"/> Granuloma
<input type="radio"/> Encía.

Peso de la muestra:
REFERENCIA DE LA MUESTRA:

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Estudio de antibióticos.

En el Servicio de Estomatología de este centro se está realizando un estudio consistente en la determinación de niveles de antibiótico en tejidos bucales.

Usted tiene una patología que requiere la extracción de Diente/s previa administración de un antibiótico.

Si usted lo autoriza se procederá a realizar un análisis para medir la cantidad de dicho antibiótico en los tejidos que sean extraídos por motivo de la intervención que usted precisa.

Este estudio no supone ningún riesgo para usted. En cambio, la realización de estos análisis suponen una contribución importante para mejorar los tratamientos dentales. La información obtenida será confidencial.

Si usted precisa cualquier aclaración no dude en consultarlo.

AUTORIZACIÓN

Estudio para la determinación de antibióticos en tejidos orales.

Yo,.....

He leído la hoja de información que se me ha dado, en la que se hace referencia al estudio, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido la suficiente información. He hablado con el Dr.(Investigador del estudio).

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio: Cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio.

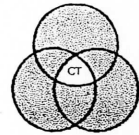
Valencia,

Fdo. :



HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALENCIA

Avda. Tres Cruces s/n
46014. VALENCIA.



UNIDAD DE LA CALIDAD
DIRECCION GENERAL

Teléfono : (96) 3862954
interiores : 2954
6019
Fax: (96) 3862958
3503964

RICARDO FABRA RAMIS, Presidente del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia,

INFORMA: que el Comité Etico de Investigación Clínica de este Centro, tras revisar el Proyecto denominado: **“Bases para un estudio farmacocinético con espiramicina, roxitromicina, claritromicina y amoxicilina/ácido clavulánico utilizados de manera independiente”**, cuyo investigador principal es el Dr. Leopoldo Forner Navarro de la Unidad Docente de Patología y Terapéutica Dental de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia, y cuyo investigador colaborador es el Dr. Francisco Cardona Tortajada del Servicio de Estomatología de este Centro, acuerda que dicho proyecto de investigación se ajusta a las normas éticas esenciales utilizadas como referencia en los proyectos de experimentación con personas o con muestras de origen humano con el objeto de optar a una ayuda para la realización de nuevos proyectos de investigación científica y desarrollo tecnológico de la Generalitat Valenciana para grupos de investigadores emergentes, dentro del plan sectorial de Ciencias de la Vida y de la Salud, y por tanto el Comité Etico de Investigación Clínica **AUTORIZÓ** el mencionado proyecto.

Lo que firmo a los efectos oportunos, en Valencia a veintinueve de Julio de mil novecientos noventa y seis.



Ricardo Fabra Ramis

Este trabajo ha sido parcialmente financiado a través de una convocatoria de proyectos de Investigación Precompetitivos de la Universitat de València (proyecto UV98-2717) y por el Laboratorio PENSA Esteve de Barcelona.