



Universidad
Nacional
de Córdoba



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESCUELA DE POSGRADO

**“EFECTOS DE LAS TETRACICLINAS SOBRE LOS
DIENTES PRIMARIOS”**

TESISTA:

OD. LUISA CARLOTA THEA TIEMANN DE BORGARELLO

CÓRDOBA, 1971



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

"EFECTOS DE LAS TETRACICLINAS
SOBRE LOS DIENTES PRIMARIOS"

Luisa Carlota Thea Tiemann de Borgarello

Odontóloga



T
D27
T562
Dupl. ej. 2
010528

Tesis de doctorado.

Borgarello



MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
Y ASISTENCIA SOCIAL
CORDOBA

Córdoba, 20 de mayo de 1968.-

Certifico que la odontóloga señora Luisa F. de Borgarello ha examinado los niños de Jardín de Infantes con el fin de recoger datos para su Trabajo de Tesis, en las siguientes Escuelas:

Alejandro Carbó de Barrio Comercial

Mariano Moreno de Capital

Jardín de Infantes de Es. Jardín.-




DR. JOSE M. DOÑA VARGAS
DIRECTOR
DIRECCIÓN CENTRAL DE ODONTOLÓGIA
M. S. S. P. Y A. SOCIAL



MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
Y ASISTENCIA SOCIAL
CORDOBA

-----CERTIFICO que la Dra. Luisa T. de BORGARELLO, ha
procedido a la revisión Bucal de niños del Centro de Estudios
de Crecimiento y Desarrollo a los efectos de recabar datos para
su Tesis.-----

A treinta días de marzo de mil novecientos setenta y uno.-



Pedro Funes
DR. PEDRO FUNES
DIRECTOR
OFICINA DE SERVICIOS TECNICOS



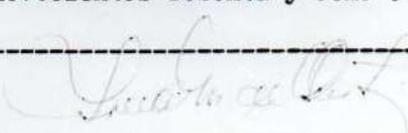
Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Odontología

CERTIFICO QUE : que la Odontóloga LUISA T. de BORGARELLO, ha desarrollado en el Instituto de Farmacología, la parte experimental, en ratas, de su trabajo de Tesis "Efectos de las Tetraciclinas Sobre los Dientes Primarios" .-----

A pedido de la interesada y para ser presentado ante quien corresponda, se extiende el presente en Córdoba a trece días del mes de noviembre del año mil novecientos sesenta y ocho .-----



moh.-


DRA. IRMA MOLINA DE GUAITA
PROFESORA ENCARGADA



Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Odontología

• Certifico que la Od. Luisa T. Borgarello, ha realizado en la Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas General y Especial, las preparaciones histológicas y la pertinente observación microscópica correspondiente a su trabajo de tesis.-----

Se extiende el presente certificado en la ciudad de Córdoba en el mes de marzo del año mil novecientos setenta y uno.-----

DR. ECTOR GENDELMAN
PROFESOR TITULAR





Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Médicas

CERTIFICO que la Odontóloga LUISA T. de BORGARELLO, ha realizado en esta Catedra de Microbiología y Virología Médica, los estudios en microscopía de fluorescencia y las fotomicrografías correspondientes, para su trabajo de Tesis.-----

A pedido de la interesada y a los fines que hubiera lugar, se extiende el presente certificado en la ciudad de Córdoba a los dieciseis días del mes de abril de mil novecientos setenta y uno.-----

Firma manuscrita en tinta oscura, que parece ser la de un funcionario de la facultad.

A mi esposo, cuyo constante estímulo
posibilitó la realización de este tra-
bajo.

**Mi sincero agradecimiento a todos aquellos
que me brindaron su asesoramiento, ayuda y
estímulo.**

I N D I C E

Cap.	Tema	Pág.
I	Introducción y comentario bibliográfico	1 a 30
II	Farmacología de las tetraciclinas	31 a 44
III	Ciclo vital de los dientes primarios	45 a 53
IV	Consideraciones sobre el tema	54 a 63
V	Casística Clínica	64 a 104
VI	Observación de dientes pigmentados aislados	105 a 122
VII	Comprobación experimental	123 a 191
VIII	Resumen y Conclusiones	192 a 198
IX	Bibliografía	199 a 221

C A P I T U L O I

INTRODUCCION Y COMENTARIO BIBLIOGRAFICO

INTRODUCCION

La notoria prevalencia de dientes primarios pigmentados y con defectos estructurales, encontrados en los últimos años en niños normales, nos ha llevado a constatar las posibles causas de dichas alteraciones. Empleamos para ello un grupo de niños, para evaluar la magnitud del problema en nuestro medio; y un grupo experimental de crías de ratas para confirmar y esclarecer los hallazgos humanos.

La observación de pigmentación de etiología tetraciclínica quedó claramente demostrada con el estudio realizado tanto en los niños que recibieron este fármaco por vía directa, como en las ratitas a las que se les incorporó por vía de la placenta y de la leche materna.

RESEÑA BIBLIOGRAFICA

Este capítulo destinado a cimentar las bases de nuestra investigación, se dividirá en tres partes:

A: Conocimiento de las características generales de las tetraciclinas, prescindiendo de sus cualidades terapéuticas.

B: Las tetraciclinas a través de su relación con los tejidos dentarios humanos.

C: Efectos de las tetraciclinas sobre los dientes, demostradas mediante investigaciones en animales.

A) Evolución del conocimiento de las tetraciclinas.- El conocimiento de los antibióticos de este grupo data de 1948 en que Duggar (63) aisló la clortetraciclina (CTC).

A partir de esa época, y hasta el presente, siguen surgiendo nuevos componentes del grupo de las tetraciclinas, que si bien varían en su aspecto terapéutico, siguen presentando las mismas características generales.

En 1950 Salzman (196) investigando con clortetraciclina, llamó la atención sobre la particularidad que presentaba esta droga, de emitir una brillante fluorescencia amarilla, al ser expuesta a la luz ultravioleta.

Esta cualidad fue empleada por Helander y Bottinger (107) y Bottinger (37) para estudiar la absorción, distribución, acumulación y excreción de estos fármacos.

En 1953 Albert (2) demostró la propiedad de estas sustancias de formar quelatos con cationes metálicos como F. Cu. Mn. Mg. y Ca. corroborando así las observaciones realizadas por Regna y col. (193) acerca de la tendencia de la oxitetraciclina de formar complejos con sales inorgánicas. Estos hechos, no valorados en un principio, adquirieron importancia cuando Rall y col. (189) demostraron en 1957, gracias a su fluorescencia, la característica de las tetraciclinas de fijarse en forma estable en el tejido óseo. Posteriormente Milch y col. (157) describieron una vívida fluorescencia amarillo oro, exponiendo a la luz ultravioleta los huesos de animales que recibieron distintos tipos de tetraciclinas; afirmando que ésto no estuvo relacionado a tipo ni dosis.

También en esta época Rall y col (189) y Loo y col.(145) informaron sobre la localización selectiva de estas drogas en los tejidos tumorales.

En 1958 el grupo de Milch (158) hizo otra significativa contribución a este campo, al informar que las zonas o líneas fluorescentes presentaban en su localización patrones sorprendentemente uniformes, independientes de la vía de administración utilizada, pero que eran diferentes en posición o cantidad de acuerdo a la edad. Además mientras las tetraciclinas se acumulaban y persistían sólo de 24 a 48 horas en los tejidos blandos, permanecían por meses en las zonas de neo formación ósea.

Beverlander (28) que puede considerarse como uno de los pioneros en el estudio de fisiología ósea empleando las tetraciclinas, llamó la atención en 1959 acerca de los efectos teratógenos de estas drogas, basándose en sus experimentos sobre embriones de

pollos, en los cuales la inyección de la droga ocasionó una marca da disminución de tamaño; también con larvas de equinodermos obtu vo con pequeñas dosis de TC, un alto porcentaje de deficiencias en la diferenciación esquelética.

Frost y col. (81) afirmaron a través de sus múltiples estudios acerca de crecimiento óseo, que las tetraciclinas consti tufan mejores marcadores biológicos que la alizarina o el calcio radioactivo ya que los resultados eran los mismos y las desventa jas mucho menores.

En 1961 Kelly y col. (125) empleando tetraciclinas ra dioactivas, observaron que aproximadamente el 90% de la dosis ad ministrada fue eliminada por la orina y las heces, mientras que una significativa proporción del remanente permanecía ligado al esqueleto, en forma de quelatos.

A partir de 1963 el tema más investigado y debatido fue el relacionado con las causas y mecanismos de fijación de las te traciclinas en los tejidos calcificados.

Como ya hemos mencionado anteriormente Regna (193) y Al bert (2) fueron los primeros que mencionaron la característica de formar compuestos con sales inorgánicas. Milch y col. (159) estable cieron que, al ser mayor la fluorescencia a lo largo del perios tío, debería haber una relación con la irrigación sanguínea; hecho confirmado por Buyske y Eisner (47) quienes sostuvieron que la quelación en el tejido óseo, era una inmediata consecuencia de la presencia de tetraciclina en el torrente sanguíneo y del contacto físico del antibiótico con el hueso.

Milch, Rall y Tobie (158) sugirieron que se debía a una

compleja reacción interfacial entre el núcleo de las tetraciclinas, el calcio y la matriz proteica del hueso neo formado; la unión de la droga con el calcio se haría a través del núcleo naph-taceno-carboxamina, por intermedio de los átomos de oxígeno del anillo D. Titus, Loo y Rall (226) también apoyaron esta teoría; además, como la fluorescencia que ellos atribuyeron a tetraciclinas no alteradas desaparecía al descalcificar los tejidos; sostuvieron que la droga podría estar ligada a la estructura inorgánica del hueso o a la matriz orgánica a través de los cationes metálicos. Plaza y Roca (183) opinaron al respecto que las tetraciclinas se incorporaban a la sustancia ósea, a través de la acción de los muco-polisacáridos, en la época del depósito cálcico.

Kelly y Buyske (123) afirmaron que a excepción de la formación de quelatos con los metales, las tetraciclinas permanecen químicamente inalteradas. Urist y Mc Lean (231), después de un meduloso estudio de los hallazgos propios y de otros autores, llegaron a la conclusión de que había tres posibles sitios para la incorporación de las tetraciclinas a los tejidos mineralizados.

A) En las superficies de los cristales de apatita, formando compuestos con el calcio.

B) Formando compuestos con el tejido colágeno

C) Formando compuestos que comparten iones cálcicos y mucopolisacáridos en los tejidos neo-mineralizados.

Las evidencias sustentan la primera teoría, aunque hay autores que también consideran posible la tercera.

Los autores atribuyen el mayor acúmulo de tetraciclina en las zonas neo-mineralizadas, a que los cristales de apatita,

por ser más pequeños, ofrecen mayor superficie libre y al estar contenidos en tejidos ricos en agua y ligados a hidrógenos, presentan un déficit de Ca. y mayor actividad química. Esta alta reactividad declina en menos de 24 horas después de la deposición y podría deberse a la transformación de la apatita pobre en calcio, en hidroxiapatita, o a un incremento en el tamaño de los cristales, lo cual haría decrecer el área de superficie.

Sobre bases similares han sido emitidas un sinnúmero de teorías, pero hasta el presente el mecanismo de incorporación no está dilucidado en forma incuestionable.

Morganti y col. 1968 (162) hicieron un estudio comparativo de las concentraciones séricas y lácteas de la doxiciclina.

Totterman y Saxon 1969 (229) comprobando la transmisión placentaria de las tetraciclinas encontraron, al evaluar la acumulación de las mismas en el esqueleto del feto, una relación marcada entre fluorescencia y dosis, a pesar de haber encontrado marcadas variaciones individuales.

Park y Down 1970 (176) mediante microscopía fluorescente, estudiaron la incorporación de las tetraciclinas a las células sanguíneas humanas, encontrando que solamente los leucocitos presentaban fluorescencia.

En resumen surgen como hecho aplicables a nuestro trabajo:

- a) En primer lugar la característica de las tetraciclinas de dar fluorescencia amarilla al ser expuestas a la luz ultravioleta.
- b) Su selectiva incorporación y permanencia en los tejidos.

dos calcificados.

- c) Su paso a través de la placenta y fijación en los tejidos duros del feto.
- d) Su excreción por la leche humana.

Tetraciclinas en relación con los tejidos dentarios

1.- El primer hito en la búsqueda bibliográfica fue el trabajo presentado por Shwachman y Schuster (206), quienes en 1956 comunicaron una estadística hecha sobre 300 niños, el 5% de los cuales presentaba odontopigmentación.

En 1957 Rall y col.(189) demostraron ya fluorescencia amarilla en dientes examinados bajo luz ultravioleta.

En 1959 Shwachman y Fekete (205) indicaron haber encontrado un alto porcentaje de dientes pigmentados, en niños afectados de fibrosis quística del páncreas, indicando que podría deberse a los medicamentos administrados, entre los cuales se encontraban las tetraciclinas.

Estas primeras informaciones desencadenaron la investigación del problema en varios centros, y a partir de 1961 aparecen las primeras comunicaciones casuísticas. Zegarelli - Kutcher (258) Boyne - Miller (38) Zegarelli - Dening (256) Wallman (238) Zussman (262).

También de ese año data el trabajo fundamental de Beverlander y col. (29), quienes precisaron con demostraciones espectroscópicas el origen tetraciclínico de las anomalías pigmentarias referidas. Además coincidiendo con investigaciones de Boy

le, Miller (38) demostraron que las tetraciclinas se incorporaban a los tejidos calcificados durante la fase formativa.

Zegarelli y col. (257) en 1961 comunicaron que el 73% de 52 pacientes con fibrosis quística del páncreas, presentaron pigmentación dentaria, de color gris pardo o marrón, localizada en la mayoría de los casos en el tercio medio o cervical de las coronas; sugiriendo que la terapia con tetraciclinas podría haber contribuido a esta coloración.

Davies (55) llamó la atención sobre una pigmentación dentaria amarilla, encontrada en los exámenes de rutina de prematuros y de niños que habían tenido enfermedades en la época neo-natal. Además estas zonas, al ser expuestas a luz ultravioleta presentaban fluorescencia amarilla; por lo cual presumieron que la coloración se debía a tetraciclinas.

En 1962 Wallman y Hilton (239) en una investigación realizada sobre un grupo de 50 niños, que en la época neo-natal fueron tratados con tetraciclina, encontraron que 46 (92%) presentaron pigmentación, generalmente amarilla, pero tendiendo al pardo en los de mas edad. Este hecho les indujo a afirmar que el matiz de la pigmentación varía con la edad, presentando los lactantes coloración amarilla y los niños mayores, parda o marrón; es decir que hay un progresivo obscurecimiento. Asimismo estos autores establecieron, que las más altas dosis totales dan las más severas pigmentaciones.

Estos autores fueron los primeros en mencionar defectos estructurales en el esmalte de formación neo-natal; y sugirieron que las tetraciclinas, cuando son administradas en dosis altas, pue

den originar hipoplasia. La afirmación de que las hipoplasias en su mayoría eran debidas a las tetraciclinas fue discutida por Miller (160) en una comunicación posterior.

Wallman y Hilton (239) 1962 observaron también que el color amarillo de huesos y dientes pigmentados con tetraciclinas, al ser expuestos a la luz solar se iban obscureciendo perdiendo progresivamente la fluorescencia.

También en ese año Weyman y Portheus (250) observaron un grupo de 7 niños, 5 de los cuales presentaban dientes de color gris-pardo y 2 color amarillo, es decir características semejantes a las mencionadas por Zegarelli (257), sin haber padecido de fibrosis quística del páncreas, sino una serie de otras afecciones siendo el único factor común encontrado en todos ellos, la administración de tetraciclinas y la coincidencia de edad entre las zonas pigmentadas y época de administración del antibiótico.

A Harcourt y Johnson (104) debemos la confirmación experimental de que la molécula de tetraciclina se incorpora a los dientes humanos y es responsable de la pigmentación y de la fluorescencia que se observa en esos dientes, y Atkinson (14) confirmó también este hecho. A este respecto Mustakalio (163) emitió la teoría de que la fluorescencia de huesos y dientes se debía al depósito de un quelato cálcico de tetraciclina en la matriz del colágeno. Walman (238) parece coincidir con esta teoría al afirmar que el depósito de tetraciclinas en el hueso y los dientes probablemente sea el resultado de la formación de un compuesto de ortofosfato cálcico de tetraciclina.

Atkinson y Harcourt (14) fueron los primeros en estudiar cortes histológicos de dientes primarios pigmentados; encontrando en

dentina un mayor número de espacios de Czermak. Con luz ultravioleta vieron bandas fluorescentes claramente delineadas, paralelas al límite amelo dentinario.

Davies (55) comunicó que en los exámenes rutinarios de niños nacidos prematuros, encontró gran número de dientes amarillos, sugiriendo que ésto podría deberse a incorporación de tetraciclina a la matriz orgánica en una fase previa a la calcificación.

Hartcourt (102) en un artículo sobre incorporación de tetraciclina a dentina y cemento, emitió la teoría de que la menor pigmentación vista en los dientes permanentes, podría deberse al mayor espesor del esmalte de estos dientes que atenuaría la pigmentación de la dentina subyacente.

A esta altura de las investigaciones se planteó el problema de la diferencia de color advertida en los distintos casos. Weyman y Portheus en 1963 (251) sobre 37 casos examinados, llegaron a la conclusión de que la pigmentación debida a tetraciclina puede presentar diversos matices: amarillo, pardo-marrón, o grisácea, hecho que atribuyeron a la administración de distintas tetraciclina: la clortetraciclina determinaría coloración pardo grisácea, mientras que las otras tetraciclina darían matices amarillos - DMCTC amarillo intenso, OTC amarillo opaco.

Estos mismos autores en estudios con microscopio fluorescente encontraron marcadas líneas fluorescentes coincidentes con las incrementales. También encontraron evidencia de fluorescencia en el esmalte de la zona cervical.

Zegarelli y Resenstein (260) en un estudio realizado so-

bre 46 prematuros que recibieron OTC, encontraron 32 (70%) con pigmentación dentaria; mientras que en igual número de controles encontraron solo 14 (29%), lo cual confirmaría la etiología tetraciclínica de la mayoría de estas pigmentaciones.

Posteriormente y como resultado de nuevas comunicaciones Le Bus (141) Frost (82) Posner-Pregot (187) Hotson (113) Walman-Hilton (240) Kutscher-Zegarelli (137), acerca del gran número de niños prematuros que posteriormente presentaban dientes pigmentados, se confirmó la hipótesis de que esto se debía a las tetraciclinas administradas en forma profiláctica en la edad neo-natal.

A este respecto Witkop (253) afirmó haber encontrado en niños prematuros, que habían recibido tetraciclinas, casos que presentaban hipoplasia, además de pigmentación, pareciendo que dicha anomalía tuviera directa relación con la dosis; confirmando así las observaciones de Wallman y Hilton (239).

Madison (147) publicó un caso en que surgía la sospecha de que la tetraciclina tomada por la madre durante la gestación, fuera el factor causal de los dientes amarillos del niño.

Otra evidencia de que las tetraciclinas cruzan la barrera placentaria fue dada por Douglas (60) quien observó los dientes de niños, cuyas madres fueron medicadas con tetraciclinas durante el embarazo, mientras ellos no recibieron la droga en ningún momento; encontrando que todos los dientes primarios evidenciaron incorporación de tetraciclinas.

Este mismo autor mencionó también haber encontrado fluorescencia en las uñas de pacientes medicados con tetraciclinas.

Cohlan y Beverlander (51) demostraron que las tetracicli

nas administradas durante el ultimo trimestre del embarazo, además de depositarse en el esqueleto y dientes del feto, pueden producir en estos últimos una inhibición parcial de la mineralización.

Kleine y Blattner (127) en 1964 y también Lepper (143) comunicaron ya casuísticas concretas acerca de pigmentación dentaria por administración de tetraciclinas durante la gestación, coincidiendo en ésto también otros autores: Benson (26) Toaf-Ravid (227) y Weisman (243). También comunicaron que de 7 niños con pigmentación dentaria prenatal, 6 presentaron hipoplasia de esmalte. Stewart (218) en 1964 estableció que los dientes que emergen pigmentados de amarillo se van obscureciendo hasta alcanzar una tonalidad marrón grisácea. Este obscurecimiento que ocurriría muy lentamente, en 4 a 5 años, se aceleraría por la exposición a la luz y sería coincidente con una simultánea pérdida de la fluorescencia. En virtud de ello, los incisivos superiores son los primeros en obscurecerse, mientras que los molares permanecen amarillos por más tiempo. El autor atribuye este hecho a la degradación de las tetraciclinas.

Gibson (84) y Johnson (119) afirmaron que en los niños prematuros la pigmentación originada por administración de tetraciclinas en la época neo-natal, abarcaba mayor extensión de la corona que en niños nacidos a término.

Gibson - Conchie (85) al hacer una recopilación de factores causales de pigmentación e hipoplasia incluyeron a las tetraciclinas.

En 1965 Ibsen y col. (115) estudiando las diferencias

que existían entre las tetraciclinas, con respecto a la pigmentación dentaria confirmaron los hallazgos de Stewart (218). El mismo año, Beverlander-Nakahara y col. (33), determinaron que la pigmentación dentaria, de origen tetraciclínico, puede producirse tanto en dientes temporarios como permanentes, si la droga ha sido administrada en el período de formación de cada pieza.

Weyman (246) de la observación de 59 niños, encontró que la pigmentación puede presentarse tanto en dientes primarios como permanentes; y que los matices más frecuentemente observados son en orden decreciente el gris pardo, que ya aparecen en los dientes cuando erupcionan pero que sufre un oscurecimiento progresivo, el amarillo cuyo oscurecimiento es lento y progresivo y se manifiesta especialmente en la cara labial de los incisivos y finalmente el pardo o marrón que es el menos numeroso y presenta la característica de ser igual en todas las caras del diente.

Frost (82) en un estudio realizado sobre tetraciclinas y tejidos duros fetales; mencionó entre otros hechos la pigmentación dentaria y ocasionalmente hipoplasia.

Siguieron luego una serie de trabajos confirmatorios de que cada tetraciclina tiene fluorescencia característica y produce un determinado matiz de pigmentación, Ibsen y col. (115) Keitel Soentgen (122).

Con respecto a las desavenencias acerca de la incorporación al esmalte y su pigmentación; surgidas a raíz de las observaciones de Stewart (218) Ibsen y col. (115) Swallow y col. (221) Mello (155) Bennett-Law (24); cabe destacar el trabajo de

Weyman (248) quien dijo haber comprobado sin lugar a dudas, mediante el estudio de cortes histológicos, la incorporación de T.C. al esmalte, considerando que la coloración del diente se debe a pigmentación del esmalte. También Fiore y Baumé (78) trataron de dilucidar el problema, estudiando la histo-química de la dentina mediante la incorporación de tetraciclinas y Antalovská - Stezaková (9) procuraron establecer la posible acción de estas drogas sobre los reguladores de la calcificación dentaria.

Beverlander, Nakahara (34) en un nuevo trabajo tratando de establecer la relación entre grados de pigmentación y fluorescencia, y dosis de antibiótico administrada, encontraron que una misma dosis administrada en una sola vez o durante un período de varios días dan igual grado de pigmentación y fluorescencia.

Toaf y Ravid (227) en base a un estudio realizado en 94 niños cuyas madres recibieron tetraciclinas durante diversas etapas de la gestación, comprobaron que, hasta la 28ª. semana, el fármaco solo ocasionó un caso de pigmentación; pero cuando fue administrado después de la vigésimo novena semana dio un porcentaje de pigmentación del 50%.

Durante el año 1967 encontramos pocos trabajos referidos a este tema y todos ellos son confirmatorios de anteriores observaciones. Así Swallow y col. (221) comunican los resultados de una investigación realizada en 63 niños con pigmentación dentaria de la cual 15 casos fueron graves, 8 moderados y 40 leves. Observaron pigmentación más severa asociada a CTC y OTC. No encontraron una significativa relación entre dosis y grado de pig-

mentación.

Weyman (248) estudiando esmalte de dientes pigmentados confirma su anterior aseveración de que la pigmentación afecta también al esmalte.

En una recopilación acerca de alteraciones dentarias debida a tetraciclinas, Mello (155) encontramos que se admite la pigmentación de hipoplasia si el antibiótico es administrado durante la fase de mineralización de esmalte y dentina; se especifica que la ubicación de los defectos es distinta según sean niños prematuros o nacidos a término y que aún dosis terapéuticas pueden ocasionar defectos estructurales que disminuyen la eficacia funcional de los dientes.

En 1968 Weyman (249) como resultado de su trabajo de observación de dentina humana pigmentada, encontró que las bandas fluorescentes estaban siempre más nítidamente delimitadas hacia el límite amelo dentinario que hacia el lado pulpar, atribuyendo este hecho a los altos niveles logrados al comenzar el tratamiento y su lenta y gradual disminución una vez finalizada la administración del fármaco.

Demers y col. (58) estudiando los efectos de las tetraciclinas sobre el crecimiento del esqueleto y dentición, recalcan que estos últimos son afectados por la administración del fármaco, tanto en la etapa pre-natal como en la neo-natal y primeros meses de vida.

En 1969 Clarke (50) utilizando las tetraciclinas como marcador biológico probó los efectos reparadores del hidróxido de

calcio sobre la pulpa dental.

Hermann (109) atribuye una mayor abrasión encontrada en los molares a la incorporación de tetraciclinas y consiguiente irregularidad en la dentinogenesis. En el Atlas of Pedodontics, Law y col. (140) afirman que "En los últimos años el uso indiscriminado de tetraciclinas agregó un nuevo tipo de pigmentación intrínseca de los dientes, a los ya conocidos".

En el Physician Desk Reference (179) se especifica en precauciones para el uso de tetraciclinas "puede formar compuestos estables con el Calcio en los tejidos duros en neo-formación, que hasta el momento, no mostraron ser peligrosos para el hombre. El uso de tetraciclinas durante el último trimestre del embarazo, período neo-natal e infancia puede causar pigmentación en los dientes".

En 1970 encontramos los trabajos de Antolovka y col. (12) quienes estudiaron un grupo de 110 niños tratados en su primer año de vida con tetraciclinas y compararon los hallazgos con prematuros y niños que no recibieron la droga; llegando a la conclusión de que la inmadurez del niño y la administración de tetraciclinas en el primer mes de vida, tienen una influencia más desfavorable sobre la normalidad dentaria; y que los dientes con daños estructurales, son más susceptibles a las caries.

Enfatizando el problema de la incorporación pre-natal Anthony, 1970 (6) afirmó que, de los niños que recibieron tetraciclinas, el 80 a 90% presentaron diversos grados de pigmentación dentaria y que el grado de depósito dependió de la cantidad de

droga más que del tiempo de su administración o tipo de tetraciclina empleado.

También Gernot y col. 1970 (83) como resultado del examen de 139 niños (78 cuyas madres recibieron tetraciclinas, y 61 placebos) encontraron estrecha relación entre administración de tetraciclinas y pigmentación de los dientes primarios. No encontraron hipoplasia ni diferencia en la incidencia de caries.

En resumen, surgen de esta síntesis bibliográfica los siguientes hechos, aceptados y comprobados:

- a) Todas las tetraciclinas se incorporan a los dientes produciendo mayor o menor grado de pigmentación.
- b) La incorporación, debida a la característica de estos fármacos de formar quelatos con el calcio, se produce en los dientes o zonas dentarias que están en un proceso de odontogenesis y amelogenesis, en el momento de la administración.
- c) Las tetraciclinas atraviesan la barrera placentaria y se incorporan a los dientes del feto.

Quedando aún sujeto a discusión:

- a) Si se incorporan al esmalte, en qué proporción y cuál es el motivo de que se lo encuentre en el esmalte neo formado claramente detectable por la fluorescencia ultravioleta, y mucho menos y aún negado por muchos autores, en el esmalte adulto.
- b) La participación de las tetraciclinas en la génesis de las anomalías estructurales y en especial de la hipoplasia de esmalte.

Estudios en animales de laboratorio.- Si bien Helander y Bottinger en 1953 (107), estudiando la distribución de la OTC en lauchas, encontraron que se acumulaba en la médula ósea, y Rall y col. (189) basándose en hallazgos humanos iniciaron investigaciones experimentales con tetraciclinas, demostrando su fijación en tejidos tumorales de ratas; y Marslant (148) investigando histológicamente la odontogenesis en las ratas, puede decirse que André (4), estudiando la localización y fijación de las tetraciclinas en los tejidos duros de laucha, y especificando su incorporación a huesos, dentina y cemento, fue el primero que descubrió la localización de tetraciclinas en los dientes.

En 1959 Ther y col. (224) estudiando la tolerancia y efectividad de la PMTC encontraron marcadas variantes de una especie a otra, y aún entre los roedores vieron que los ratones eran más sensibles que las ratas.

En un subsiguiente trabajo Milch, Rall y Tobie (158) estudiaron la distribución de las tetraciclinas en el tejido óseo, por detección de su característica fluorescencia amarilla, en gatos, ratas, conejos y perros, estableciendo que 30 minutos después de inyectado, el fármaco aparece en todos los órganos excepto el cerebro.

Milch, Tobie - Robinson (159) ampliando las observaciones de André (4) observaron que las tetraciclinas se incorporaban a las zonas de hueso en crecimiento; y que esta incorporación tenía lugar, cualquiera que fuera la vía de administración empleada.

En otro campo de investigación, Filippi y Mela (73) in-

formaron sobre efectos teratógenos observados en crías de ratas que recibieron tetraciclina desde el quinto hasta el vigésimo día de gestación. Estos mismos autores, en otra investigación (72), observaron cierta frecuencia de abortos y reabsorción de embriones.

En 1959 Beverlander y col. (28) comenzaron una serie de experimentos para investigar los efectos de las tetraciclinas sobre el esqueleto. Primero lo realizaron en larvas de equinodermos "Sand Dollar" y luego en embriones de pollo; comprobando malformaciones y deficiente crecimiento.

Buyske y col. (47) en 1960, hicieron experimentos con ratas adultas probando dosis, vías y tiempo de administración de TC y OTC en relación a su fijación en el hueso.

También dosaron cuantitativamente el compuesto fluorescente remanente en el esqueleto.

Por otra parte destacaron la tendencia de estas drogas a depositarse preferentemente en las zonas de neoformación ósea, confirmando los hallazgos del grupo de Rall (189), concordando asimismo, en que la unión tetraciclina-hueso se debe a un fenómeno de quelación. Kelly y col. (124) en 1960 estudiaron el metabolismo de las tetraciclinas en ratas y otros animales; estableciendo que la eliminación de la mayor parte de la droga se produce en proporciones similares por las vías renal e intestinal. También establecieron la relación entre la cantidad de antibiótico fijado a los tejidos duros y su relación con la vía de administración empleada. Comprobaron que una dosis intraperitoneal de 60 mg/kg originó, al cabo de una semana, una retención del 3 al

6% de la TC administrada, que se hallaba incorporada al esqueleto de las ratas. Mientras que utilizando la vía oral, quedó retenido menos del 1% en las mismas condiciones; ésto confirma lo afirmado por Pindall y Sweny (180)1959 que la absorción de las tetraciclinas es pobre en la rata y el perro y muy inferior a la humana.

Beverlander y col. 1961 (29) comunicaron que la administración de 5 mg/kg de tetraciclinas administradas a ratas de 2 semanas de edad, dieron como resultado tenues bandas de fluorescencia en dentina y esmalte de incisivos y molares, cuyo número fue igual al de inyecciones del fármaco. Describieron estas bandas como hipomineralizadas.

Owen (91) el mismo año experimentando en perros observó que la administración durante 4 semanas de 750 mg de T.C. originaba erupción de dientes con pigmentación amarilla, la observación de cuyos cortes bajo luz ultravioleta mostraba fluorescencia en dentina y esmalte.

Boyne y Miller (38) administraron OTC y CTC a perros en etapa de crecimiento y observaron bandas fluorescentes en la dentina de las cúspides en desarrollo. La OTC aparecía nítidamente amarilla mientras la CTC aparecía más anaranjada.

Con objetivos distintos a los anteriores, Larson y Zpkin 1961 (138) estudiaron las tetraciclinas en relación a la producción de caries; hicieron sus comprobaciones en crías de ratas, que recibieron el fármaco mezclado a los alimentos; pero los resultados obtenidos fueron contradictorios.

También de esta época datan las investigaciones de

Gron y Johansen (93) quienes observaron los dientes de ratas demostrando que, además de la fluorescencia característica en dentina y esmalte, se produjeron alteraciones en la calcificación de la dentina en forma de bandas hipomineralizadas. Este estudio se llevó a cabo sobre los incisivos y molares de ratas jóvenes inyectadas con 5 mg de TC diarios, durante 5 días consecutivos.

Harcourt y col. (105) empleando diversos animales para su estudio de incorporación de tetraciclinas, confirmaron la incorporación a huesos y dientes y además vieron que administrando el fármaco a gallinas durante 5 días, se obtenía incorporación y por consiguiente fluorescencia en las cáscaras de los huevos.

Siervo y Dal Maso (211) en 1963 experimentaron con ratas, inyectando oxitetraciclina por vía subcutánea a diferentes dosis, estudiaron dientes y huesos en cortes por desgaste y descalcificación, y encontraron fluorescencia muy marcada en dentina, pero no en el esmalte. No descubrieron alteraciones morfo-estructurales, pero confirmaron que con la descalcificación desaparecía la fluorescencia de los tejidos afectados. Notaron también que la intensidad de la fluorescencia no variaba con dosis mayores, pero sí que la mayor duración del tratamiento daba zonas más amplias, es decir encontraron diferencias cuantitativas, pero no cualitativas del fenómeno.

En el estudio de cortes descalcificados, encontraron dentina de aspecto regular, homogéneo y sin estrías.

Cohlan y col. (51) para confirmar sus hallazgos huma

manos de inhibición de crecimiento, emplearon ratas y administraron tetraciclinas durante distintas etapas del período de gestación; comprobaron que si se administraba entre el 10^o y 15^o día se obtenía una disminución de tamaño del 28% con respecto a lo normal y Fillipi - Mela (74) también en ratas encontraron cierto número de crías con malformaciones.

En 1963 Storey (220) inyectó TC durante 5 días a ratas de dos semanas y realizó observaciones macro y microscópicas durante los siguientes 57 días; encontró fluorescencia en dentina y esmalte de los primeros y segundos molares. Durante la administración de la droga pudo detectar fluorescencia en el esmalte a los quince minutos. Con la progresiva maduración, la demarcación permaneció en la dentina, pero que debilitándose en el esmalte en forma tal que a los 21 días sólo presentó fluorescencia en la zona cervical.

En los incisivos, además de pigmentación, mencionó áreas hipoplásicas. Como observación accesoria destacó la fluorescencia de los bigotes y extremos de las orejas y cola.

Owen (175) siguiendo sus investigaciones en perros, utilizó cuatro tipos de tetraciclinas, administrándolas en variadas dosis. Encontró que todos los dientes primarios presentaron fluorescencia y color amarillo, indistintamente; los permanentes, además de la fluorescencia, presentaron diversos matices de pigmentación de acuerdo al tipo de tetraciclina administrado. Así, fueron muy amarillos los correspondientes a la DCTC, amarillos pero menos intenso los de TC y CTC, mientras que los correspondientes a OTC fueron blanquecinos cretáceos.

En esta época Larson y col. 1963 (139) y como conti
nuación de su anterior trabajo sobre tetraciclinas y caries,
comunicaron haber obtenido una disminución en la producción
de caries en ratas sometidas a dieta cariogénica, administrán
doles previamente TC con el agua de bebida.

Beverlander 1964 (32) estudiando los efectos de las
tetraciclinas sobre la mineralización y el crecimiento, encon
tró inhibición de crecimiento en larvas de "Sand Dollar" y em
briones de pollo y en estos últimos, también incompleta minera
lización si se utilizaban dosis mayores del fármaco.

En ratas, por transmisión placentaria, observó dis
minución en el tamaño de las crías, lo mismo que en pollos
después de administrar el antibiótico a las gallinas.

Nylen y col. 1964 (165) como resultado de un intere
sante estudio comunicaron la producción de hipoplasia y de hi
pomineralización en el esmalte de incisivos de rata, como con
secuencia de administración de tetraciclinas.

En 1965 en Italia, Borsati y Scolari (36) hicieron
las primeras observaciones empleando lauchas blancas y sus res
pectivas crías, durante el estado de gestación. Administraron
OTC por ser la menos evidenciable, según experiencias anterio-
res; en dosis de 1 mg diario por vía intraperitoneal desde el
segundo día de apareamiento hasta el nacimiento de las crías.
No encontraron alteraciones, salvo una leve disminución en el
número total de crías. En los dientes encontraron leve pigmen
tación amarillo grisácea y fluorescencia. No realizaron estu-
dios histológicos de cortes dentarios. Mediante exámenes cro-
matográficos de material dentario, evidenciaron la presencia

de OTC en los mismos; y con examen espectroscópico observaron bandas de absorción con un máximo de 280 micras, que concuerda con el espectro de absorción de la OTC que es alrededor de 250 micras; con lo cual también se confirma la presencia del antibiótico.

Eger y Kammerer 1965 (66) en Alemania, tratando ratas con pirrolidinmetiltetraciclina (PMTC) y empleando distintas dosis y ritmos de administración, determinaron diversos grados de fluorescencia en dentina y ninguna en esmalte. Al examen microscópico no mencionan ninguna alteración estructural; mientras que en el macroscópico encontraron alteraciones morfológicas en los incisivos, ya que presentaban un ensanchamiento equivalente al 8% mayor que lo normal y un acortamiento del 5%. Es decir que hay un incremento del desarrollo (que estos autores encontraron también en el fémur) y por otro lado un acortamiento, que puede atribuirse a una mayor abrasión debida a fallas o deficiente mineralización. Por esta razón, los autores aceptan que la incorporación de TC pudiera alterar la mineralización, lo que los lleva a aceptar la posible producción de hipoplasias.

Benett y Law 1965 (23) en una investigación hecha sobre dientes de perro en etapa evolutiva, observaron hipoplasia de esmalte; además mediante un estudio espectrofotométrico de soluciones de esmalte y dentina pulverizados, vieron que el pico de absorción en el espectro del esmalte fue equivalente a un cuarto del de la dentina.

Ibsen y Urist, 1965 (115) realizaron su trabajo experimental empleando conejos y utilizando cinco compuestos

tetraciclínicos distintos para evidenciar las posibles variantes de color y fluorescencia.

Con respecto a la pigmentación, el orden, en escala decreciente fue: Demetil Clor-tetraciclina DMTC, Tetraciclina TC, Pirrolidin Mentil-tetraciclina PMTC, Oxi-tetraciclina, Clortetraciclina CTC.

Mientras que bajo luz ultravioleta, si bien todos presentaron fluorescencia, la intensidad fue en escala decreciente: DMTC TC PMTC OTC CTC.

Después de la exposición al sol, los dientes pigmentados con CTC, OTC y PMTC no presentaron más fluorescencia, mientras que en los de TC y DMTC, ésta persistía aunque muy atenuada. Todos se obscurecieron, siendo ésto especialmente evidente en los pigmentados por TC y DMTC. Afirman haber observado que la pigmentación por CTC, PMTC y OTC, después de llegar a un determinado obscurecimiento, sufren un progresivo aclaramiento.

Antalovska en 1966 (8) administró tetraciclinas a ratas por vía oral y corroboró todos los hallazgos anteriores con respecto a fluorescencia, si bien ésta no se manifestó en forma de líneas correspondientes a cada administración, sino en bandas que abarcaron toda la época que duró el experimento, comunicó además haber encontrado en dentina bandas de menor calcificación y dentina interglobular.

Beverlander y Nakahara (33) en nuevos experimentos realizados acerca de los efectos de distintas dosis de tetraciclinas sobre pigmentación y fluorescencia, comprobaron que el depósito de tetraciclinas en esmalte y dentina fue propor-

cional a la dosis total recibida, e independiente de la duración del tratamiento; y que cuanto más joven el animal, mayor fue la cantidad incorporada. Experimentos semejantes fueron realizados por Zussmann (262) y Antalovska (8).

Orchi y Devoto (172) hicieron una investigación comprobatoria en incisivos de ratas con PMTC, sometiendo algunos a digestión con enzimas proteolíticas y otros a descalcificación con EDTA y comprobaron que, en los digeridos con papaina, persistía la fluorescencia amarilla, mientras que en los descalcificados había desaparecido, considerando que ésto confirma que las tetraciclinas son englobadas en la precipitación de las sales minerales; como también encontraron fluorescencia en las uñas, persiste el interrogante acerca de la relación que pudieran tener con las queratinas ungueales.

En 1967, Sayegh y Gassner (199) aportaron nuevas informaciones acerca de la forma y sitios de localización de las tetraciclinas en los incisivos de ratas y destacaron que las áreas dentinarias afectadas por tetraciclinas presentaban un borde en "forma de cepillo" que pensaron que era debido a la fluorescencia que ocurre a lo largo de los conductillos dentinarios.

Antalovska y col. (11) en base a observaciones anteriores, trató de establecer mediante experimentos en ratas, los efectos de las tetraciclinas sobre los factores de mineralización.

Cahen (49) en una prueba comparativa del metabolismo de cuatro tetraciclinas (TC tetraciclina, OTC oxi-tetraciclina, MOTC Rondomicina, DOOTC vibramicina) en ratas encontró que los niveles sanguíneos obtenidos con iguales dosis administradas

por vía oral, fueron muy dispares. Así los niveles de D00TC fueron cuatro veces más elevados que los de OTC, seis veces mayores que los de MOTC y diez veces mayores que los de TC.

Frente a la divergencia existente en las diversas comunicaciones acerca de la incorporación de tetraciclinas al esmalte, Bennett y Law (24) hicieron una investigación comprobatoria en perros, a los cuales se administró 20 mg/kg/día de TC durante un mes. El examen macroscópico de los dientes evidenció pigmentación e hipoplasia de esmalte en varios casos.

Posteriormente los dientes fueron desecados y pulverizados, separando el esmalte y la dentina por el método de Manly y Hodgen, disolviendo con ácido clorhídrico y extrayendo luego la droga con etanol. El espectro de absorción que se obtuvo de los pigmentos mostró picos en 2.750 A° siendo el de la tetraciclina de 2.300 a 2.750 A°. Los extractos de esmalte y dentina independientemente mostraron bandas de absorción en 2.750 A°, lo que confirma la presencia de droga en ambas; si bien el de esmalte fue menos pronunciado.

En esta misma época Simpson y col. (215) hicieron una significativa investigación acerca de la relación entre niveles sanguíneos maternos y fetales de tetraciclinas, empleando cobayos. Hicieron controles cada 48 horas después de administración oral durante el último período de gestación. Encontraron que en los fetos los valores eran mucho menores. También observaron que los niveles plasmáticos obtenidos eran significativamente menores a los humanos, y que eran necesarias dosis equivalentes al doble de las usadas comúnmente para obtener valores semejantes, sobre la base de mg/kg.

En 1969 Antalovska y col. (10) hicieron un estudio acerca de la función de la pulpa en la distribución de las tetraciclinas en los tejidos duros, y encontraron que la persistencia en pulpa de niveles significativos abarcó hasta 4 a 96 horas, mientras en sangre es de sólo 24 horas, y atribuyeron este hecho a una temporal fijación de las tetraciclinas en las paredes de la cámara y a una posterior liberación.

Hammarström (99) estudió en ratas la relación de la incorporación de tetraciclinas en relación a la síntesis proteica y maduración del esmalte en formación.

Durante este año, son pocas las comunicaciones respecto al tema que nos interesa, las cuales vuelven a surgir en gran profusión durante el siguiente año; y así encontramos las nuevas investigaciones de Bridges y col. 1969 (42) acerca del grado de pigmentación inicial de los dientes de rata por administración de OTC, CTC, TC, TCLML(tetraciclina L.Metil-Lisina); sin variaciones en relación a dosis y exposición a la luz, administrando por vía intraperitoneal dosis terapéuticas, y dosis cuatro y diez veces mayores. Vieron que en el primer caso los cambios de color de los dientes fueron muy leves; pero que se fueron intensificando con el aumento de dosis. A este respecto fue la OTC la que acusó menores variantes. Sugirieron los autores que para esta droga parecería existir una dosis de saturación, a partir de la cual la pigmentación no se acentúa.

Los más afectados por pigmentación fueron los de animales que recibieron TCLML y en orden decreciente CTC y TC y OTC. Todos mostraron brillante fluorescencia que fue desapareciendo progresivamente con el mayor incremento de pigmentación y exposición a la luz.

Antalovská y Melcová 1969 (11) comprobaron que la administración de 250 mg de TC cada 24 horas origina alteraciones dentinarias que se manifiestan por conformación y distribución irregular de los conductillos dentinarios y presencia de tejido interglobular esponjoso y poroso. Este efecto fue más marcado con administración subcutánea y menor con o-ral.

En 1970 se destacan las investigaciones de Hamastrom (99) quien demostró la capacidad del esmalte en formación de incorporar diversas drogas; y las de Omnell y col. (68) que presentaron un aporte significativo para dilucidar el tan discutido problema de las alteraciones de esmalte debidas a tetraciclinas. Estos investigadores demostraron que la administración intraperitoneal de 6 a 130 mg/Kg de TC originaron alteraciones en el esmalte que se manifestaron proporcionalmente a las dosis administradas como bandas hipomeneralizadas o lesiones hipoplásicas.

En resumen podemos decir que a través de la experimentación con animales, se comprobó:

- 1) Que las tetraciclinas producen pigmentación.
- 2) Que el grado de pigmentación hasta cierto punto está en relación directa a la dosis total administrada.
- 3) Hay variaciones en el matiz e intensidad de pigmentación dentario relacionado a los distintos tipos de tetraciclinas.
- 4) La acción de la luz en todos los casos produce una progresiva intensificación de la pigmentación.

- 5) La fluorescencia en la dentina es marcada y se presenta en forma de bandas o líneas amarillas.
- 6) La fluorescencia del esmalte es discutida.
- 7) La mayoría de los autores concuerdan en el hallazgo de alteraciones estructurales en la dentina.
- 8) La producción de hipoplasia de esmalte originada por administración de tetraciclinas, si bien aceptada y demostrada por numerosos autores, es aún negada y discutida por otros.
- 9) Se ha probado la fijación en los dientes de las crías, de tetraciclinas administradas a las madres durante la gestación.
- 10) No han sido comprobados experimentalmente los posibles efectos de las tetraciclinas transmitidas a las crías por vía láctea.

CAPITULO II

FARMACOLOGIA DE LAS TETRACICLINAS

FARMACOLOGIA DE LAS TETRACICLINAS

1.- Concepto y origen.- Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro, de estructura química definida. Fueron incorporadas al arsenal terapéutico en 1948, cuando Duggar aisló la clortetraciclina (63); la cual conjuntamente con la oxitetra-ciclina (OTC), la tetraciclina (TC) y la demetilclortetra-ciclina (DMTC), constituyen la originaria familia "tetraciclina" de los antibióticos, Drill (62).

La primera fue aislada del *Streptomyces aureofaciens*. En 1950 se aisló la oxitetra-ciclina del *Streptomyces rimosus*. En 1953 la tetraciclina inicialmente fue obtenida en forma semisin-tética por una decoloración catalizada por potasio, a partir de la clortetraciclina; y más tarde del *Streptomyces innominatus* de Texas. En 1957 usando un mutante de *Streptomyces aureofaciens* fue producida la demetilclortetraciclina. Esta droga aunque exhi-be la mayor parte de las propiedades que caracterizan a las o-tras tetraciclinas, tiene ciertas propiedades, tales como nive-les sanguíneos más altos que la colocan algo aparte de las o-tras, Drill (62).

A partir de estas tetraciclinas que podrían ser llama-das clásicas, los farmacólogos han desarrollado un conjunto de drogas derivadas, modificando diversas características, tales co-mo absorción, forma de eliminación, tiempo de actividad, poten-cia, etc. Así se obtuvo la pirrolidin-metil-tetraciclina o roli-tetraciclina; la ronomicina, y por último la doxiciclina o vi-bramicina.

Basándose en la síntesis de moléculas conjugadas química o físicamente, se obtuvo la tetraciclina-L-metilenlisina y la penimepiciclina, respectivamente.

2.- Química.- Las tetraciclinas derivan químicamente del naftacenocarboxamida policíclico y todas tienen básicamente la misma estructura molecular diferenciándose por la adición de distintos átomos o grupos hidróxilos.

Propiedades: Las bases cristalinas son amarillentas, inodoras, de sabor amargo, escasamente solubles en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos. Con ácidos y bases fuertes forman rápidamente sales libremente solubles en agua. Las bases, los clorhidratos y diversos compuestos salinos, conservan indefinidamente su actividad, mientras revisten la forma de polvos cristalinos secos. Pero en solución acuosa, la capacidad antibacteriana se pierde progresivamente.

Una propiedad de gran interés, común a todas las tetraciclinas, es la fluorescencia amarilla brillante que presentan al ser expuestas a la luz ultravioleta y que confiere a las tetraciclinas un lugar preponderante entre los "marcadores" biológicos.

3.- Mecanismo de acción.- Aún no se ha logrado un esquema exacto del mismo, siendo varios los mecanismos admitidos actualmente: (Robson 194) (Barber (19) (Burchall 46) (Rollo 195) (Smith 212).

a) Inhibición de sistemas enzimáticos esenciales, por un desajuste de la utilización de las fuentes de energía del ger-

men afectado (desacoplamiento de la fosforilación oxidativa). Este efecto ha sido observado a nivel de las mitocondrias y se lo puede impedir o invertir por la adición de magnesio Goodman - Gilman (87).

- b) Anulación de la síntesis proteica, por bloqueo de la formación de enzimas adaptativas, con lo que se ha interferido la incorporación de aminoácidos esenciales y la producción de ácidos liposolubles, Rollo (195).
- c) Interferencia de la síntesis proteica de las bacterias, por bloqueo de la transferencia de aminoácidos desde el complejo ácido ribonucleico, Rollo (195) Smith (212).
- d) Anulación o "secuestro" de cationes bivalentes, que deja sin elementos esenciales a numerosos sistemas enzimáticos y puede considerarse el *primun movens* de todos los otros mecanismos, Robson (194) Rollo (195) Smith (212) Weinstein (242).

"Quizá estos defectos puedan resumirse como una interferencia con el anabolismo proteico que afecta tanto a la bacteria en reposo como a la metabólicamente activa", Sellers - Marine (207).

Como la quelación de cationes bivalentes, que dentro de las características de las tetraciclinas puede considerarse como un mecanismo accesorio, es de sumo interés para nuestro trabajo, vamos a estudiarlo con mayor atención.

Puede definirse quelación como "proceso de combinación físico-químico muy particular, mediante el cual, un metal

se combina con un receptor de electrones, cambiando con él una electro valencia y dando lugar a la formación de una sal. También puede combinarse un metal con un cuerpo dador de electrones, con formación de valencias de coordinación", Omeba (167). La propiedad más importante de la quelación se funda en el hecho de que produce gran incremento en la estabilidad del enlace entre el átomo de metal y los grupos coordinantes con los que forma el anillo quelado.

Las tetraciclinas, como agentes quelantes (sustancias que poseen grupos dadores de electrones y que se pueden combinar con un metal), Omeba (167) presentan la característica de unirse a los cationes bivalentes: Ca^{++} , Mg^{++} , Mn^{++} , etc., despojando a otras sustancias de estos iones, Albert (2).

Se considera que esta propiedad constituye el factor causal del depósito de estos fármacos en huesos y dientes, donde da lugar a la formación de un ortofosfato cálcico de tetraciclina fácilmente identificable por la fluorescencia amarilla que presenta con la luz ultravioleta.

Lo que aún es objeto de discusión, es el lugar en que se produce este proceso.

Según West, Mc.Lean (254) existen tres posibles sitios en que el material fluorescente puede unirse al tejido duro y que son:

- a) Las superficies de los cristales formando compuestos con el calcio;
- b) formando compuestos con el colágeno;
- c) en los tejidos neo-mineralizados en que existen iones de calcio y fósforo.

La primera posibilidad está avalada por demostración experimental de cristales de apatita con OTC. La segunda es difícil de probar, y la tercera, si bien considerada como posible, no tiene aún confirmación experimental.

Según Beverlander (32), existe la posibilidad de secuestro de iones de Ca^{++} , Mg^{++} y otros metales, por las tetraciclinas, que se retirarían así del torrente sanguíneo, impidiendo su fijación en los tejidos duros, y ocasionando en cambio su eliminación por la orina o heces. Esto puede ser un factor causal de los efectos inhibidores de crecimiento óseo atribuidos a estos antibióticos.

Experiencias in vivo demostraron resultados semejantes a los efectos de la quelación, es decir reducción en la cantidad de minerales incorporados a los huesos o dientes en formación, Beverlander (32).

4.- Espectro antibacteriano.- Las tetraciclinas son los antibióticos de amplio espectro más empleados en la actualidad; la actividad antimicrobiana, similar para todas, afecta a una amplia variedad de cocos y de bacilos, tanto aerobios como anaerobios, gram-positivos y gram-negativos. También son susceptibles a su acción los virus grandes, ciertas espiroquetas, las ricketzias, protozoarios y hongos, Drill (62).

5.- Metabolismo de las tetraciclinas.

Absorción y distribución.- En general las tetraciclinas administradas por vía oral son rápida, aunque incompletamente absorbidas a nivel del tracto gastro-intestinal. Una excepción

es la pirrolidin-metil-tetraciclina, cuyo pasaje a través de la mucosa entérica es insignificante.

La absorción es mayor en duodeno y la parte alta del yeyuno, va disminuyendo en las porciones intestinales subsiguientes, Rollo (195) Goodman - Gilman (87) Di Palma (59).

Cuando las tetraciclinas se administran simultáneamente con leche o derivados lácteos, gel de hidróxido de aluminio, sales de calcio, de magnesio, o de otros cationes bivalentes; la absorción se reduce en proporción directa con la formación de complejos tetraciclínicos insolubles. Estudios experimentales demostraron que una dieta pobre en calcio, condiciona niveles más altos de tetraciclina; decreciendo la absorción del antibiótico a medida que se incrementa el Ca^{++} , Stakstad - Pensak (214).

Por el contrario, el ácido cítrico y el metafosfato de sodio, potencian la absorción, al impedir que el calcio forme quelatos con la tetraciclina. Aún no se ha demostrado concluyentemente si siempre puede impedirse la formación de complejos no absorbibles, Di Palma (59) Brill (62) Barber - Chain (19).

"Los niveles sanguíneos que pueden lograrse son similares para toda la familia de las tetraciclinas, excepto para la demetilclortetraciclina, la cual, debido a su excreción retardada, proporciona niveles más altos a partir de dosis iguales en peso de droga", Kunin y Finland (136).

Según Weinstein (242), la irregularidad en la absorción de las TC en el tracto gastrointestinal, ocasiona amplias variantes individuales en los niveles plasmáticos obtenidos.

Es llamativo el hecho de que por encima de cierta dosis, la proporción de tetraciclina absorbida disminuye, en tan-

to que aumenta correlativamente la pérdida por las heces, pudiendo esta cantidad no absorbida llegar al 50 por ciento en las grandes dosis.

Con respecto a las concentraciones séricas obtenidas, pueden dividirse estas drogas en dos grandes grupos en función del tiempo de permanencia de niveles plasmáticos útiles, que se han denominado vida media plasmática de las tetraciclinas:

- a) Tetraciclinas de vida media corta: son principalmente las tres clásicas: (TC, CTC y OTC). El pico máximo de su concentración se alcanza entre dos y cuatro horas con una persistencia de niveles útiles durante seis horas. Este término, que corresponde a la vida media, ha permitido dosificar estas drogas en cuatro tomas diarias, lo cual proporciona un nivel sanguíneo constante, cuya altura depende de la dosis.
- b) Tetraciclinas de vida media larga: son aquellas cuyo nivel útil excede las doce horas (DMCTC, FMTC, DOTC).

Al comparar los niveles séricos eficaces de las tetraciclinas, deben considerarse los efectos de su conjugación con las proteínas. La demetilclortetraciclina se fija a las proteínas plasmáticas en un 40 a 50%, mientras que la tetraciclina y la oxitetraciclina lo hace en un 20 a 25%. La clortetraciclina, si bien se une en un 60% a las seroproteínas lo hace en forma de unión más lábil, Kunin (136).

Como punto de especial interés para nuestro tema, debemos destacar que en los recién nacidos y prematuros, los anti-

bióticos se metabolizan muy poco, y su vida media, que depende de la velocidad de absorción, volumen de distribución y cantidad de excreción urinaria, es muy prolongada. Comparados con niños mayores y adultos, los recién nacidos tienen durante las dos primeras semanas, altas concentraciones séricas, lentas curvas de desaparición y excreción renal retardada, todo lo cual contribuye a prolongar las vidas medias.

Con respecto al volumen de distribución por peso, y la concentración máxima, son semejantes en recién nacidos, niños mayores y adultos. Por esta razón, las tetraciclinas deben administrarse durante las primeras semanas con intervalos no menores de doce horas y a pequeñas dosis, Plata Rueda (182).

Las tetraciclinas se distribuyen ampliamente en los líquidos y tejidos orgánicos, observándose las menores concentraciones en el líquido céfalo-raquídeo.

El tamaño molecular de estas drogas permite que atraviesen la barrera placentaria, pasando a la sangre fetal en concentraciones variables, Charles (53). La clortetraciclina fue encontrada en la sangre del cordón umbilical en una proporción de $1/14$ y la oxitetraciclina $1/4$ de la existente en la circulación materna, Wunstein (242).

Febles Alfonso (72) menciona niveles de oxitetraciclina correspondientes al 50% del suero materno.

Totterman y Saxon (229) afirman que así como hay variaciones en la concentración de las drogas en el suero materno, también pueden encontrarse diferentes proporciones entre la concentración de tetraciclinas en suero materno y del feto.

El paso al feto y posterior fijación de las tetracicl

nas en los tejidos duros, ha sido observado por múltiples autores, Douglas (69) Swallow (222) Frost (82) Genot y col. (83).

Klein y col. (129) fueron los primeros que observaron dientes pigmentados e incluso con anomalías estructurales en niños cuyas madres fueron medicadas con tetraciclinas durante el embarazo.

Todas las tetraciclinas, con excepción de la pirroli-dimetiltetraciclina, son removidas de la sangre por el hígado y eliminadas parcialmente por la bilis, donde la concentración quintuplica la plasmática. Estos fármacos son acumulados en las células retículoendoteliales del hígado, médula ósea y tejidos duros (huesos y dientes).

6.- Excreción.- La excreción de las tetraciclinas se hace principalmente a través de la orina; razón por la cual en el prematuro está estrechamente correlacionada con la progresiva maduración renal. Cuando existe alguna alteración renal, la mayoría de las tetraciclinas persisten en sangre por un período mucho más prolongado, salvo la OTC que no es afectada por este hecho. La eliminación de las tetraciclinas frente a una insuficiencia renal, es de orden creciente: 1) OTC, 2) TC, 3) DMCTC, 4) CTC. Basándose en este hecho, la dosis de OTC podrá ser igual a la administrada a un individuo normal, mientras que en las restantes las dosis deberán ser menores o directamente sustituidas.

Debido al hecho de que la excreción de las tetraciclinas es predominantemente hecha por filtración glomerular, los niveles séricos pueden elevarse excesivamente en pacientes deshidratados, Joice - Davis (120).

También se excretan cantidades importantes de droga

por la bilis, a partir de la cual son reabsorbidas parcialmente. La circulación enterohepática, al retrasar la excreción final, explica la prolongada permanencia de restos del antibiótico en el plasma.

En menor proporción son excretadas por saliva, semen, líquido prostático y leche. Aproximadamente el 90% de la droga es eliminado dentro de las 24 horas, Kelly - Buyske (124). La parte no eliminada probablemente queda incorporada a los tejidos duros (esqueleto y dientes).

Su concentración en la leche de madres que amamantan, equivale al 50% de la contenida en el plasma, Demers (58)Wunstein (242).

Morganti (162) para la doxiciclina menciona niveles equivalentes al 30 a 40% del nivel plasmático. Posner (186) encontró en la leche humana niveles equivalentes al 70% del valor sérico materno, Graf (89) después de inyecciones endovenosas de PMTC observó concentraciones lácteas equivalentes al doble del nivel sanguíneo materno.

Según Knowles (128) la distribución de las drogas del plasma en la leche está influenciada por: a) su solubilidad, b) su grado de ionización, c) mecanismos de transporte.

7.- Preparaciones y dosis.- Las tetraciclinas son administradas usualmente por vía oral. La dosificación está sujeta a muchas variantes; en términos generales se considera dosis terapéutica para adultos 250 a 750 mg cada seis horas, y para niños 40 mg/kg día para la OTC, 25 mg/kg/día para la tetraciclina y clortetraciclina, Drill (62).

En los prematuros y recién nacidos es más importante

tener en cuenta la edad que el peso para la selección de la dosis (mayor o menor grado de evolución de los mecanismos de distribución y excreción) Plata Rueda (182).

Puede ser administrada también por vía parenteral (intramuscular y endovenosa), siendo la dosis habitual de 10 a 20 mg por kg.

La vía parenteral es mas efectiva y produce niveles iniciales mas altos.

Frederizick (80) demostró que la PMTC administrada por esta vía da altos niveles a partir de la primera hora, siendo ésta mas evidente en los lactantes que en los niños mayores.

Por vía oral la máxima concentración sérica se produce a las dos horas y va disminuyendo gradualmente hasta quedar reducida a la mitad a las doce horas. Cuando se la administra cada seis horas, se produce un aumento gradual de la concentración sanguínea, Goth (86). Estudios realizados por Baum y col. (21) indican que la absorción intestinal de tetraciclinas en el prematuro y recién nacidos es pobre y para obtener niveles séricos adecuados, deberán darse dosis mayores que las comúnmente usadas en niños.

8.- Toxicidad.- Los principales fenómenos tóxicos de estas drogas, se derivan de la destrucción de la flora intestinal normal, que permiten superinfecciones por gérmenes altamente patógenos resistentes a estos antibióticos.

Por otra parte, la administración parenteral puede originar intenso dolor si se eligió la vía intramuscular; y tromboflebitis, si se usó la vía endovenosa, Goodman - Gilman (87).

Los trastornos hematológicos no son frecuentes, pero la toxicidad a nivel hepático se observa más con las nuevas tetraciclinas.

9.- Efectos colaterales.

- a) Fotosensibilización.- Varias tetraciclinas producen una susceptibilidad aumentada a los efectos de la luz solar Falk (76) Morris (62). Esta acción es reversible al suprimir la droga. Es especialmente notable con la DMCTC. Carey (citado por Goodman (87)) encontró 40 pacientes afectados entre 2.682 tratados, pero también hay referencias acerca de similares características de la OTC, Finland y Garrod (citados por Goodman (87)).
- b) Reacciones alérgicas.- La terapéutica con tetraciclinas puede desarrollar en ocasiones reacciones alérgicas que incluyen erupción cutánea, Goth (86).
- c) Depósito en huesos y dientes.- Todas las tetraciclinas, cualquiera sea la vía de administración y dosis empleada, se depositan en los huesos y dientes en los sitios de calcificación activa en el momento de la terapia. Esta acción se produce no solamente por administración directa del fármaco, sino también en forma indirecta a través de la placenta en el feto.
- d) Efecto sobre el crecimiento.- Una revisión de las comunicaciones que se refieren a este tema, nos da la evidencia de que los efectos son dispares y hasta antagónicos.

Al respecto dice Heilman (237)"en los últimos años se ha hecho costumbre incorporar tetraciclinas a varios alimentos animales porque produce una estimulación del creci-miento en ciertas especies, especialmente cerdos y pollos!" Las tetraciclinas o mejor dicho los residuos de su producción han sido ampliamente utilizados con este fin.

En los ruminantes no se ha observado una mejoría en la curva del crecimiento.

Experimentalmente Beverlander y col. 1959 (28), demostraron que las tetraciclinas producen inhibición y detención en el desarrollo del esqueleto de larvas de Sand Dollar. Posteriormente estos mismos autores en 1960 experimentaron con embriones de pollo, y comprobaron que dosis de 2,5 mg diarios produjeron marcada detención del desarrollo y disminución de tamaño.

En 1962 Beverlander y Cohlán (30) experimentando con ratas obtuvieron similares resultados.

Cohlán y col. (5) observaron en niños prematuros una inhibición del crecimiento durante la administración de tetraciclinas, con vuelta a la normalidad una vez suspendida la misma. Encontraron una inhibición en el crecimiento de los huesos largos equivalente al 40% del crecimiento normal.

- e) Efectos teratógenos.- Wilson en 1969 descubrió graves efectos teratógenos presuntamente provocados por la administración de TC durante la sexta semana del embarazo. Filippi y Mela (73) comunicaron deformidades teratológicas

cas en crías de lauchas que recibieron 5 mg de tetraciclina desde el quinto al vigésimo día de gestación y encontraron un 30% de sindactilia y un 33% de hipoplasia mandibular.

10.- Usos terapéuticos.- Este punto lo mencionamos solamente para puntualizar que las tetraciclinas son las drogas de elección para el tratamiento de un gran número de afecciones que componen la patología mas común de la primera infancia.

C A P I T U L O I I I

CICLO VITAL DE LOS DIENTES PRIMARIOS

CICLO VITAL DE LOS DIENTES PRIMARIOS

Para comprender mejor los aspectos que se estudiarán a continuación es fundamental, el conocimiento del ciclo evolutivo de los dientes primarios y de las anomalías que pueden originarse durante el mismo.

Los dientes derivan de células altamente especializadas de origen ectodérmico y mesodérmico. De las primeras depende la formación del esmalte y la determinación de la forma del diente, y las segundas llamadas también mesenquimáticas, dan origen a la dentina, cemento, tejido pulpar, membrana periodontal y hueso alveolar.

Cada diente primario, para alcanzar su madurez morfológica y funcional, evoluciona a través de un ciclo vital característico y bien definido que comprende cinco etapas, durante las cuales se producen modificaciones histológicas y bioquímicas, que tienen lugar progresiva y simultáneamente, Massler - Schour(151) Brauer (40).

Estas etapas evolutivas son:

- 1) crecimiento
- 2) calcificación
- 3) erupción
- 4) atricción
- 5) exfoliación

1.- Crecimiento.- La etapa de crecimiento se inicia alrededor de la sexta semana de vida embrionaria con la formación del germen

dentario.

Esta etapa que puede considerarse como fundamental en la evolución de todo diente, ha sido subdividida para su mejor estudio en cinco fases:

- a) iniciación
- b) proliferación
- c) histodiferenciación
- d) morfodiferenciación
- e) aposición

a) **Iniciación:** Se produce cuando en diez puntos del epitelio de cada maxilar embrionario, ciertas células de la capa basal, comienzan a proliferar a una velocidad más rápida que las adyacentes, y así como el óvulo fertilizado contiene el crecimiento potencial completo del individuo, estas células contienen el crecimiento potencial completo del diente.

b) **Proliferación:** Consecutivamente estas células se van multiplicando mediante división celular, aumentando de número en progresión geométrica, y forman el órgano del esmalte. Este órgano del esmalte en proliferación, actúa como organizador del tejido conjuntivo subyacente, que a su vez prolifera y se condensa formando la papila dental. Mientras tanto, el tejido conjuntivo que rodea al órgano del esmalte se condensa y forma el saco dental.

c) **Histodiferenciación:** Durante la tercera fase del crecimiento, tiene lugar la diferenciación celular. Las células formativas del germen dentario, elaboradas en el estadio anterior, a través de cambios histológicos y químicos definidos adquieren la



capacidad de producir esmalte, dentina y cemento, transformándose en ameloblastos y cementoblastos respectivamente.

d) Morfodiferenciación: Posteriormente a la diferenciación celular, queda definido el patrón morfológico de la corona, mediante la disposición característica de las células formativas, bosquejando la forma y tamaño de cada diente.

e) Aposición: El crecimiento apositivo es el resultado de la elaboración de una secreción extracelular, que en forma de matriz, es depositada en capas sucesivas a lo largo del futuro límite amelodentinario y dentinocementario, por las células formativas.

Dentro de esta etapa, deben considerarse dos procesos formativos que se realizan en forma sincronizada y están estrechamente relacionados, pero que tienen características propias: la dentinogénesis y la amelogénesis.

Según Schour - Massler (200), la matriz de dentina, a diferencia de la del esmalte, no se deposita en unidades globulares, sino en un estado fluido bastante viscoso que pronto se calcifica. Las sucesivas capas incrementales no son tan notablemente demarcadas como en el esmalte. El depósito comienza en centros de crecimiento definidos ubicados en el límite amelodentinario y que conforman a los lóbulos de los dientes anteriores y las cúspides de los molares; prosiguiendo su formación apicalmente y de fuera hacia dentro. Las capas incrementales de matriz dentinaria se depositan en forma de conos, situados uno debajo y por dentro del otro. "El depósito se produce diariamente, a un

ritmo determinado de 4 micras de espesor" Schour - Massler (200)
Schour - Poncher (203).

Este depósito en capas se hace evidente a través de las líneas incrementales de Owen.

La amelogénesis, acerca de cuyo mecanismo exacto aún no hay coincidencia entre los diversos autores, se realizaría según Schour y Massler (200) mediante el depósito de gránulos de pre-esmalte elaborado por los ameloblastos. Estos calcoferitos, que crecen por fusión, a medida que prosiguen hacia el extremo proximal del ameloblasto, son segregados diariamente en forma de glóbulos de aproximadamente 4 micras de diámetro que se depositan uno sobre otro hasta producir un prisma de esmalte. Se mantienen unidos por la sustancia interprismática, pero su fusión no es completa ya que queda visible en forma de estrías transversales, estrías de Retzius.

"Las capas incrementales de matriz de esmalte se yuxtaponen diariamente sobre cada centro de crecimiento. El lapso de vida funcional de los ameloblastos limita la longitud particular de cada prisma de esmalte determinando así el espesor del mismo; es más prolongado en la punta de las cúspides y más corto en la parte cervical de la corona". Por lo tanto, una vez establecida la altura total de la cúspide, las capas subsiguientes de matriz se depositan solamente a los lados en forma de conos truncados concéntricos (Fig.1). La matriz de esmalte es de consistencia cartilaginosa y contiene solo 25 a 30% de sales minerales, Bhaskar (35).

"La amelogénesis y dentinogénesis siguen una secuencia regular de incisivos a molares y comienzan respectivamente

desde el cuarto y sexto mes de vida intrauterina, prosiguiendo en forma rítmica el tiempo requerido para completar cada corona. Este tiempo está condicionado por la longitud de la corona y va ría entre 7 y 14 meses", Schour y Massler (200) Kraus (130). Una vez concluida la formación de la corona, prosigue la dentinogénesis simultáneamente con la cementogénesis hasta completar las raíces.

2.- Calcificación.- Durante este segundo período del ciclo de evolución dentaria se produce la precipitación de sales inorgánicas de calcio dentro de la matriz depositada durante la etapa precedente.

Para el esmalte se considera a este período como la segunda etapa de la amelogénesis llamándolo "estadio de maduración de la matriz de esmalte", Helmers - Finn (108).

Este proceso se inicia en las puntas de las cúspides o bordes incisales, continuando progresivamente hacia la región cervical; durante el mismo, el contenido mineral se va incrementando hasta llegar al 96% de su peso total. Durante el proceso de maduración la zona de mayor calcificación se encuentra siempre en las cúspides y va disminuyendo progresivamente hacia cer vical; en consecuencia un diente al erupcionar puede tener completamente calcificada la zona oclusal y aún en vías de calcifica ción la cervical.

La calcificación de la dentina se produce mediante el depósito de glóbulos, que aumentan su volumen por depósitos con cén tr icos de sales inorgánicas, en la matriz colágena y posteriormente estos glóbulos se fusionan dando al tejido un aspecto

homogéneo, Barbant (18). Tanto en dentina como en esmalte la calcificación no sigue los depósitos incrementales, sino que se produce progresiva y paralelamente desde las cúspides hacia la zona cervical o apical en capas perpendiculares al eje mayor de cada elemento dentario. Esto se demuestra gráficamente en el diagrama tomado de Orban (171)(Fig.1).

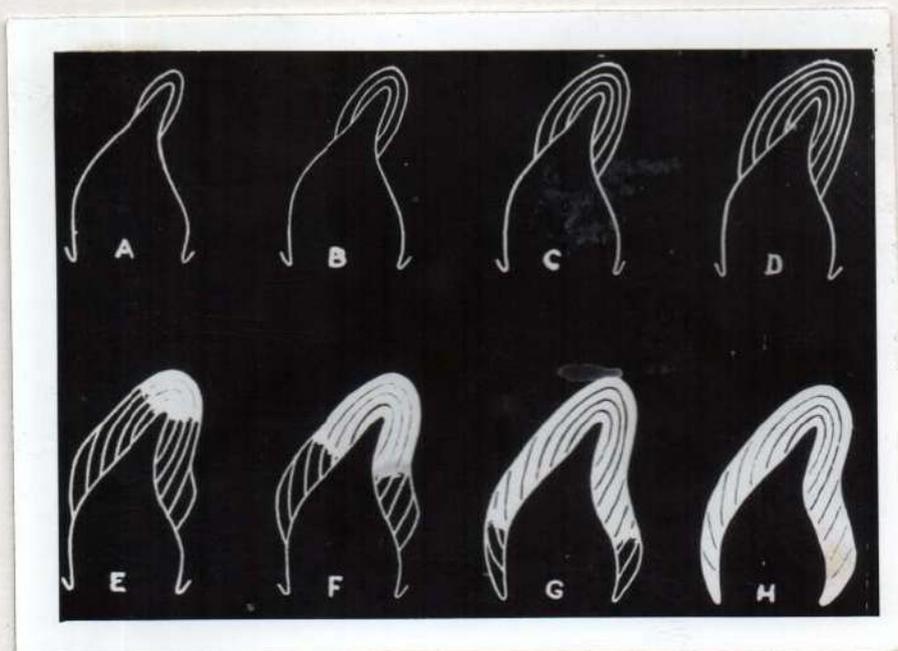


Fig.1.- Esquema de la aposición en capas y posterior maduración del esmalte.

La calcificación está estrechamente relacionada a la edad según lo demuestran las tablas de cronología de calcificación de Kronfeld y Logan (134) Kraus (131).

Los incisivos centrales superiores comienzan su amelo_génesis y dentinogénesis en el cuarto mes de vida intrauterina. Los incisivos inferiores y laterales la inician a los cuatro me

ses y medio; a los cinco meses la calcificación abarca $1/4$ incisal; a los siete meses los $2/4$; y a los nueve meses $3/4$ de su corona, la cual completa su formación a los cuarenta y cinco días de vida extrauterina.

Los caninos y primeros molares comienzan su calcificación a los cinco meses de vida fetal, a los siete meses tienen formadas las cúspides y en el feto a término $1/3$ de su corona. Esta se completa en los caninos a los tres meses de vida y en los molares a los seis.

Finalmente, los segundos molares primarios comienzan su calcificación en el feto de seis meses; tienen sus cúspides formadas, pero sin unir en la época del nacimiento, y completan su corona entre los diez y once meses de vida, Brauer (40).

El esquema de Via y Churchill (235) (Fig.2) que muestra gráficamente las zonas dentarias que serán afectadas, según la edad, nos servirá de guía para ubicar el problema etiológico de las alteraciones; pero, al igual que todos sus similares, está supeditado a las variantes inherentes a todo organismo vivo Finn (75) Kraus (130).

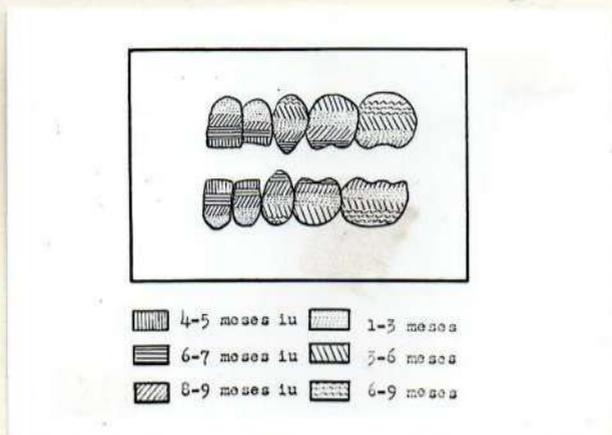


Fig. 2.- El presente esquema muestra gráficamente las zonas dentarias susceptibles de ser afectadas, según la edad en que se produzca la alteración. Tomada de Via-Churchill (235).

Las subsiguientes etapas de erupción, atricción y exfoliación, no serán consideradas en detalle, por no presentar relación con este trabajo.

Cada una de las etapas que configuran el ciclo vital de los dientes primarios, son susceptibles de sufrir alteraciones debidas a factores sistémicos o hereditarios, que se manifestarán por anomalías numéricas, morfológicas o estructurales.

En la etapa de crecimiento; las alteraciones en los estadios de iniciación o de proliferación darán lugar a hiperodoncia o anodoncia, Brauer (40).

Durante la histodiferenciación, los trastornos que inciden sobre la normal diferenciación de odontoblastos y ameloblastos, darán como resultado anomalías estructurales de dentina y esmalte (amelogénesis o dentinogénesis imperfecta); el esmalte podrá estar parcial o totalmente ausente y la dentina presentará anomalías en el número y posición de los conductillos y también en su estructura; mientras que las anomalías de forma y tamaño pueden originarse durante la morfodiferenciación.

Especialmente interesantes son para nuestro objetivo las anomalías originadas en la fase de aposición, durante la cual todo trastorno que afecte a los ameloblastos llevará a una detención parcial o total del depósito de matriz de esmalte, originando defectos hipoplásicos; y en la subsiguiente etapa de calcificación, que es muy susceptible a todo cambio metabólico que incidirá sobre el ritmo y grado de calcificación de la zona que coincide con la alteración del mismo.

Se originarán en esta forma líneas de menor calcificación, sólo evidenciables mediante el estudio microscópico; o zo-

nas más o menos extensas de hipocalcificación en el esmalte, o dentina interglobular o con marcadas líneas incrementales, Massen y col. (151).

En resumen, podemos decir, que el diente durante sus etapas formativas podrá ser afectado en mayor o menor grado por las vicisitudes sistemáticas del niño, y que éstas quedarán registradas en los tejidos duros del mismo durante todo su ciclo vital.

Etapas especialmente susceptibles, son la aposición y calcificación, cuya relación con la edad, nos permitirá ubicar la época de acción de un agente patógeno, con posterioridad a su desaparición.

C A P I T U L O I V

CONSIDERACIONES SOBRE EL TEMA

CONSIDERACIONES SOBRE EL TEMA

Como en el transcurso de este trabajo se evaluarán anomalías de color y estructura de los tejidos duros del diente, relacionadas con la administración de tetraciclinas, se ha creído necesario hacer previamente una breve reseña de los factores que hasta el presente fueron sindicados como causantes de este tipo de anomalías y que por su semejanza pudieran prestarse a confusión.

Pigmentación

Considerando solamente los factores causales de las alteraciones de color de origen endógeno no tetraciclínico, que pueden afectar a los dientes primarios pueden mencionarse los siguientes:

- a) Eritroblastosis fetal; en que los dientes presentan una coloración verde parduzca localizada generalmente en el tercio gingival de las coronas de los dientes anteriores. Se presenta con una frecuencia de un caso cada dos mil niños. Hals - Grahnén (97), Townes (230) Portler (188).
- b) Ictericia neo natorum, que puede originar franjas de mayor o menor amplitud, de color verde grisáceo, ubicadas en el tercio gingival de los incisivos, generalmente coincidiendo con la línea neo natal (Hals - Grahnén (97) Marshland (148)).
- c) Dentinogénesis imperfecta hereditaria o dentina opalescente hereditaria; en la cual los dientes presentan un color azul grisáceo opalescente, Finn (75). En

esta anomalía, cuya frecuencia según estadísticas realizadas por Shaw (209), es de 1 por cada ocho mil niños, existen además alteraciones morfoestructurales. Su característica clínica principal, además del color, es la rápida abrasión. Se ha encontrado esta lesión como acompañante casi constante de la osteogenesis imperfecta. Isshiki (116), Hurses - Witkop (114).

d) Amelogénesis imperfecta hereditaria o dientes ^{pardos} marrones hereditarios, en la cual, como su nombre lo indica, los dientes presentan una coloración marrón; también en este caso se encuentran asociadas alteraciones estructurales, Witkop (252) Weyers (244).

e) La amelogénesis imperfecta no hereditaria presenta alteraciones de coloración, tanto en su tipo hipoplásico, en el cual todas las superficies afectadas presentan un color marrón claro, ambarino, mientras el resto del diente permanece de color normal; como en el tipo de hipocalcificación, en el cual las superficies afectadas, serán en un principio, de color blanco cretáceo, pudiendo posteriormente oscurecerse hasta llegar al gris oscuro, por la penetración de pigmentos bacterianos o sustancias cromógenas de los alimentos. Afecta en general a grupos de dientes, los cuales se caracterizan por su superficie sin brillo y precoz atricción. Finn (76) ^{Brabant} Bar-kant (18) Metzel (156).

- Lipoplasmia*
- f) La hiplasia debida a prematurez, presenta también una pigmentación ambarina, asociada al defecto estructural.
 - g) En la porfiria pueden encontrarse dientes rojizos "eritrodontia" Townes (230) Elfenbaum (67).
 - h) Recientemente Duckworth y Swallow (63) comunicaron el hallazgo de una pigmentación amarilla debida a ingestión de nitrofurantoina; que no presentó fluorescencia al ser expuesta a luz ultravioleta. Mientras que James, Profit (117) mencionaron coloración negra por incorporación de iones férricos.

Pigmentación por tetraciclinas

Tiene la característica de presentar tres matices básicos, todos dentro de la gama del pardo; a) amarillo parduzco; b) pardo; c) gris parduzco, que están parcialmente condicionados por el tipo de tetraciclina empleado.

La coloración afecta siempre, en mayor o menor grado a todos los dientes; abarcando en cada uno porciones bien definidas y simétricas; que coinciden cronológicamente con la época de administración del fármaco.

La característica fluorescencia que presentan las tetraciclinas cuando son expuestas a la luz ultravioleta, permite investigar el origen de la pigmentación sin lugar a dudas, ya que no se la encuentra en ninguno de los casos mencionados anteriormente.

Hipoplasia de esmalte

El segundo t3pico investigado, es la hipoplasia de esmalte.

Etimol3gicamente, Hipoplasia significa insuficiencia de un 3rgano o tejido para alcanzar el desarrollo completo, Alca yaga-Olazabal (3). Esta anomalía en relación a los dientes, ha sido designada como "erosión", "atrofia de esmalte", "distrofia", "displasia de esmalte", siendo la denominación actualmente más aceptada la de hipoplasia de esmalte, sugerida por Zsigmondi en 1893(Sarnat - Schour 198).

En la actualidad, la acepción de este término se aplica a una anomalía predominantemente cuantitativa (Weimann y col. 241), aún cuando puede ser además cualitativa (Hals 68)(Vohling Epstein 111) (Vahl - Riedel 233). Este defecto caracterizado clínicamente por irregularidades en la superficie del esmalte, puede ser tan leve que solo el examen microscópico puede evidenciarlo, o tan grave que altera totalmente la morfología de la corona dentaria.

Según Sarnat y Schour (198) una de las primeras referencias sobre defectos de esmalte, data de Bunon (1747) quien escribió que "la erosión de dientes se debe a raquitismo, sarampión o escorbuto. Más tarde Hutchinson (1858) (70) asoció este tipo de alteraciones con la sífilis; Gottlieb con raquitismo y Parrot consideró que la combinación de sífilis y raquitismo con figuraban el principal factor etiológico. También tetania, toxemia y avitaminosis A, fueron sindicados como posibles factores causales. Estudios posteriores cimentaron la etiología sobre bases más amplias, sugiriendo que cualquier alteración suficiente-

mente grave que afecte al organismo se vería reflejada en los dientes.

Las enfermedades exantemáticas que frecuentemente han sido consideradas como capaces de originar hipoplasia, fueron descartadas como causantes directas después del minucioso estudio realizado por Sarnat y Schour (197), quienes consideraron que estas enfermedades pueden generar solo leves alteraciones al afectar temporalmente la normal actividad de los ameloblastos.

Via y Churchill (235) han tratado de agrupar los posibles factores etiológicos, encasillándolos en tres categorías: a) factores locales, b) hereditarios y c) generales; siendo estos dos últimos los que interesan a este trabajo.

La incidencia promedio de hipoplasia de esmalte en niños normales ha sido estimada por estos autores, entre 0,7% a 10%; Sarnat - Schour (197) establecieron un 9%, Axrup (16) 0.4%, Grahne - Larson (90) 2%.

Como alteración de origen hereditario deberá considerarse la amelogenesis imperfecta hereditaria, comprendida en la cual se considerarán dos anomalías con características propias (Finn) 75 (Weinmann) 241, la hipoplasia y la hipocalcificación.

La hipoplasia adamantina hereditaria, en que la estructura del esmalte es normal, pero deficiente en cantidad. Según Weinmann (241) es un defecto netamente cuantitativo, pues no hay alteración en la micro dureza; es decir que la deficiente capa de matriz de esmalte depositada, está normalmente calcificada. Clínicamente las coronas son de color ambarino o marrón claro, lisas, brillantes y duras. Debido al poco espesor de esmalte, las

coronas presentan un tamaño disminuido.

Esta alteración genética se origina en la etapa de aposición por una defectuosa producción de matriz.

La hipocalcificación adamantina hereditaria, es el segundo tipo de amelogénesis imperfecta; en la cual el depósito de matriz de esmalte es normal, pero está hipocalcificada. El espesor de esmalte será normal, pero su dureza estará disminuida, siendo su apariencia cretácea. Tiene su origen en una interrupción de la calcificación en la etapa de maduración. Al erupcionar el diente, las zonas hipocalcificadas aparecen blancas, pero como absorben fácilmente los pigmentos, se van obscureciendo progresivamente hasta llegar a un pardo oscuro (Bergman y col. 25) (Toller 228).

Según Weimann y col. (241) ambos tipos de amelogénesis imperfecta son caracteres hereditarios dominantes. Pueden aparecer en una o ambas denticiones.

Entre los factores generales capaces de originar hipoplasias, deberán mencionarse: Parálisis cerebral (Selman, 208) en que los dientes erupcionan con extensos defectos hipoplásicos, sufren una rápida atricción, especialmente en los atetósicos, debido al bruxismo; pudiendo pigmentarse en estas zonas (Via - Churchill, 235). Se encontró también hipoplasias en niños con alergia congénita, según estudios realizados por Rattner (191) quien encontró este defecto en 26 de 45 niños afectados, coincidiendo la localización del mismo con la iniciación de las reacciones alérgicas. También la ictericia nuclear (Ker-nikterus) puede estar acompañada por una alta incidencia de hipoplasia, según fue demostrado entre otros por Mashland y col. (149).

Stein (216) fue el primero en llamar la atención sobre la marcada incidencia de hipoplasia notada al erupcionar los dientes primarios en niños nacidos prematuramente habiendo encontrado en 28 casos, 13 con hipoplasia localizada en el tercio incisal, mientras que en 300 niños nacidos a término, encontró solo 1 caso. Este hecho fue confirmado por estudios posteriores de Grahne y Larson (90), quienes en 68 prematuros encontraron un 21% de hipoplasias simétricas, mientras los controles presentaron solo el 2%. Estos autores encontraron que los dientes mas afectados fueron siempre los anteriores, disminuyendo progresivamente hacia distal, en forma tal que los segundos molares muy pocas veces presentaron dicha alteración; también observaron una mayor frecuencia en los superiores, siendo la proporción de 58 a 18 con respecto a los inferiores. Estos autores sugirieron que las hipoplasias podrían deberse a la hipocalcemia, que según Von Sydow (236) es característica en los primeros días de vida de los prematuros, ya que presentan niveles sanguíneos mas bajos que los nacidos a término.

Confirmaron la mayor frecuencia de hipoplasia en prematuros, las investigaciones de Sarnat y Schour (198); Via y Churchill (235); Kreshover y col. (132); Vahl - Riedel (233); Schubel (204); Kronfeld - Schour (133). Weyers (244) y posteriormente Harnd y Weyes (106) mencionaron alteraciones de los caninos primarios a la que llamaron "Signum Canini" como característica de trastornos peri natales o prematurez.

Esta mayor incidencia de hipoplasias en prematuros dio lugar posteriormente a una serie de polémicas cuando comenzaron las comunicaciones acerca de un incremento de las mismas

observadas en niños que habían recibido tetraciclinas. Debido a su amplio espectro, este fármaco fue empleado como medicación profiláctica de elección en los prematuros, por lo cual pudo observarse con posterioridad una llamativa pigmentación dentaria y un incremento de hipoplasia, con respecto a las cuales se planteó el interrogante acerca de su posible origen tetraciclínico.

Con respecto a las hipoplasias de esmalte en dientes primarios que no pueden incluirse en este grupo, existe aún mucha disparidad de criterio entre los diversos autores que se ocuparon del problema. Hay muy pocos datos referentes a influencias prenatales sobre el desarrollo dentario del feto.

Sarnat y Shour (197) en 60 niños con hipoplasia, no encontraron afectada la zona de esmalte de formación prenatal.

Masler, 1941 (150) demostró histológicamente que los tejidos dentarios prenatales están generalmente bien formados y calcificados y que solo son alterados cuando hay graves anomalías durante el embarazo; encontró al igual que Show y Rush-ton (201) que el nacimiento, o sea los cambios ocasionados por el paso de la vida intra-uterina a la extra-uterina, pueden ser detectados histológicamente en los dientes temporarios mediante la formación de una línea de crecimiento detenido que se ha denominado "anillo neo-natal". Cualquier anomalía ocurrida en esta época acentúa y magnifica este anillo neo-natal.

Shelton y Bibby (210) en cortes histológicos de 34 dientes primarios, encontraron 5 casos de hipoplasia de presumible origen intra-uterino.

Stein (216) a pesar de que considera rara la hipoplasia en dientes primarios, comunica 8 casos entre 16 cuyo origen es probablemente prenatal, ya que abarca el tercio incisal de las coronas.

Kreshove y Belsheda (132) estudiando el material dentario obtenido de necropsias de 35 neo-natos encontraron 27 con hipoplasia, las cuales de acuerdo a su origen cronológico, fueron 7 prenatales, 15 neo-natales y 3 post-natales.

Trabajos anteriores de Wolfe y col. (245) llamaron la atención sobre el significado de influencias maternas sobre el desarrollo prenatal de los dientes, mencionando además de incompatibilidad Rh y alteraciones metabólicas generales, intoxicaciones graves, rubeola y diabetes.

Al respecto Evans (71) informó acerca de erupción retardada e hipoplasia de esmalte en niños cuyas madres padecieron rubeola durante la gestación. Grahn - Eklund (91) encontraron una incidencia del 28% de hipoplasia en hijos no prematuros de madres diabéticas, también confirmado por Pederson (178).

Experimentalmente se ha comprobado que los estados nutricios carenciales como la avitaminosis A, mostraron cierta influencia sobre la amelogénesis (Boyle, 39), (Barkant, 18).

En la actualidad se están realizando numerosas investigaciones tendientes a discriminar los posibles efectos adversos que pueden ejercer ciertos fármacos sobre el feto humano (Lenz 142) y consecuentemente también sobre los gérmenes dentarios, tal como ocurrió en las embriopatías talidomídicas (Axrup, 16).

Todos estos hechos confirman la posibilidad de que alteraciones prenatales pueden influir sobre el normal desarrollo de

los dientes del feto; desvirtuando el concepto de que los tejidos dentarios formados en época prenatal, estaban siempre mejor calcificados que los post-natales (Miller, 161), (Masler, 150).

En resumen, puede decirse que hay varios factores que pueden producir pigmentación endógena de los dientes primarios, pero que su frecuencia no es muy grande.

En cuanto a la hipoplasia de esmalte puede deberse a factores etiológicos pre y post-natales.

CAPITULO V

CASUISTICA CLINICA

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 1.728 niños de ambos sexos, de tres a seis años de edad y pertenecientes a distintos estratos sociales.

Fueron observados en tres jardines de infantes, servicios asistenciales de la Cátedra de Odontopediatría, Centro de Investigación del Crecimiento y Desarrollo del Niño, y consultas privadas.

Los exámenes bucales se hicieron con luz natural, empleando espejo y explorador. Todos fueron realizados personalmente por la autora para evitar posibles variaciones, inherentes a disparidad de criterios, en la evaluación de los hallazgos.

Los datos consignados en todos los casos fueron:

- a) Identificación
- b) Edad (del último cumpleaños)
- c) Color de los dientes
- d) Presencia de hipoplasia
- e) Caries

En la evaluación del color, se adoptó el criterio de considerar pigmentación positiva, cualquier alteración endógena del color blanco azulado, propio de los dientes primarios, que abarcara ocho o más elementos dentarios.

Para la odontopigmentación por tetraciclinas se consideró tres grados de intensidad:

El leve: que abarca todos los matices del amarillo

El moderado: que agrupa los tonos pardos

El grave: donde predominan los grises

Se tomó como índice el color presentado por los ocho

incisivos.

La extensión de la zona pigmentada y ubicación de la misma, fue consignada de acuerdo al tercio de corona afectado.

Para las hipoplasias se adoptó el siguiente criterio:

- a) Se consideró hipoplasia toda alteración cuantitativa en el espesor del esmalte que presentara fondo duro a la exploración; que no se debiera a caries, abrasión o fractura.
- b) Se consideró positivo todo caso de hipoplasia que en forma simétrica y bien definida abarcara más de dos elementos dentarios.

Las caries fueron consideradas positivas prescindiendo de su extensión y consignadas por elemento afectado.

En la mayoría de los casos se completaron estos datos con una breve historia clínica referente a tres puntos:

- a) Antecedentes familiares de color y estructura dentaria anormal.
- b) Enfermedades maternas y fármacos empleados durante el último trimestre de embarazo.
- c) Prematurez, alteraciones sistémicas y drogas administradas en la época neo-natal y primeros meses de vida.

De un gran número de casos se tomaron fotografías en colores y en grupos seleccionados al azar, se hizo comprobación de fluorescencia con luz ultravioleta.

Como complemento se realizó el estudio macro y microscópico con luz común y ultravioleta de 170 dientes pertenecientes al mismo grupo de niños.

RESULTADOS

Los exámenes clínicos bucales de 1.728 niños de 3 a 6 años, evidenciaron los siguientes hechos:

Se encontraron alteraciones en el color dentario, con las características de la odontopigmentación por tetraciclinas en 538 casos, (31,01%), habiendo podido comprobarse la administración de estos fármacos en épocas coincidentes de odontogénesis en 431 casos o sea en el 80,11% de los mismos.

La incidencia de pigmentación a los 3, 4, 5 y 6 años, se expresa en Cuadro A.

La distribución de la pigmentación entre los tres grados considerados, fue la siguiente: leve 251 casos, 46,65%; moderada 148 casos, 27,51%, y grave 139 casos, 25,83%.

El predominio de cada uno de los cuales a las edades consideradas se expresa en Cuadro B.

La pigmentación tuvo localización predominante en el tercio gingival de los incisivos y tercio medio y oclusal de los molares.

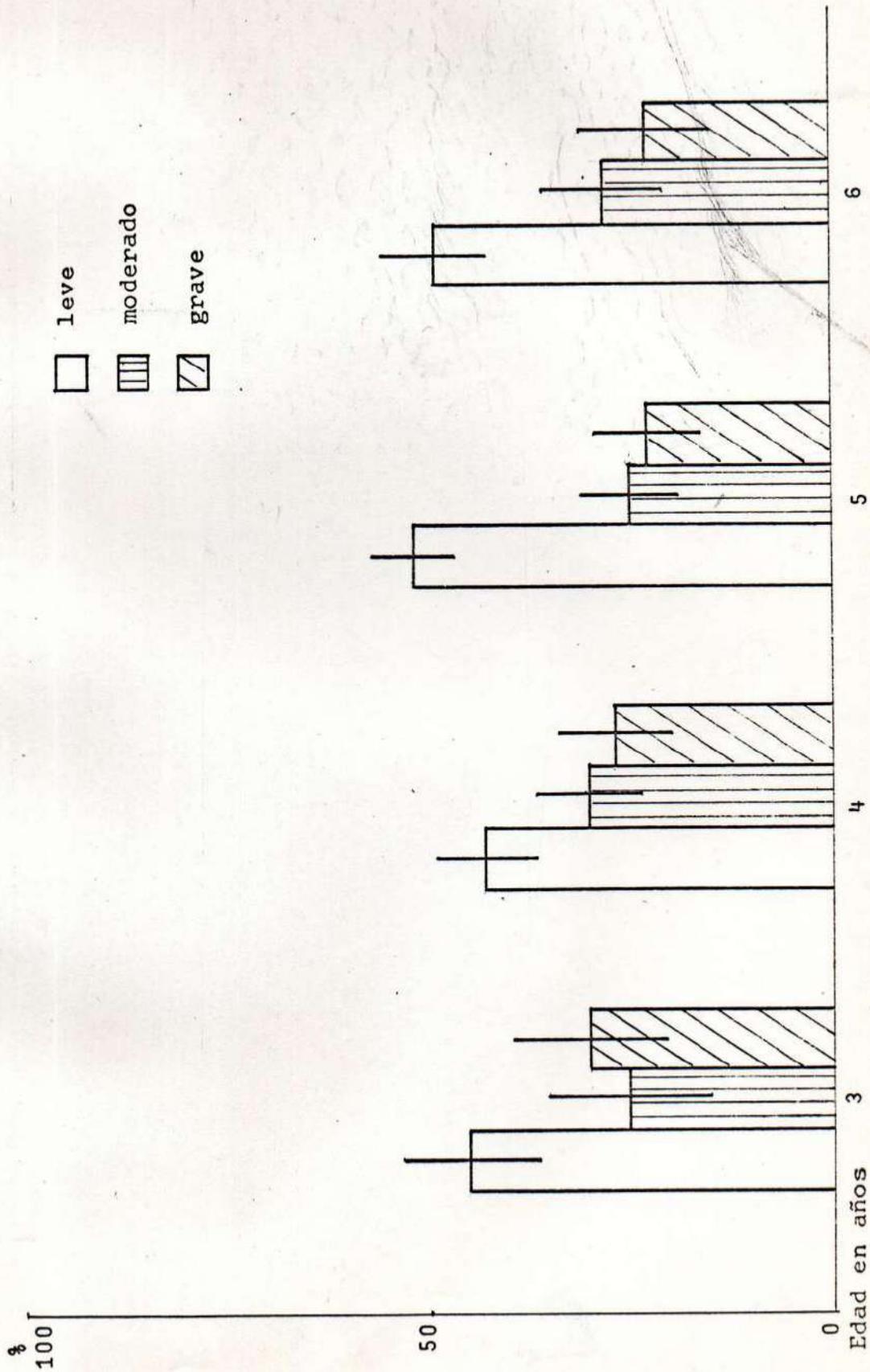
En un cierto número de casos se observó en los dientes anteriores mayor pigmentación en las caras palatinas o linguales, que en las vestibulares y proximales.

La intensidad de la pigmentación fue siempre mayor en los dientes del sector anterior y decreciente hacia los molares en los cuales, salvo raras excepciones, no pudo observarse matices muy oscuros. En los niños pequeños, a menudo presentaron un color amarillo brillante.

En un cierto número de casos, todos ellos correspondie-

C U A D R O A

Distribución de los grados de pigmentación por edades en valores porcentuales.



5 años diferencia significativa entre leve y grave con p 0,001 y entre moderada y grave con p 0,001
 6 años diferencia significativa entre leve y grave con p 0,05

C U A D R O B

Distribución de los grados de pigmentación por edades, en cifras absolutas

Edad en años	Pigmentación		
	Leve	Moderada	Grave
3	34	20	23
4	66	46	43
5	97	48	45
6	54	34	28
Total de casos	251	148	139

En todas las edades predominó el grado leve, y en orden decreciente el moderado y grave.-

tes a pigmentación leve, pudo observarse un llamativo incremento en la intensidad del color, que llegaba hasta el pardo, en las caras palatinas y linguales de los incisivos.

Se encontró hipoplasia en 23,79% (129 casos) en los dientes pigmentados, y 2,44% (29 casos) en los no pigmentados.

Cuadro C.

La incidencia de hipoplasia, de acuerdo al grado de pigmentación, fue la siguiente: en pigmentación leve 13,14% (33 casos); en moderada 31,75% (47 casos), y en grave 35,25% (49 casos) Cuadro D.

En todos los casos la hipoplasia abarcó zonas simétricas, directamente relacionadas a la cronología de la amelogénesis. No se encontró en ningún caso defectos hipoplásicos en forma de erosiones o puntos aislados; ni casos evidentes de hipocalcificación.

Las superficies hipoplásicas en todos los casos fueron de consistencia dura y vítrea a la exploración; y estaban localizadas predominantemente en las superficies oclusales de molares, cúspides de caninos, y en menor grado, en gingival de incisivos centrales superiores.

Con respecto a la prevalencia de caries, se encontró en los dientes pigmentados, 420 con caries, o sea 78,06% y 118 sin caries, lo que equivale al 27,93%, mientras que en los no pigmentados se encontró 87,48% (1.047 casos) con caries y 12,01% (193 casos) sin caries. Cuadros E y F.

Los datos obtenidos de las historias clínicas demostraron que 6 de los niños que presentaron hipoplasia generalizada, fueron prematuros, correspondiendo 5 al grupo de pigmentados y 1

C U A D R O C

Prevalencia de hipoplasia en dientes normales y pigmentados.

	Nº de casos	Hipoplasia	
		Nº de casos	%
Normales	1190	29	2,44
Pigmentados	538	129	23,79
Total	1728	158	9,14

Se observa un significativo incremento de hipoplasias en los dientes pigmentados con $p < 0,001$.

C U A D R O D

Incidencia de hipoplasia con respecto al grado de pigmentación

Pigmentación		Hipoplasia		
Grado	Nº de casos	Nº de casos	Porcentaje	E.S.P.
Leve	251	33	13,14	$\pm 6,07$
Moderado	148	47	31,75	$\pm 6,86$
Grave	139	49	35,25	$\pm 6,88$

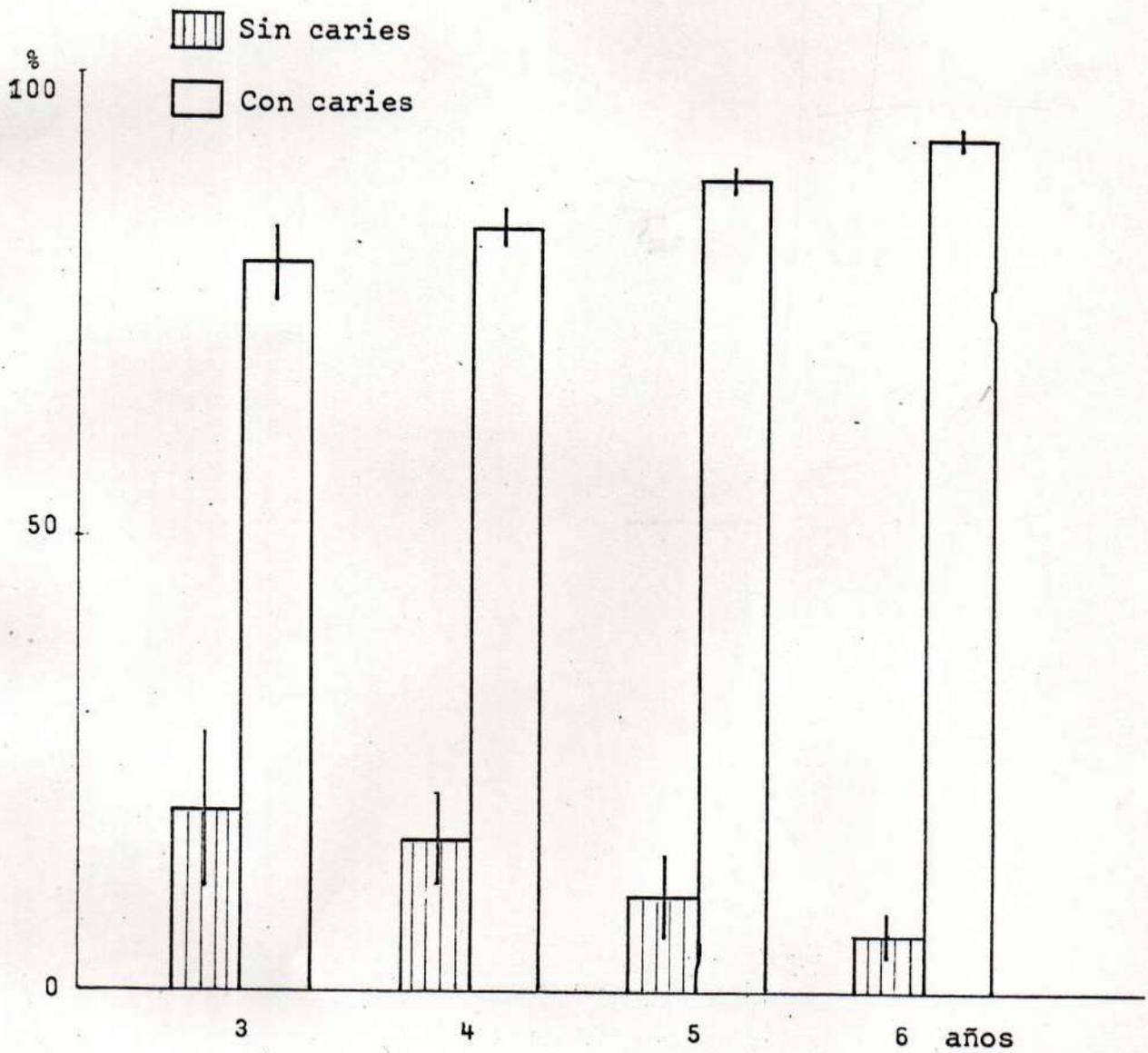
Grado de significación entre

Leve y moderada $p < 0,05$

Leve y grave $p < 0,02$

C U A D R O E

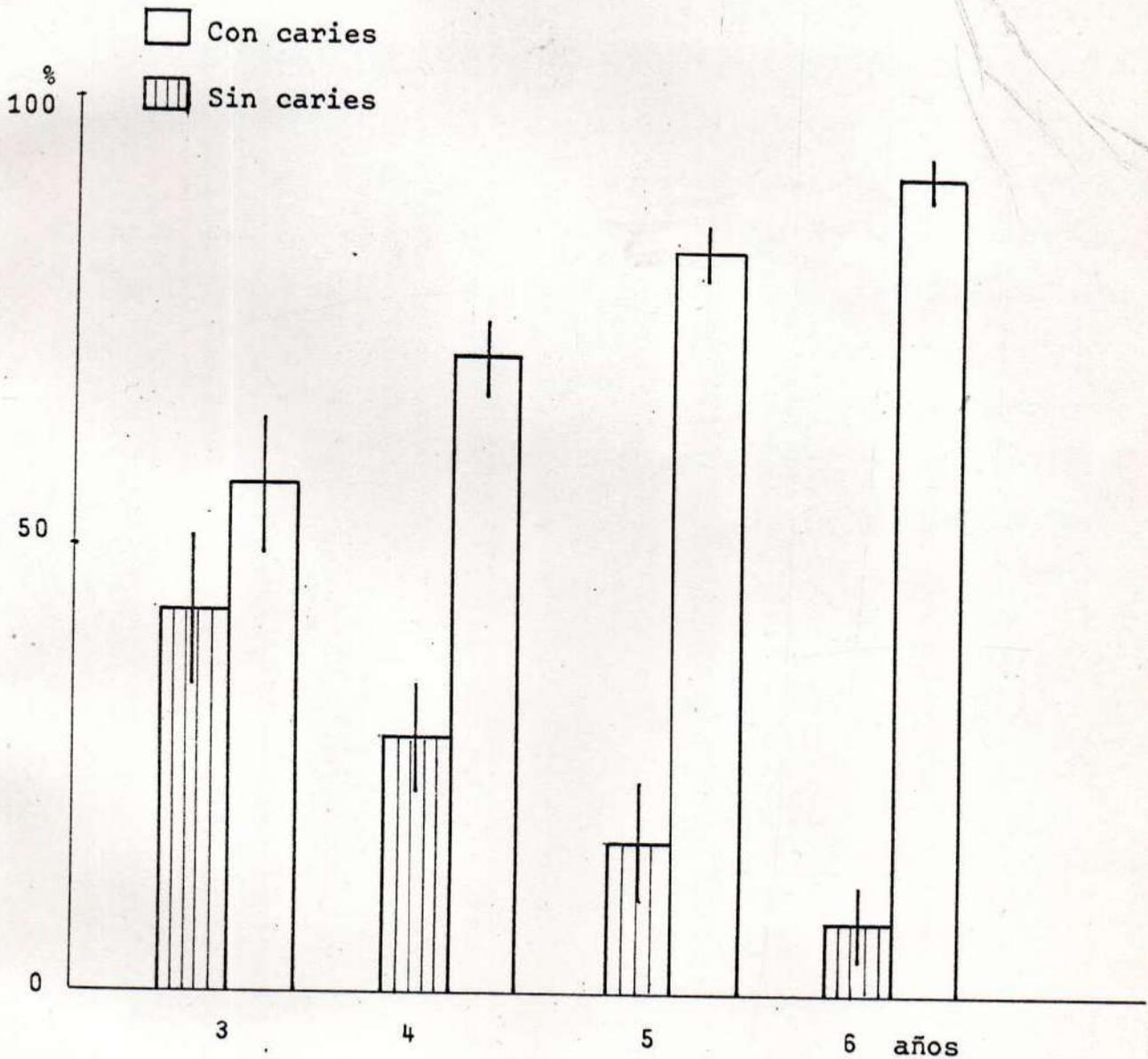
Prevalencia de caries por edades en dientes sin pigmentación.



La incidencia de caries en dientes sin pigmentación no es estadísticamente significativa.

C U A D R O F

Prevalencia de caries por edad en dientes pigmentados.



Se observa mayor porcentaje de casos sin caries a los 3 años, con diferencias significativas con 5 años con $p = 0,025$ y con 6 años con $p = 0,02$ y menor porcentaje de casos con caries a los 3 años con diferencias significativas con 5 años con $p = 0,005$ y con 6 años con $p = 0,001$.

al de no pigmentados.

Se encontraron 8 casos de pigmentación, de los cuales, 4 presentaron también hipoplasia, debido exclusivamente a la administración de tetraciclinas durante el último trimestre de gestación.

También se encontraron en este grupo, dos hijos de madres diabéticas.

En 270 casos, el antibiótico fue administrado directamente a los niños durante los primeros meses de vida, coincidiendo las alteraciones más evidentes, con la administración neonatal.

En el resto de los casos, no pudieron establecerse con exactitud los datos, habiéndose encontrado algunos en los cuales la extensión de la pigmentación, sugirió la posibilidad de transmisión láctea.

HISTORIAS CLINICAS TIPO

CASO 1

PACIENTE: Laurita S.

Edad: 4 años

A: Antecedentes Clínicos.

Pre-natales: La madre recibió 250 mg. diarios de tetraciclina por vía oral durante tres períodos de 3 a 5 días cada uno durante el último trimestre del embarazo.

Post-natales: La niña tuvo bronquitis aguda durante la primera semana de vida y le fue administrado clorhidrato de tetraciclina por vía parenteral.

Examen Clínico: Se observaba pigmentación grave de color pardo grisáceo, pudiendo distinguirse claramente dos zonas de pigmentación, una gris que abarcaba la mitad incisal de los 8 incisivos; la otra, pardo grisácea en la mitad gingival, dispuesta paralela y simétricamente en los dientes homólogos de cada hemiarcada. Los caninos y molares también presentaron las mismas zonas aunque no al mismo nivel ni tan nítidamente demarcadas, predominando más la tonalidad amarillo parduzca. Se encontró marcada hipoplasia en el tercio cuspídeo de los cuatro caninos, en las cúspides de los 4 primeros molares y en los surcos oclusales de los segundos molares, en los caninos se observó en la cara vestibular, en la zona limítrofe con el defecto hipoplásico, un franco rodete o espesamiento anormal del esmalte.

A la exploración, las zonas hipoplásicas se presentaron duras y vítreas. Al examen U.V. pudo constatarse fluorescencia en los elementos dentarios posteriores, mientras que los anteriores no mostraron ninguna fluorescencia. Esta pérdida de

fluorescencia observada en casi todos los casos, pareciera deberse a la oxidación de la molécula de tetraciclina por acción de la luz.

No presentaba caries ni atricción anormal.



Fig. 4.- Pigmentación grave e hipoplasia. Puede observarse el matiz grisáceo en las partes incisales y el más pardo en los tercios gingivales. También se nota la hipoplasia en los caninos.

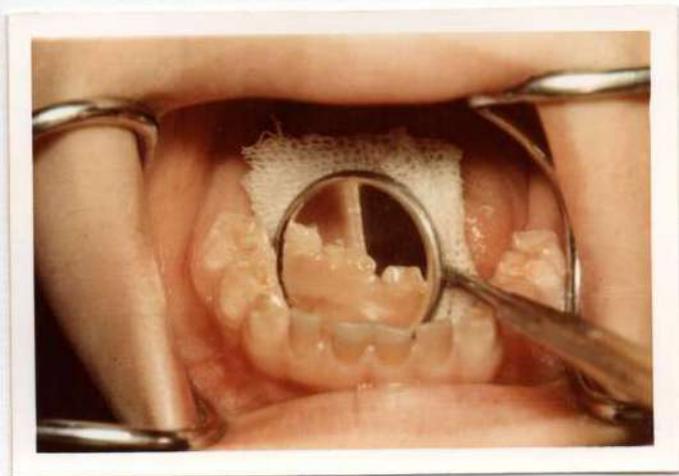


Fig. 5.- Esta fotografía permite apreciar la coloración pardo-amarillenta de los molares, como también las zonas hipoplásicas localizadas simétricamente en III, IV y V.

Análisis del caso.- Este es un caso típico de pigmentación, de tonalidad grisácea. La mayor intensidad se evidenció en los dientes anteriores, en los cuales se vió claramente delimitada la pigmentación de origen pre-natal, abarcando la zona que cronológicamente se calcifica in-útero, especialmente en los incisivos centrales superiores que son los más afectados, mientras que en la misma zona de los inferiores es menor. La localización coincidió a rasgos generales con la administración de los antibióticos. La hipoplasia que en este caso, abarcó la zona de aposición pre-natal (sexto a séptimo mes) y también la de calcificación (séptimo a noveno mes), podría deberse al antibiótico ingerido por la madre; ya que la enfermedad de la niña, ocurrida a los 30 días, y que podría mencionarse como origen de la misma, ocurrió en época posterior de la calcificación.

CASO 2

PACIENTE: Carolina S.

Edad: 18 meses

A: Antecedentes Clínicos

Pre-natales: Embarazo normal a término. Madre diabética. Debido a diversas infecciones, se le administró tetraciclinas, especialmente durante el último trimestre.

Post-natales: La niña nació normal, no estuvo enferma ni recibió antibióticos antes de que se la viera por primera vez.

Examen Clínico: Esta niña vista por primera vez al año y medio, presentaba una pigmentación pardo amarillenta generalizada y uniforme en todos sus elementos dentarios, 8 incisivos y 4 mola-

res. Un hecho interesante es que no pudieron observarse variaciones en la intensidad de la coloración. El esmalte de los incisivos era de aspecto y estructura normal, mientras que en los 4 primeros molares se observó una severa hipoplasia abarcando el tercio oclusal. La defectuosa aposición de esmalte, se manifestaba especialmente en el diámetro de las cúspides muy agudas y en los surcos. A la exploración mostró consistencia dura.



Fig. 6.- En la fotografía puede apreciarse la intensidad y uniformidad de la pigmentación.

Un examen posterior de la niña a los tres años, mostró un ligero incremento en la pigmentación, particularmente en los incisivos.

En los primeros molares hipoplásicos pudo observarse una ligera disminución de altura de las cúspides, por abrasión. A la exploración los tejidos se presentaron duros y sin caries.

En este segundo examen, también se constataron zonas hipoplásicas simétricas en los incisivos laterales, cuya presencia no fue evidente anteriormente.

Los caninos y segundos molares erupcionados después

del anterior examen, mostraron la misma pigmentación en su tercio cuspídeo, siendo el resto de la corona más claro.

Los 4 caninos presentaron alteraciones estructurales en sus cúspides, adelgazadas especialmente en sentido buco lingual.

Los 4 molares mostraron franca hipoplasia en toda su superficie oclusal, de iguales características a las vistas en los primeros molares.

La comprobación a luz ultra-violeta mostró fluorescencia en todos los elementos dentarios. No se pudo hacer una exacta evaluación de la localización de la misma en cada grupo de dientes debido a los inconvenientes asociados a este tipo de examen.



Fig. 7.- Dos años después (a la edad de cinco) se ha vuelto a examinar a la niña, y su examen bucal evidenció un pésimo estado dentario.



Fig. 8.- Pudo observarse, además de múltiples caries en los incisivos superiores, la ausencia total de esmalte y parcial de dentina en todos los molares. Aparentemente la pérdida de esmalte no se produjo por desgaste sino por fraccionamiento. En el segundo molar izquierdo se ven aún restos del esmalte de la cara oclusal mientras que en el derecho persiste solo una porción de la cúspide disto-lingual.

Análisis del caso: Por la coloración y posterior comprobación de fluorescencia, no puede negarse la relación de la anomalía con la incorporación de tetraciclinas.

La cronología de la amelogénesis, asociada a las épocas de administración del fármaco a la madre, son una posible evidencia de la transmisión placentaria del mismo. Confirmando las comprobaciones experimentales hechas al respecto.

Analizando los hallazgos de este caso, se encuentran dos puntos susceptibles de discusión; uno, la pigmentación, que si bien es mas leve, en las zonas de caninos y segundos molares de formación post-natal, no registra antecedentes de administración del antibiótico utilizado durante esta época precisa. El segundo, es la hipoplasia de los incisivos laterales,

que recién se evidenció durante el segundo examen. Para explicar este hecho, deberá aceptarse la posibilidad enunciada por Avery y col(15) de la persistencia temporaria del epitelio adamantino o al hecho de que el esmalte pobremente constituido de esa zona haya desaparecido prematuramente.

Con respecto a las alteraciones de los molares vistos en el ultimo examen, podrían atribuirse a fallas estructurales del mismo o pobre soporte dentinario.



Fig. 9.- La figura muestra una fotomicrografía de un corte por desgaste del primer molar inferior izquierdo de la misma niña, extraído a los cuatro años por una complicación de caries, localizada en la cara distal del diente. En el límite amelo dentinario se nota una ancha franja demarcatoria, en la cual se nota pigmentación amarilla. En el esmalte se destacan nítidamente las líneas incrementales, notándose también franjas de mayor pigmentación. En la dentina pueden observarse dos zonas de pigmentación que siguen paralelamente al límite amelo dentinario, (la línea negra se debe a un defecto del preparado).

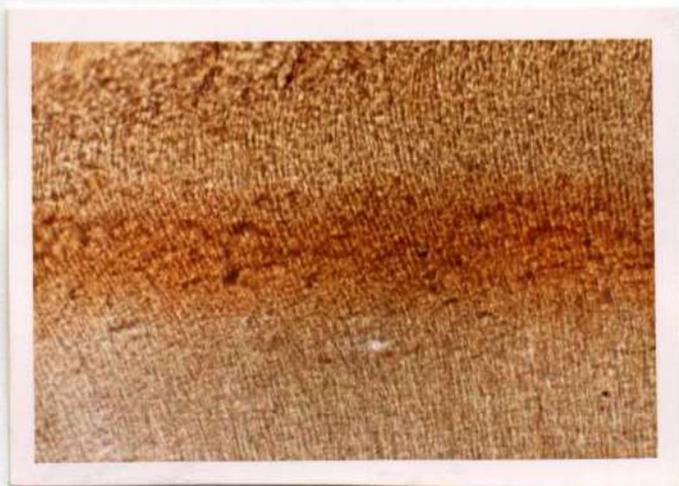


Fig.10.- Observado a mayor aumento, se destaca la anomalía del límite amelo dentinario; y en la dentina globular, gran cantidad de espacios de Czermak.



Fig.11.- La figura muestra la misma zona vista con microscopio ultravioleta. Las líneas fluorescentes muestran claramente la incorporación del antibiótico.

CASO 3

PACIENTE: Rubén G.

Edad: 5 años

A: Antecedentes Clínicos

Pre-natales: Embarazo normal. La madre no tomó antibióticos.

Post-natales: Nacimiento a término, normal. Peso 3 kg. A partir del tercer día de vida, se le administró tetraciclina por vía oral hasta el sexto día. A los 15 días se repitió la medicación debido a una afección bronquial.

Posteriormente y debido al mismo problema, le fueron administradas esporádicamente diversas asociaciones antibióticas, la mayoría de las cuales contenían tetraciclinas.

Examen Clínico: Este niño que concurre a la consulta por dolor, evidenció durante el primer examen una serie de alteraciones dentarias.

En primer lugar una marcada pigmentación pardo grisácea de localización bien definida y simétrica.

Los más seriamente afectados fueron los incisivos. Los 4 inferiores mostraron pigmentación de la corona abarcando los dos tercios gingivales, mientras que el tercio incisal era de color normal. Los incisivos centrales superiores mostraron una coloración más grisácea en su tercio medio y cervical; mientras que el tercio incisal era marcadamente gris. Los incisivos laterales superiores presentaron una mayor porción de corona pigmentada.

Los caninos mostraron pigmentación del tercio cervical de la corona, de una coloración pardo amarillenta y los mo

lares un matiz más amarillento y brillante, de localización semejante.

No presentó hipoplasia en ninguno de sus elementos dentarios.

Estaban afectados por caries los incisivos centrales superiores, canino derecho (con localización en la cúspide que puede sugerir la existencia de una alteración adamantina previa) y además todos los molares.

Presentaron gangrena pulpar los incisivos centrales superiores y los primeros molares inferiores. Estos elementos fueron estudiados con luz ultravioleta y luego reducidos a cortes para su estudio microscópico.



Fig. 12.- Se observa la nítida limitación de la franja pigmentada y la progresiva disminución de extensión e intensidad en caninos y molares.

Análisis del caso: Llamó la atención, en este caso, la amplitud de la pigmentación de los incisivos, la cual si se tienen en cuenta las tablas vigentes de cronología de calcificación dental

ria, Schour - Massler (200) Kronfelt - Logan (134) abarcó también la zona de calcificación correspondiente al último bimestre de vida intra-uterina.

Al no existir ningún antecedente que justifique este hecho, se puede pensar en un leve retraso en la etapa evolutiva de estos dientes, hecho confirmado también por la mayor extensión de la pigmentación en los incisivos laterales superiores, cuya calcificación es levemente posterior a los otros elementos.

En los caninos y molares la localización fue coincidente entre etapa de calcificación y administración de tetraciclina.

Con respecto a la coloración gris más acentuada de los incisivos centrales, podría ser atribuida a la pigmentación propia o causada por la gangrena pulpar.



Fig.13.- En la presente fotomicrografía se muestran las alteraciones observadas en un corte por desgaste del incisivo superior derecho de este niño. Son notables las alteraciones en la dirección de los conductillos dentinarios.



Fig. 14.- Fotomicrografía tomada con luz ultravioleta donde se destacan claramente las líneas fluorescentes típicas de la incorporación de tetraciclinas.

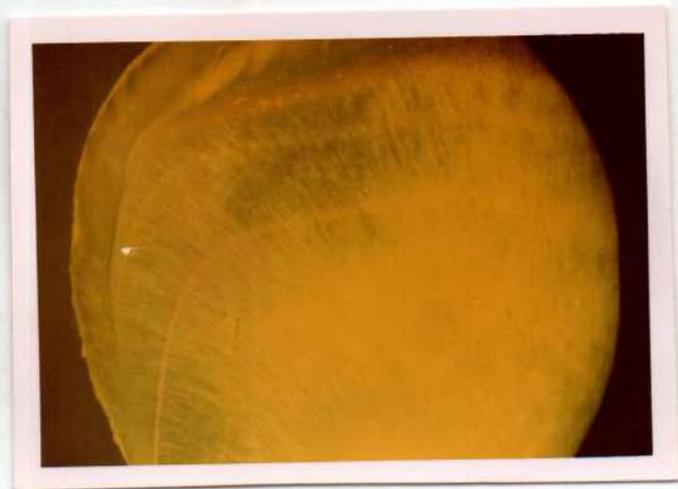


Fig. 15.- Fotomicrografía con luz ultravioleta de un corte de primer molar.

CASO 4

PACIENTE: Rosita S.

Edad: 4 años

A: Antecedentes Clínicos

Pre-natales: Embarazo normal. La madre recibió tetraciclinas, una vez entre el sexto y séptimo mes del embarazo (OTC) debido a una infección de origen dentario, y otra vez durante el noveno mes por una infección consecutiva a una picadura de insecto.

Post-natales: Nacimiento normal a término. Se le administraron tetraciclinas varias veces a partir de la primera semana y esporádicamente durante los tres primeros meses de vida por infecciones leves.

Examen Clínico: Los incisivos presentaban marcada pigmentación pardo grisácea (grave), predominando la tonalidad gris en el tercio incisal y pardo en los dos tercios gingivales. Especialmente afectados estaban los 4 incisivos laterales, cuyo color era más intenso.

Los caninos y molares presentaban pigmentación parda con mayor predominio de amarillo a medida que se avanza hacia los segundos molares. Se encontraron hipoplasia en las zonas incisales de los incisivos laterales, siendo el defecto de mayor magnitud en los superiores donde abarcaba todo el tercio incisal. El incisivo central superior derecho también presentaba una línea de estructura anormal en la unión del tercio incisal con el medio, pero no fue simétrica con el homólogo.

Las cúspides de los 4 caninos presentaron menor espe

sor de esmalte. Todos los molares mostraron hipoplasia. En los primeros, el defecto afectaba los dos tercios oclusales de la corona; en los segundos molares estaba afectado el tercio oclusal y parcialmente la cara vestibular. El fondo se presenta duro, bien calcificado, salvo en las zonas donde se habían localizado procesos de caries.

Presentaron caries, los incisivos, primeros molares superiores y segundos molares inferiores.



Fig. 16.- Permite ver el contraste entre la pigmentación de los incisivos y la de caninos y molares.

La fotografía fue tomada durante el tratamiento, cuando ya por razones de urgencia se habían colocado coronas en los elementos más afectados.

Se ve claramente el color pardo grisáceo y el mayor incremento en las zonas cervicales.

Esta niña fue sometida a posteriores exámenes encontrándose un incremento en el grado de pigmentación según puede

verse en Fig. 17 tomada a los cinco años.



Fig. 17.- Si se compara esta fotografía con Fig. 16, puede observarse que los dientes anteriores aparecen más oscuros, especialmente los laterales inferiores. También los caninos presentan un matiz mas oscuro.



Fig. 18.- Fotomicrografía tomada con luz U.V. de un incisivo expoliado. Se observan claramente las franjas fluorescentes que indican incorporación de tetraciclinas.

Análisis del caso: Este caso se consideró como una característica odontopigmentación por tetraciclinas.

Las zonas de pigmentación más clara y las afectadas por hipoplasia, coincidieron cronológicamente con la ingestión del fármaco por la madre alrededor del sexto y noveno mes de gestación.

Entre el sexto y séptimo mes, pueden estar calcificándose los incisivos en su tercio incisal (pigmentación) y formándose el tercio oclusal de los caninos y primeros molares. Entre el octavo y noveno mes, están en vías de calcificación el tercio medio de los incisivos y el tercio cuspídeo de los caninos, el tercio oclusal de los primeros molares y las cúspides de los segundos molares.

Por otra parte, las zonas de pigmentación parda coincidieron cronológicamente con la administración de tetraciclinas a la niña.

En este caso, al igual que en muchos otros, parecería existir una relación de causa a efecto entre administración de tetraciclinas y anomalías, no ya de la pigmentación que está ampliamente demostrada, sino también de la hipoplasia. En este caso particular y como factor causal deberían destacarse la alimentación carencial y alteraciones metabólicas. Las únicas alteraciones durante todo el período de gestación, fueron dos infecciones, que por su magnitud pudieron considerarse leves. No existe tampoco ningún antecedente hereditario de amelogenesis imperfecta, existiendo en cambio como dato confirmativo, la fluorescencia amarilla con luz ultravioleta, que indica presencia de tetraciclina.

DISCUSION

La odontopigmentación debida a tetraciclinas, menciona da por primera vez por Schwachman y Schuster (206) quienes encontraron, que de 300 niños que recibieron tetraciclinas, el 5% presentó pigmentación marrón, fue confirmada posteriormente por Milch y col. (157) y observada también por Zegarelli y col. (257) en niños que padecían fibrosis quística del páncreas, sugiriendo estos últimos autores que podría deberse a la enfermedad, pero en vista de posteriores investigaciones de Cohland y Beverlander (51), se llegó a la conclusión definitiva de que se debía a las tetraciclinas administradas en grandes dosis a estos niños durante el curso de la misma.

Una vez confirmado y aceptado este hecho, surgió la divergencia acerca del lugar de incorporación.

Harcourt y Johnson (102) entre otros, sostuvieron que las tetraciclinas eran exclusivamente incorporadas a la dentina y que la pigmentación dentaria observada se debía al color de la misma transparentado a través del esmalte; mientras que Owen (175) basándose en experimentación animal y Weyman (248) en estudios de dientes humanos, sostuvieron que el esmalte también incorpora tetraciclinas y presenta pigmentación.

Posteriormente fueron investigados los diversos matices que presentaban los dientes pigmentados, llegándose a la conclusión de que se debían a los diversos tipos de tetraciclinas, Weymann (246) Ibsen y col. (115) al progresivo obscurecimiento por acción de la luz, (Klein y col.) y a la dosis total ad

ministrada, Beverlander - Nakahara (33) Hamp (100).

Los resultados obtenidos de nuestro estudio realizado en 1.728 niños, muestran en primer lugar, una significativa frecuencia en la pigmentación de dientes primarios, en los que se encontraron 538 casos, 31,01% lo cual muestra la envergadura del problema.

No pudieron ser establecidas comparaciones con datos semejantes obtenidos por otros autores, ya que en la bibliografía consultada no figura ningún trabajo tendiente a ese fin, habiéndose limitado la mayoría de los autores a establecer la relación de causa a efecto entre la pigmentación encontrada y las tetraciclinas administradas, mediante observación ultravioleta o análisis cuali y cuantitativo.

Con respecto a los tres grados o tipos de pigmentación considerados, éstos fueron también evaluados por Weymann (246) quien consideró el color gris pardo (grave) en el cual los dientes (además de erupcionar ya oscuros, sufren un progresivo incremento) como el mas frecuente y en orden decreciente el amarillo (leve) con progresivo obscurecimiento labial, y finalmente el pardo (moderado) en que todo el diente presenta pigmentación uniforme. Swallow (221) informó haber encontrado en 63 casos de pigmentación, la siguiente distribución: 63% leve, 24% grave, y 13% moderada, mientras Juarros (121) da 36% de leve, 16% moderada y 16% grave; Storch (207) en un grupo de 50 niños con pigmentación encontró 38% leves, 32% moderado y 4% de pigmentación grave.

Los resultados obtenidos en este trabajo, dan en 538 casos de pigmentación, un 46,56% de casos leves, 27,51% de mo-

derados y 25,83% de graves. Salvando las lógicas variantes inherentes a la evaluación exacta del grado de pigmentación; puede observarse similitud en el predominio del grado leve.

La frecuencia de pigmentación, en relación a las edades consideradas demostró un progresivo aunque leve descenso de los 3 a los 6 años que no es estadísticamente significativo, teniendo en cuenta los porcentajes de los valores absolutos que se observan en el Cuadro A tanto para las leves, moderadas y graves comparadas a los 3, 4, 5 y 6 años, es decir, a la misma edad, cada grado tiene incidencia similar. En cambio, comparando las pigmentaciones leves y graves a los cinco años, encontramos que hay mayor pigmentación leve que moderada y grave, con diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,001$ en ambos casos.

A los 6 años, entre los diferentes tipos de pigmentación, hay mayor porcentaje de leves que graves, también con significación estadística: $p < 0,05$, Cuadro G.

Con relación a las zonas de mayor pigmentación se encontró un alto porcentaje localizado en el tercio gingival de los incisivos con su correspondiente cronológico en tercio medio de caninos y primeros molares, y oclusal de segundos molares; sin dicando éste el período neo-natal como época de administración de las tetraciclinas. En los prematuros la amplitud de la zona afectada, fue mayor en todos los casos y la pigmentación mas intensa; confirmando el hecho establecido por Beverlander y Nakahara (33) de que a igual dosis, el efecto es tanto mayor cuanto mas precoz su administración, ya que hay mayor extensión de tejidos en vías de formación. Zegarelli y col. (260) comunicaron que de 28 prematuros que recibieron OTC, 19 presentaron pigmentación e-

vidente y en otro estudio en iguales condiciones y considerando solo los casos de pigmentación grave, encontraron afectado el 70% de niños.

En numerosos casos se encontró pigmentación más intensa en las caras labiales de los incisivos, especialmente de los superiores, coincidiendo ésto con los hallazgos mencionados por Weymann (246) Storey (220) y Klein (129) que afirmó que el aumento de intensidad es progresivo; Bridges y Owen (42) también comprobaron este hecho, lo atribuyeron a la acción de la luz. Confirmaría esta teoría, el hecho de que los molares no expuestos a la acción de la luz, presentaron en todos los casos matices mas claros. Ibsen y Marshall (115) informaron en base a sus experimentos, que no todas las tetraciclinas reaccionan en igual forma y que mientras algunas se oscurecen progresivamente, otras como las OTC llegan hasta un cierto grado de pigmentación y luego se van decolorando. Este ultimo hecho podría explicar tal vez la mayor pigmentación hallada en algunos casos en las caras palatinas y linguales de los incisivos.

La localización de mayor pigmentación en los tercios incisales, debería considerarse como una confirmación de la transmisión placentaria de las tetraciclinas, ya que estas zonas son de formación pre-natal. Esta posibilidad fue sugerida por Kutcher y col. (137) y confirmada por Klein y col. (129) quienes publicaron observaciones hechas en 9 niños cuyas madres recibieron tetraciclinas durante el embarazo, en 7 de los cuales encontraron pigmentación e hipoplasia; mientras que no presentaron alteraciones aquéllos cuyas madres recibieron el fármaco antes del segundo trimestre. También Toaf y Ravid (227) en 94 niños cuyas

madres recibieron tetraciclinas, encontraron solo pigmentación en aquellos casos en que el fármaco fue administrado después de las 24 semanas.

Hallazgos semejantes fueron comunicados por Madison(147) y Zegarelli (258).

En un reducido número de casos de pigmentación de origen pre-natal, se encontró que ésta abarcaba inclusive la zona de formación post-natal; sin que hubiera antecedentes de administración de tetraciclinas en esta época. La posterior comprobación de que en uno de los casos la madre estuvo sometida a medicación antibiótica durante el primer período de la lactancia, hizo pensar en la posibilidad de que ésta fuera otra vía indirecta de fijación de estos fármacos en los dientes primarios de los niños. Avala esta teoría el hecho comprobado de la excreción de las tetraciclinas por la leche, cuyos niveles alcanzan hasta el 70% de los valores séricos maternos, Knowles (128) Possner (187).

Otro punto acerca del cual hasta el momento existe disparidad de criterios, es que la incorporación de tetraciclinas a los tejidos duros del diente pueda ser factor causal de hipoplasia de esmalte. Esta teoría fue muy discutida, especialmente debido al hecho de que las primeras hipoplasias asociadas a dientes pigmentados fueron observadas en prematuros. Al respecto Wallman y Hilton (240) establecieron que, cuanto mayor la dosis total por kilogramo, más marcada era la pigmentación y mayor la incidencia de hipoplasias. Demers (58) aceptando la etiología tetraciclinica del incremento de hipoplasias encontradas en prematuros que recibieron el fármaco, sugirió que ésto tenía una posible explicación en que los dientes fetales se desarrollan mas rápidamente en el séptimo mes

de gestación, siendo por lo tanto más sensibles en este período a los efectos tóxicos de las tetraciclinas. También Hakala y col.(96) confirmaron este hecho al comunicar que después de una administración de tetraciclinas a prematuros por mas de dos semanas, encontraron pigmentación e hipoplasia en el 100% de los casos.

En niños nacidos a término, pudo encontrarse hipoplasia de origen pre y post-natal, de acuerdo con la cronología de la calcificación dentaria, siendo más evidentes las primeras porque afectan a los dientes anteriores. El primero que observó casos de hipoplasia pre-natal de posible origen tetraciclínico fue Klein (129) quien en 9 niños de madres que recibieron estas drogas durante la gestación, encontró 6 con hipoplasia.

La hipoplasia post-natal se localiza en zonas cervicales de los incisivos, tercio medio de caninos, y tercio oclusal de molares.

Harcourt y Johnson (104) comunicaron cinco casos de pigmentación asociados con marcada hipoplasia de primeros molares. Benson (26) manifestó que hipoplasia y alteraciones en las cúspides estaban frecuentemente asociadas a las pigmentaciones por tetraciclinas y Antalovska (9) informó acerca de 23 casos de hipoplasia encontrados en 58 casos de pigmentación por tetraciclinas.

Como resultado de la investigación básica de este trabajo, se encontraron en los 1728 casos observados, de los cuales 538 presentaron pigmentación y 1190 no fueron pigmentados, un total de 158 casos (9,14%) de hipoplasia; de los cuales 29 (2,44%) correspondieron a dientes sin pigmentar y 129 (23,79%) a dientes pigmentados. Siendo la incidencia de hipoplasia mayor en los dientes pigmentados con diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,001$, Cuadro C.

También Wallman y Hilton (239) destacaron el incremento de hipoplasias en los dientes pigmentados.

En relación al grado de pigmentación se encontró 13,14% (33 casos) en leve; 31,75% (47 casos) en moderada, y 35,25% (49 casos) en grave; lo que muestra un marcado incremento proporcional a la gravedad de la misma, la que a su vez está condicionada por la mayor incorporación de tetraciclinas. Como puede verse en el Cuadro D, hay significación estadística en la incidencia de hipoplasia que es mayor en las moderadas con respecto a las leves, con $p < 0,05$, y aún más grande en las graves con respecto a las leves, con $p < 0,02$.

También Juarros (121) en una pequeña muestra encontró que del 14% de hipoplasias, el 79% coincidió con pigmentación grave. Este hecho constituye un significativo índice de que existe una estrecha relación entre las hipoplasias y la mayor incorporación de tetraciclinas, que también está corroborado por el estudio microscópico de cortes de dientes pigmentados, en los cuales se han observado distintos grados de alteración histológica, coincidiendo con las bandas fluorescentes que identifican las zonas de incorporación de estos antibióticos; corroboran estas observaciones, las comunicaciones de Beverlander y col. (30) Witkop y Wolf (253) y Weyman (249).

A pesar de los numerosos trabajos realizados al respecto, aún existen divergencias acerca de la incorporación de las tetraciclinas al esmalte. La mayoría de los autores se basan en la menor fluorescencia que se observa en este tejido, habiendo algunos como Hartcourt (102) Brotzman y Kutcher (44) que la niegan. En cambio Owen (175) y Bennett-Law (23) entre otros la observaron

en trabajos experimentales y Weyman (248) en dientes humanos pigmentados, siendo también confirmatorios los resultados obtenidos en este trabajo, que mostraron nítidas zonas de fluorescencia coincidentes con las capas incrementales de aposición. El hecho del grado menor de fluorescencia que presenta el esmalte en comparación con la dentina podría ser atribuido a que este tejido presenta también una menor auto-fluorescencia según lo demostrado por Dickson y col. (56) quienes además de establecer que la mayor auto-fluorescencia de los tejidos dentarios vistos con luz ultravioleta, se produce en la región de 3650 A° comprobaron que la intensidad de fluorescencia del esmalte es cuatro veces menor que la dentinaria. Como además la fluorescencia de estos tejidos con luz ultravioleta transmitida, no es típicamente azul como describe Armstrong (7), sino más bien verdosa, ésto puede fácilmente inducir a error en la evaluación de la fluorescencia. Otro hecho que también puede prestarse a confusión, es la fluorescencia amarillento verdosa que presentan las sustancias empleadas para montar el material a observar; todo lo cual justificaría la disparidad de resultados en las diversas observaciones realizadas. Otra circunstancia, evidenciada especialmente en la parte experimental, es la marcada fluorescencia que presenta el esmalte en formación, en todas las etapas previas a la completa maduración. Esta observación fue mencionada también por Zussman (262), mientras Lewis y Hogson (139) demostraron que hay más tetraciclina en el esmalte en desarrollo, que en la dentina; en virtud de lo cual parecería poco razonable el hecho de que en los dientes maduros, no existan tetraciclinas incorporadas al esmalte, porque esto entraña una transformación ulterior de la tetraciclina.

Experimentos hechos para evaluar cuantitativamente la incorporación de tetraciclinas, fueron realizados por Benett y Law (24) quienes mediante estudios espectrofotométricos, encontraron que el esmalte contenía tetraciclinas, pero en proporción cuatro veces menor que en la dentina; y por Mein - Bazerque (154), quienes observaron que, in vitro, a igual concentración de tetraciclinas, la dentina fija más que el esmalte, y que para ambos, la incorporación es directamente proporcional a la concentración del fármaco.

Todos estos hechos confirman la incorporación de tetraciclinas al esmalte. Con respecto a la menor proporción encontrada, ésta dependería de los mecanismos de incorporación acerca de los cuales existen múltiples teorías; serían coincidentes la de Milch y col. (158) quienes sugieren que la incorporación de las tetraciclinas se realiza mediante la formación de un compuesto de sustancia básica, colágeno y minerales; lo cual explicaría la menor incorporación al esmalte, considerando su escasa sustancia orgánica.

Urist - Ibsen (232) sugieren que la incorporación se hace en la superficie de los cristales de apatita, por lo cual el esmalte debido al mayor tamaño de los mismos, ofrecería menor superficie de incorporación. También observaron que en las etapas precoces de mineralización la afinidad del Calcio con las TC es mayor que en etapas más tardías. Otra posible explicación a la disparidad de incorporación, sería la sugerida por Benett- Law (24) de que el origen mesodérmico de la dentina o ectodérmico del esmalte podrían conducir a diferentes mecanismos de absorción.

Una vez establecida la incorporación de las tetraciclinas al esmalte, resta evaluar su gravitación como factor causal de

hipoplasias.

Como hecho confirmatorio, están en primer lugar las estadísticas que indican un incremento de hipoplasia en los dientes pigmentados por incorporación de tetraciclinas.

Por otro lado, y para rebatir la hipótesis de autores como Hartcourt (102) que sugirió que la hipoplasia era debida a la enfermedad que hizo necesaria la administración de tetraciclinas y no al fármaco, se tiene el hecho del gran incremento de estas anomalías en época reciente, hasta el punto de ser factor causante de gran número de investigaciones; mientras que por otro lado, el progreso de los conocimientos médicos va disminuyendo la producción y gravedad de las enfermedades que afectan a la época peri-natal.

También es significativo el hecho de que hasta hace poco más de una década, se consideraba la hipoplasia como afección privativa de los dientes permanentes; y al respecto Mc Bride(152) escribió que "la hipoplasia puede producirse excepcionalmente en los dientes primarios; limitándose a zonas aisladas de los molares".

Massler (150) consideró que "solo graves alteraciones de la madre podían originar anomalías en los tejidos dentarios de formación pre-natal".

Miller (161) manifestó al respecto que "los dientes primarios raramente son afectados por hipoplasia, porque se forman parcialmente en el útero".

Sarnat y Schour (197) en 60 niños no encontraron ningún caso de hipoplasia de origen pre-natal. Stein (216) en 1936 encontró 1 caso de hipoplasia en 300 niños. Pederson (178) en 1944, en 720 niños encontró un 3,1% de hipoplasia, y Grahne - Larson (90)

comunicaron incidencia de 2%.

Todo lo cual sugiere que las hipoplasias en dientes primarios constituyan un hallazgo excepcional; mientras que en la actualidad además de haber sufrido un sensible incremento, están asociadas en un alto porcentaje a pigmentación dentaria.

Otro hecho que debe destacarse, es que las anomalías de esmalte encontradas fueron siempre del tipo hipoplásico, no encontrándose en cambio hipocalcificación; a pesar de que ésto sería más lógico, dada la afinidad de las tetraciclinas con los iones de calcio, surgiendo como consecuencia de este hecho, la posibilidad de que las tetraciclinas, además de su acción quelante, pueden también ejercer una acción nociva sobre los odontoblastos en la fase de aposición de matriz de esmalte. El hecho de que el esmalte sea más afectado que la dentina a pesar de incorporar menor cantidad de fármaco, podría explicarse por que los ameloblastos, son más vulnerables y menos capaces de regenerarse que los odontoblastos lo que hace al esmalte más sensible. Las alteraciones sistémicas severas no sólo originan alteraciones de calcificación, sino también se originan fallas en la producción de esmalte.

Según Kronfeld y Schour (133) en el esmalte las alteraciones de calcificación son más comunes que las de formación, es decir que al ser la calcificación más sensible que la aposición, los trastornos menores o leves dan como consecuencia hipocalcificación y las graves, hipoplasia. Experimentos de Eisenman y Yaeger (65) demostraron la capacidad de diversos iones, entre ellos el fluor, de producir alteraciones de dentina y esmalte; observando además que altas dosis de fluor ocasionaban más alteraciones en el esmalte que en la dentina al ejercer una acción nociva sobre los odontoblastos, que se traducía por inhibición parcial o total

de su actividad.

Por otra parte Antalovska - Krslové (8) demostraron experimentalmente que existe una coincidencia de localización entre el fluor y las tetraciclinas por lo cual sugirieron que el mecanismo de acción también pudiera ser semejante.

El análisis de todos los hechos evaluados, permite establecer una serie de hechos coincidentes que avalan la posibilidad de que las tetraciclinas sean factores causales de hipoplasia.

Referente a la relación entre pigmentación por tetraciclinas y caries, se ha encontrado una incidencia del 78,06% en dientes pigmentados y un 87,48% en los no pigmentados, que no es estadísticamente significativa. Cuadro E.

Referente a la prevalencia de caries por edades, en dientes no pigmentados y pigmentados se encontró que en los primeros no hay diferencias estadísticamente significativas. Mientras que en los pigmentados si hay diferencias significativas en la proporción de casos sin caries entre 3 y 5 años con $p < 0,025$ y entre 3 y 6 años con $p < 0,02$.

Con respecto al porcentaje de casos con caries, también en dientes pigmentados, se encontró diferencias significativas entre 3 y 5 años con $p < 0,005$ y entre 3 y 6 años con $p < 0,001$, Cuadro F.

Beverlander (30) y Wallman y Hilton (239) comunicaron al respecto haber encontrado mayor incidencia de caries en dientes con pigmentación; mientras que Weyman y Porteous (251) encontraron igual porcentaje en pigmentados y no pigmentados, resultados coincidentes con los nuestros y con los de Genot y col. (83) quienes tampoco encontraron diferencias.

Weyman (247) determinó en cortes histológicos que las

bandas de incorporación no significan un obstáculo para el avance de las caries; es decir, que aparentemente la incorporación de las tetraciclinas no tiene influencia sobre las caries, lo cual podría deberse a que la droga pierde rápidamente su actividad cuando es incluida en los tejidos duros, según demostró Anderson (5), todo lo cual, no coincide con las comunicaciones de Larson y Zipkin (138) quienes en varias investigaciones manifestaron haber obtenido disminución de caries en ratas mediante la administración de tetraciclinas por vía oral. Por lo tanto puede decirse que hasta el momento, no existe ninguna evidencia que permita asociar la incorporación de tetraciclinas con las caries.

CAPITULO VI

OBSERVACION DE DIENTES PIGMENTADOS AISLADOS

OBSERVACION DE DIENTES PIGMENTADOS AISLADOS

Materiales y métodos.- Dientes primarios pigmentados, en número de 170, obtenidos por extracción o exfoliación fisiológica fueron estudiados macroscópicamente con luz común y luz ultravioleta. Posteriormente de 50 de los mismos se obtuvieron cortes por desgaste, que fueron observados con microscopio a luz común y ultravioleta.

Resultados.- La observación macroscópica con luz común evidenció distintos grados de pigmentación siempre más marcada en los incisivos, especialmente los superiores, que en los molares.

En los incisivos (65) pocas veces (5 casos) se observaron pigmentación de matiz y grado homogéneo. En la mayoría de los casos el color era más intenso en la mitad o tercio cervical, Fig. 19.

En otros casos de incisivos afectados por pigmentación en toda su corona, se ha encontrado que la pigmentación de las caras linguales o palatinas era más intensa que la cara vestibular.

Se encontraron muy pocos casos en que estuvieran solamente afectados el tercio o mitad incisal.

En ningún caso se presentó hipoplasia en tercio o mitad incisal; las zonas defectuosas que se encontraron estuvieron siempre localizadas en el tercio gingival.

En varios casos, en que persistían las raíces, se encontró en el cemento un marcado color amarillo.



Figura 19.- En la figura puede observarse que dentro de la pigmentación grave que presentan los incisivos hay un incremento de matiz en el tercio gingival. En la porción remanente de raíz se nota una marcada pigmentación amarilla.

En los caninos la localización y distribución de la pigmentación fue variada.

Por hipoplasia: en dos casos hubo ausencia casi completa de esmalte en el tercio cuspídeo.

En molares: Se ha encontrado en la mayoría de los casos pigmentación leve o moderada; la localización en mitad oclusal o gingival fue muy similar.

Por hipoplasia: Se ha encontrado hipoplasia grave con cúspides filiformes o superficies oclusales abrasionadas y con delgadas capas de esmalte, especialmente en segundos molares, mientras que en los primeros molares, si bien un alto porcentaje presentó defectos estructurales, éste no afectaba las cúspides, sino los surcos y tercios oclusales.

El examen con luz ultravioleta, mostró diversos grados de fluorescencia. En los incisivos con alto grado de pigmentación fue nula en la parte libre de la corona, mientras que en la zona cervical y en las raíces la fluorescencia fue muy marcada, Fig. 20.

En los molares se vio fluorescencia en las zonas pigmentadas e hipoplásicas, mientras que las zonas cariadas aparecían opacas, no presentaban ni fluorescencia amarilla de tetraciclina ni auto-fluorescencia azul.



Figura 20.- Fotomicrografía tomada con luz U.V. de incisivos primarios con pigmentación grave. Puede observarse que las coronas presentan muy poca fluorescencia, mientras que en las raíces ésta es muy intensa.

Examen microscópico.- Con luz común pudieron observarse franjas amarillentas y anaranjadas que en número y extensión variable y paralelas al límite amelo-dentinario, recorrían la dentina, Figs. 21, 22, 23.

En el esmalte pudieron observarse líneas incrementales acentuadas, en algunos casos de color amarillo y en otros más pardas y también líneas más traslúcidas de hipocalcificación, Fig. 23.

En la dentina se pudo observar gran número de espacios inter-globulares agrupados en forma de franjas que en general coincidían con las líneas más pigmentadas, Fig. 24, 25, 26.

En el esmalte, además del menor espesor debido a la hipoplasia, presentó en algunos casos líneas de menor calcificación y en un caso, una línea de franca alteración estructural Fig. 27.

El total de dientes afectados por distintos grados de alteraciones estructurales fue de 37.



Figura 21.- Corte de primer molar primario, en el cual puede observarse una franja pigmentada en la dentina. Fotomicrografía 4 X.



Figura 22.- Fotomicrografía de un corte de canino primario donde se observa una amplia franja pigmentada y comprendida en ella gran número de espacios de Czermak.



Figura 23.- Corte de molar primario en el cual puede observarse además de la franja pigmentada en la dentina, una banda amarilla coincidiendo con una línea incremental defectuosa en el esmalte.
Fotomicrografía 4 X.



Figura 24 .- Puede observarse a mayor aumento las alteraciones estructurales de la franja pigmentada en la dentina de Fig. Fotomicrografia 10 X.



Figura 25 .- Corte de molar primario en el cual pueden observarse numerosas franjas de dentina globular.



Figura 26.- El mismo caso de Fig. 25 visto a mayor aumento.



Figura 27.- Alteración estructural de esmalte de Fig. 23 vista a mayor aumento.

La observación microscópica con luz ultravioleta, mo
stró numerosas bandas fluorescentes, cuyo número y extensión fue
variable, Figs. 28 y 29.



Figura 28 .- Corte de incisivo superior primario en el cual pue
den observarse numerosas líneas fluorescentes que corresponden
a sucesivas administraciones de tetraciclinas.
Fotomicrografía con luz U.V. (4 X).

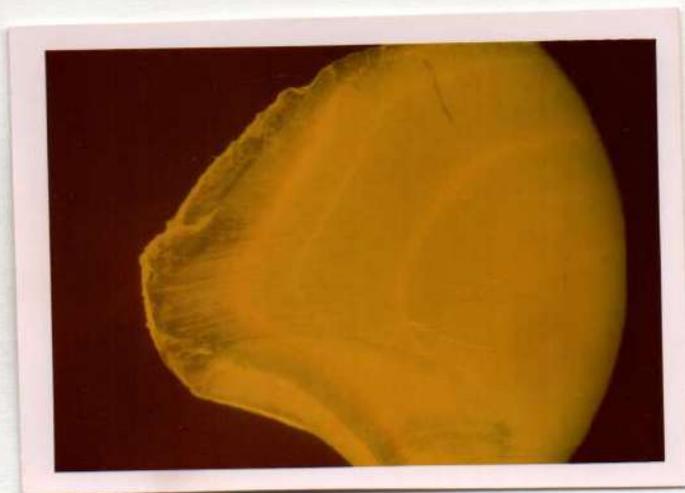


Figura 29.- El mismo elemento de Fig.25 que confirma el ori-
gen tetraciclínico de la banda amarilla observada con luz co-
mún. La fluorescencia anaranjada es típica de la clortetraci-
clina y demetil-clor-tetraciclina.

Estas líneas fluorescentes coincidieron en todos los casos con las franjas pigmentadas o de alteraciones estructurales vistas con luz común, Fig.30.



Figura 30 .- Fotomicrografía con luz U.V. (10 X) de una zona de incisivo primario. Puede observarse claramente la coincidencia de las bandas de dentina globular con las franjas fluorescentes.

En algunos casos dentro de las zonas de dentina interglobular, se distinguían pequeñas circunferencias más fluorescentes, Fig.31.



Figura 31 .- Fotomicrografía con luz U.V. de un corte de corona de 2º molar primario. Pueden observarse en las bandas fluorescentes, glóbulos nítidamente demarcados.

Estas líneas de incorporación de tetraciclinas, brillantes y amarillas, vistas a gran aumento, presentaban una de limitación más definida en su borde externo y más difuso en el interno, desapareciendo aquí progresivamente la fluorescencia.

En algunos casos pudo observarse líneas fluorescentes en la dentina secundaria, Fig. 32.

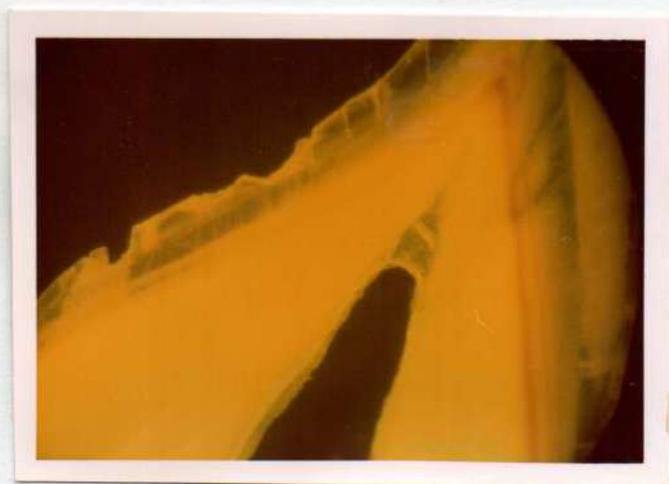


Figura 32.- En esta figura pueden observarse la intensa fluorescencia de toda la dentina y líneas anaranjadas características de CTC. Además en la dentina secundaria formada en la zona incisal de la cámara pulpar se destacan nítidamente dos líneas fluorescentes.

Un hecho destacable es que los dientes con pigmentación grave, que macroscópicamente habían perdido su fluorescencia, mostraron en los cortes histológicos nítidas líneas de fluorescencia activa en todo el espesor de la dentina, Fig. 33.



Figura 33 .- Corte de incisivo central de Fig.2 cuya fluorescencia macroscópica fue casi nula. Puede observarse que en el interior de los tejidos la fluorescencia persiste como lo demuestran las nítidas bandas de incorporación de distintos tipos de tetraciclinas.

Se ha podido constatar claramente por la fluorescencia, la incorporación de tetraciclinas al esmalte, si bien a veces ésta no se localizaba en bandas nítidamente demarcadas como en la dentina, sino en forma más difusa, Figs. 34, 35, 36, 37 y 38.

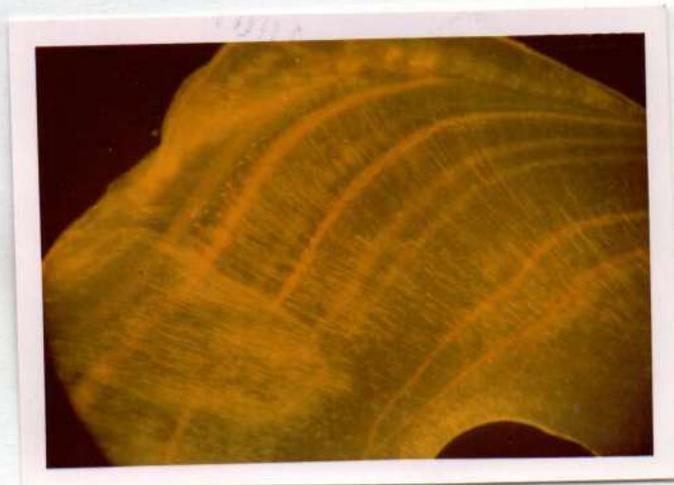


Figura 34 .- Fotomicrografía con U.V. que corresponde al caso de Fig 23. Puede observarse que además de las múltiples líneas fluorescentes de la dentina hay además una franja en el esmalte coincidiendo con la pigmentada y defectuosa vista anteriormente.



Figura 35 .- Fotomicrografia con U.V.
En ésta se destaca claramente la incorporación de tetraciclina al esmalte, a través de la amplia franja fluorescente y las líneas mas tenues que coinciden con las incrementales.



Figura 36 .- Puede observarse la banda fluorescente que siguen los patrones incrementales, denota claramente la incorporación de TC al esmalte.
Fotomicrografia U.V.



Figura 37 .- Fotomicrografia U.V. de un corte transversal de molar primario. Para evidenciar mejor la fluorescencia en el esmalte se ha tomado en blanco, negro, con lo cual se elimina el color que podría enmascarar la fluorescencia. Se observan claramente dos franjas de incorporación de TC, una en el límite amelo-dentinario y otra mas alejada que a su vez está formada por varias líneas. En el esmalte puede verse claramente una amplia banda formada por dos franjas que van coincidiendo. Próximo a la cámara pulpar se observa otras dos líneas.



Figura 38 .- Caso semejante al anterior en que se observa una marcada fluorescencia en el esmalte y dos líneas en la dentina.

En los cortes que abarcaban las raíces pudo observar se también líneas de incorporación de tetraciclinas al cemento y a la dentina, demarcando en ésta última las etapas de la rizogénesis, Fig. 39.

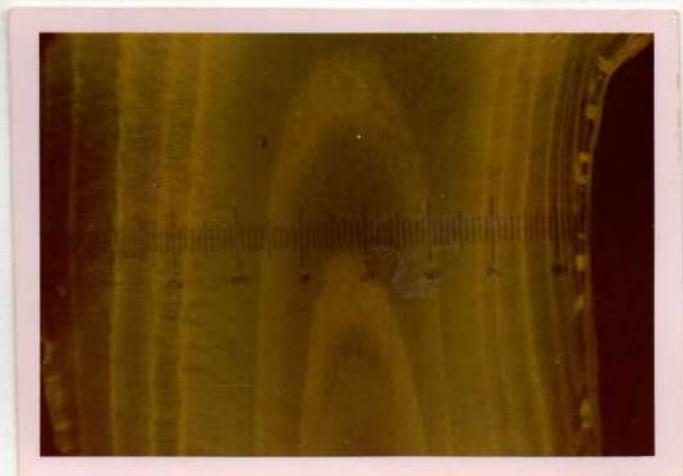


Figura 39.- Fotomicrografía U.V. de un corte de raíz mesial de primer molar primario. Pueden observarse líneas fluorescentes en el cemento y también franjas de incorporación de TC que señalan el progresivo cierre apical.

DISCUSION

De la observación macroscópica realizada con luz común, surgen hechos coincidentes con los analizados en nuestra casuística clínica.

Con respecto a la observación macroscópica con luz ultravioleta, se encontró que en muchos casos de pigmentación marcada, casi siempre en dientes anteriores, la fluorescencia estaba muy atenuada o no existía, mientras que en los molares, menos expuestos a la luz, fue siempre más evidente.

Este hecho corrobora las observaciones de Wallman,

Hilton (239) quienes atribuyen el progresivo oscurecimiento y proporcional pérdida de fluorescencia a un proceso químico de oxidación que sufrirían las moléculas de tetraciclinas incorporadas a los tejidos dentarios por acción de la luz solar, corroborado por Antalovska (8).

Confirma esta teoría, el hecho de que las zonas cervicales de la corona, cubiertas por tejido gingival, presentan mayor fluorescencia, al igual que la zona adyacente de la raíz o la totalidad de ésta.

La acción de la luz solar como factor causal del progresivo oscurecimiento, se puede ver claramente en la Fig. 40, donde el amarillo luminoso de la raíz del canino viró hacia el pardo opaco, después de ser expuesto durante varios días a la acción de la luz. Este hecho coincide con la experiencia de Wallman y Hilton (239) quienes al exponer la mitad de un diente pigmentado a la acción del sol, pudieron constatar el oscurecimiento del mismo al compararlo con la otra mitad conservada en la obscuridad; estos autores sugirieron que la transformación del pigmento amarillo en marrón, se debe probablemente a la acción de las radiaciones ultravioletas de la luz solar.



Figura 40 .- Fotografía en la cual puede observarse la pigmentación amarilla de las raíces de los incisivos que se mantuvieron alejados de la luz y el oscurecimiento del canino que fue expuesto al sol.

Los dientes parcialmente pigmentados presentaron mayor o menor fluorescencia en esas zonas y en el resto de las coronas fluorescencia azul verdosa típica del esmalte, Christen (54).

La observación microscópica de los cortes por desgase mostró en la dentina, nítidamente diferenciables del color pardo amarillento propio de la misma, bandas amarillentas y en algunos casos anaranjadas. Las primeras son típicas de las tetraciclinas, mientras que las segundas, también mencionadas por Johnson y Mitchen (118) sin especificar su origen, se supone que se deben a alguna tetraciclina específica.

En todos los casos estas líneas coincidían con las del patrón de aposición incremental y también con las alteraciones estructurales observadas. Harcourt y Johnson (105) mencionan hechos similares.

Según Erausquin (70) "los espacios interglobulares son fallas de la calcificación, que aislados y en número reducido se encuentran comunmente en los dientes normales, mientras que en los dientes defectuosos se encuentran en mayor número".

Beverlander (30) afirma que la dentina globular y profusión de espacios interglobulares deben considerarse como índices de mineralización deficiente.

Las observaciones realizadas concuerdan con las comunicadas por Beverlander y col. (32) Atkinson y col. (14), quienes en las zonas con inclusión de moléculas de tetraciclinas, encontraron alteraciones en la estructura de la dentina, que ellos atribuyeron a detención del proceso de mineralización. A este respecto Gron y col. (93) comprobaron en microradiografías disminución en la mineralización de las bandas

fluorescentes, mientras que Harcourt y Johnson (30) mencionaron grandes áreas de dentina interglobular pero presentando poca relación con la línea de pigmentación.

Con respecto al esmalte, de acuerdo con Erasquin(70) se considera que "la ausencia de estrías de Retzius es índice de perfecta calcificación, mientras que, si son marcadas indican fallas o detenciones en el normal proceso de amelogénesis". También Cabriné (48) observó que "las estrías de Retzius don líneas de menor calcificación, cuyo mayor incremento habla de esmalte imperfecto" y coincidiendo con ello Thoma (225) y Orban (171).

Estas líneas que podríamos llamar la interferencia, si no son imputables a enfermedad, sino a las tetraciclinas, podrían deberse según Cohan y col. (51) a un posible retardo en el crecimiento por la droga, o sino a la presencia física de las moléculas de tetraciclina que deforman la matriz.

Con respecto a los hallazgos con microscopía fluorescente, deberá aceptarse que el número de las franjas fluorescentes vistas con luz ultravioleta, corresponden a un número equivalente de administraciones del antibiótico, mientras que la mayor o menor amplitud de las mismas corresponden al tiempo durante el cual fue administrado. Las variantes en el matiz y brillo de la fluorescencia, son debidas a los distintos tipos de tetraciclinas, según lo demostrado por Ibsen - Marshal (115), si bien Weyman (65) cree que puede deberse a dosis o vía de administración, y Beverlander - Nakohara (33) afirman que la intensidad de la fluorescencia es proporcional a la dosis.

La mayor demarcación de la franja pigmentada hacia distal, que coincide con las observaciones realizadas por Weyman (249) sería probablemente índice de la rapidez con que la droga fue fijada por la dentina en formación, debido a las altas concentraciones séricas iniciales. Las más nítidas corresponderían a la administración parenteral, que proporciona los más altos y rápidos niveles plasmáticos. Milch y col. (158) encontraron incorporación de tetraciclina en las superficies óseas, 30 segundos después de la administración endovenosa.

La menor nitidez en la demarcación mesial correspondería a la incorporación progresivamente menor a medida que la droga es eliminada al finalizar la administración.

Atkinson y col. (14) mencionan una mayor fluorescencia limitando los calcoferitos.

El esmalte en general mostró menor fluorescencia que la dentina, pero las líneas incrementales se destacaban nítidamente.

C A P I T U L O V I I

COMPROBACION EXPERIMENTAL

COMPROBACION EXPERIMENTAL

El hecho frecuentemente repetido de que la localización de la pigmentación, debida a incorporación de tetraciclinas, no presentara coincidencia cronológica entre formación dentaria y administración del fármaco, o se encontrara odontopigmentación e hipoplasia en niños que no lo habían recibido en la época de odontogénesis activa, nos llevó al convencimiento de que la transmisión indirecta de estos antibióticos representa un factor causal que merece mayor atención que la concedida hasta el momento.

Por este motivo, nos hemos propuesto realizar una investigación experimental en ratas para probar los efectos de la transmisión placentaria de tetraciclinas sobre los dientes, y la influencia que sobre los mismos puede tener la vía de excreción láctea, aunque se sabe que los resultados obtenidos mediante experimentación en animales no son totalmente extrapolables al ser humano, Brodie (43) debido a las múltiples variantes inherentes a raza, cepa y aún individuales.

Se han empleado ratas porque reúnen una serie de características deseables para nuestro propósito. En primer lugar, sus elementos dentarios responden a dos módulos de desarrollo distinto. Los incisivos son de crecimiento rápido y continuo, de forma tal que cualquier substancia que se fije en ellos, avanzará con el crecimiento del diente hasta ser eliminado por la atricción fisiológica; además este crecimiento, calcificación y erupción continúan a través de toda la vida del animal y nos

permiten observar un completo ciclo vital desde la iniciación a la madurez, en un mismo diente. Los molares en cambio, siguen leyes de evolución similares a la dentadura humana.

Si bien las estructuras dentarias consisten al igual que en los humanos, de tres sustancias básicas: esmalte, dentina y cemento, hay no obstante diferencias anatómicas, topográficas y estructurales. Frank - Nabadian (79).

El ciclo vital de los dientes de roedores sigue etapas semejantes a los humanos. Los incisivos comienzan a formarse a las dos semanas de vida intrauterina, fase de iniciación, teniendo lugar la histodiferenciación a los 18 días y la aposición comienza el vigésimo día de gestación. El depósito de dentina según Schour y col. (203) se realiza a un ritmo de 16 micras cada 24 horas. La calcificación se produce mediante la formación de calcoferitos que normalmente se fusionan en forma completa. Cuando se producen alteraciones en la calcificación, decrece proporcionalmente la fusión globular.

En cortes histológicos los conductos dentinarios son casi perpendiculares al límite amelo dentinario, con una ligera desviación hacia adelante.

Los espacios interglobulares de Czermak y las líneas incrementales de Owen son estructuras limítrofes entre lo normal y lo patológico.

Raramente se observan espacios de Czermak en dientes normales; tanto éstos como las líneas de crecimiento representan las huellas de una dentinogénesis imperfecta y su aparición es un importante factor en la experimentación, Erausquin (69).

El esmalte, que en forma de canaleta encorvada rodea a la dentina por tres lados, tiene un ritmo aposicional igual a ésta, comenzando su aposición 24 horas después. Tiene una arquitectura compleja, descrita por primera vez por Tonus en 1848.

Según Erausquin (69) histológicamente se diferencian en el esmalte de los roedores, dos zonas bien definidas, una ancha franja interna que abarca $5/6$ del espesor total y otra externa, delgada, que se diferencian por la dirección de los prismas.

Las estrías de Retzius, al igual que en el esmalte humano no aparecen en el tejido bien calcificado. En el terreno experimental, es fácil encontrarlas asociadas a fallas en la calcificación.

La hipoplasia, que representa una brusca detención de la actividad celular, está generalmente asociada a severas alteraciones generales, que anulan las células formativas antes de que cumplan su ciclo de actividad normal. La localización del defecto puede ser relacionado con la época de producción y la extensión con la severidad de la alteración Griffith-Farris (92).

Los incisivos erupcionan alrededor del décimo día de vida y ocluyen a los diez y seis días aproximadamente, comenzando la formación de la faceta de atricción. Comienzan a pigmentarse entre los 28 y 30 días después de erupcionados. Su crecimiento es aproximadamente de 2,80 mm por semana, o sea 0,4 mm diarios. Los incisivos inferiores emergen de la encía de 4 a 6 mm, lo que equivale a un 20% de su longitud total. Erausquin (69).

De los molares, que son tres, los primeros comienzan su aposición simultáneamente con los incisivos, los segundos a los

dos días de vida, y los terceros a las dos semanas. El ritmo es en general más lento; con un máximo de 16 micras y un mínimo de 2 micras diarias. Completan su corona a los 11, 13 y 21 días de vida respectivamente, erupcionando en el mismo orden, a los 19, 22 y 35 días. Estos dientes tienen un color blanco y no se pigmentan como los incisivos, Griffith-Farris (92).

ESTUDIO EXPERIMENTAL "A"

Material y métodos: Se utilizaron 40 ratas hembras adultas, jóvenes, de raza Long Evans (del vivero del Instituto de Farmacología), cuyo peso promedio era de $155 \text{ g} \pm 10$, y se las distribuyó por parejas en 20 jaulas, previa identificación mediante marcas en las orejas, por el sistema universal de enumeración.

De estos animales, 30, divididos en dos lotes, integraron el grupo que se inyectaría y 10 fueron empleados como testigos.

A cada una de las jaulas se agregó un macho durante cinco días.

A partir del segundo día se comenzó a inyectar tetraciclinas (por vía subcutánea en la región dorsal) al primer lote de 15 animales subdivididos en 3 grupos.

El primer grupo recibió tetraciclina en forma de clorhidrato (TC) a razón de 100 mg/kg/día ; el segundo grupo recibió oxitetraciclina (OTC) en dosis de 75 mg/kg/día ; y al tercero se le administró pirrolidin-metil-tetraciclina (PMTC) en dosis de 50 mg/kg/día .

Es decir, que en todos los casos, se han administrado los equivalentes a las dosis terapéuticas empleadas en el hombre.

El ritmo fue de 3 series de cuatro días consecutivos, separados entre sí por intervalos de cuatro días; totalizando doce dosis por animal.

Las 15 ratas del segundo lote fueron sometidas a un proceso similar, que solo difirió en que la administración co-

menzó cuatro días más tarde.

Al lote testigo le fue inyectado con el mismo ritmo igual volumen de solución salina 0,9%.

Producido el parto, cada lote fue pesado y controlado.

Desde el nacimiento, fueron sacrificados a intervalos regulares grupos de crías de igual edad de ratas testigos y de ratas que recibieron tetraciclinas, con sobre-dosis de cloroformo; conservándose las cabezas en solución de formol al 10%.

De las crías de 0 a 48 hs. se obtuvieron cortes longitudinales y transversales de la zona de maxilares, realizados con micrótopo congelador.

A partir de los 7 días las cabezas fueron disecadas obteniéndose de cada una, una hemi-mandíbula completa; un incisivo inferior y uno superior, incluyéndose un primer molar en las de más edad.

Las hemi-mandíbulas fueron desgastadas en su cara lingual con disco de diamante hasta eliminar la cortical ósea y permitir la visualización de los tejidos dentarios completos.

Los incisivos y molares después de ser observados macroscópicamente fueron reducidos a cortes, por desgaste mecánico.

Se montaron, sin colorear con bálsamo de Canadá, para su observación microscópica a luz común.

Como el bálsamo de Canadá bajo luz ultra-violeta presenta fluorescencia verde, que atenúa la amarilla brillante propia de las TC, fue necesario eliminarlo de los cortes sumergiéndolos en xilol; y volviéndose a montarlos con glicerina fijando los cubre-objetos con parafina o tira adhesiva translúcida.

El material obtenido fue sometido a las siguientes comprobaciones:

a) Los cortes de maxilares de recién nacidos fueron observados con microscopio común y microscopio fluorescente, a los efectos de determinar la incorporación de tetraciclinas y zonas de mayor fijación según el tipo de tejido.

b) Las hemí-mandíbulas fueron observadas macroscópicamente con lupa, a luz común, para determinar la existencia de anomalías de forma y color; y a luz ultra-violeta para detectar el grado de fluorescencia de los tejidos.

c) Los elementos dentarios aislados fueron observados en igual forma.

d) Los cortes de dientes por desgaste, fueron observados con microscopio común a 4-10-25 aumentos a los efectos de evidenciar anomalías estructurales, y con microscopio fluorescente para determinar las características de la incorporación de tetraciclinas en las distintas zonas del diente.

A los efectos de ubicar gráficamente los hallazgos, consideramos a los incisivos divididos en 3 zonas:

- 1) Zona anterior (que comprende la parte erupcionada o que emerge en la cavidad bucal y que equivale a $1/5$ de la longitud total del elemento dentario).
- 2) Zona media, o cuerpo del diente que equivale a $3/5$ de la longitud total; está rodeada por periodonto e incluida en el tejido óseo maxilar.
- 3) Zona germinativa, donde la papila dentaria y órgano del esmalte están en constante actividad formativa, debido al permanente crecimiento de estos dientes.

Para la observación con luz ultravioleta, se usó lámpara de Wood (3600 Å longitud de onda) y microscopio fluorescente Leitz Wetzlar Ortholuz, con filtro ocular naranja Nº 530.

Los registros fotográficos se hicieron con películas Agfa negativo color para las fotomicrografías a luz común y Koda color X para las realizadas con luz U.V.

Resultados.

De la observación y control de los lotes de crías, surgen como efectos de la administración de tetraciclinas durante el período de gestación, los siguientes hechos consignados en las tablas N - I.

De las 10 ratas que recibieron 3 series de cuatro inyecciones de TC (clorhidrato de tetraciclina), con una dosis total de 1.200 mg/kg durante la gestación con intervalos de cuatro días gestaron 5 (50%). Las crías obtenidas de este lote fueron 33 vivas y 1 muerta; con un promedio de 6 a 7 por rata, y peso promedio de 6,55 g.

De las 10 ratas que con iguales características recibieron una dosis total de 900 mg/kg de oxi-tetraciclina gestaron solo 2 (20%) obteniéndose 14 crías vivas y 2 muertas; número promedio 7 y peso 6,16 g.

Del tercer grupo, que en igualdad de condiciones recibió 600 mg/kg de PMTC (pirrolidin-metil-tetraciclina) gestaron 5 (50%) sobreviviendo 31 de las 39 crías obtenidas, promedio de 8 crías, con peso de 4,9 g.

En el lote testigo de 10 ratas, gestaron 9 (90%) obteniéndose 72 crías vivas y 3 muertas, con un promedio de 8 crías

C U A D R O H

Administración de Tetraciclinas a ratas hembras adultas apareadas

Substancia	Dosis mg/kg/día	Ritmo	Total mg/kg	No gestaron	Gestaron	Nº total de crías vivas	Nº total de crías muertas
TC	100	3 series de 4 días	1.200	5	5	33	1
OTC	75	3 series de 4 días	900	8	2	14	2
PMTC	50	3 series de 4 días	600	5	5	31	8
Solución salina	Igual volumen	3 series de 4 días	--	1	9	72	3

Los valores se expresan en cifras absolutas.

Cada lote de hembras estuvo constituido por 10 animales.

Las siglas corresponden a Tetraciclina clorhidrato (TC) Oxitetraciclina (OTC) y Pirrolidín-metil-tetraciclina (PMTC).

C U A D R O I

Influencia de la administración de Tetraciclinas
sobre la gestación

Droga	Número de casos (hembras apareadas)	Gestación obtenida	Porcentaje
TC	10	5	50
OTC	10	2	20
PMTC	10	5	50
Testigos	10	9	90

Hay una diferencia estadísticamente significativa entre los testigos y los inyectados con TC y PMTC, con $p < 0,05$; y testigos e inyectados con OTC $p < 0,001$; siempre con mayor gestación en el grupo testigo.

por rata y peso promedio al nacer de 6 g. En el Cuadro I se muestra los porcentajes de crías, tomando el grupo testigo como cien por ciento.

El estudio del material específico, se realizó mediante las comprobaciones antes enumeradas y agrupadas según edades de obtención.

CRIAS DE 0 A 48 HORAS

Cortes histológicos obtenidos de 10 crías:

Examen microscópico:

a) Con luz común:

Se observaron los tejidos duros y blandos normalmente constituidos; y los gérmenes dentarios en diversas etapas de evolución.

En los recién nacidos, los cortes transversales de gérmenes presentaron una forma circular (Fig. 40); mientras que en los de 48 horas ya son más ovales debido a la aparición de capas de dentina, volviéndose más asimétricos a medida que aumentan las capas de matriz de esmalte en el tercio externo del diente, Fig. 41.

En los cortes transversales se observa el germen del incisivo inferior en forma de vaina y los gérmenes apenas esbozados de los primeros molares.

b) Con luz ultravioleta:

En todos los casos se encontró marcada fluorescencia en todos los tejidos duros, destacándose netamente en la forma ósea, la dentina y esmalte calcificados y en vías de mineralización.

Con respecto a los tejidos blandos, se observó marcada fluorescencia en aquellos ejemplares pertenecientes a crías nacidas durante el ciclo de administración del fármaco, Fig. 42, y disminuyendo proporcionalmente al tiempo transcurrido entre la última administración y el nacimiento, Fig. 43.



Figura 40.- Corte frontal de mandíbula (teñido) visto con luz común (4 X). Puede observarse la sección transversal del germen del incisivo inferior en etapa de formación.

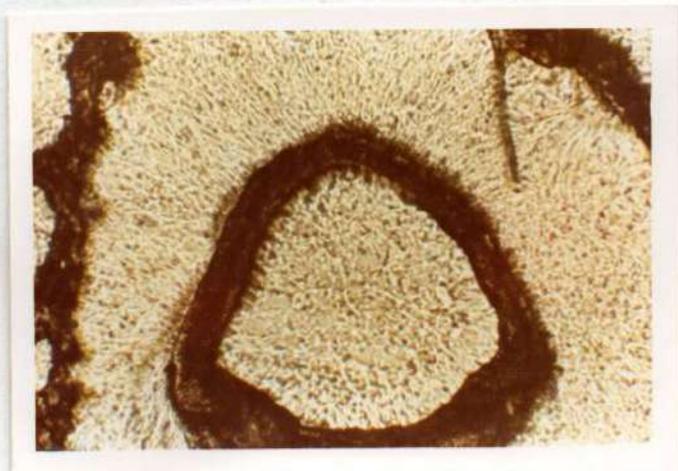


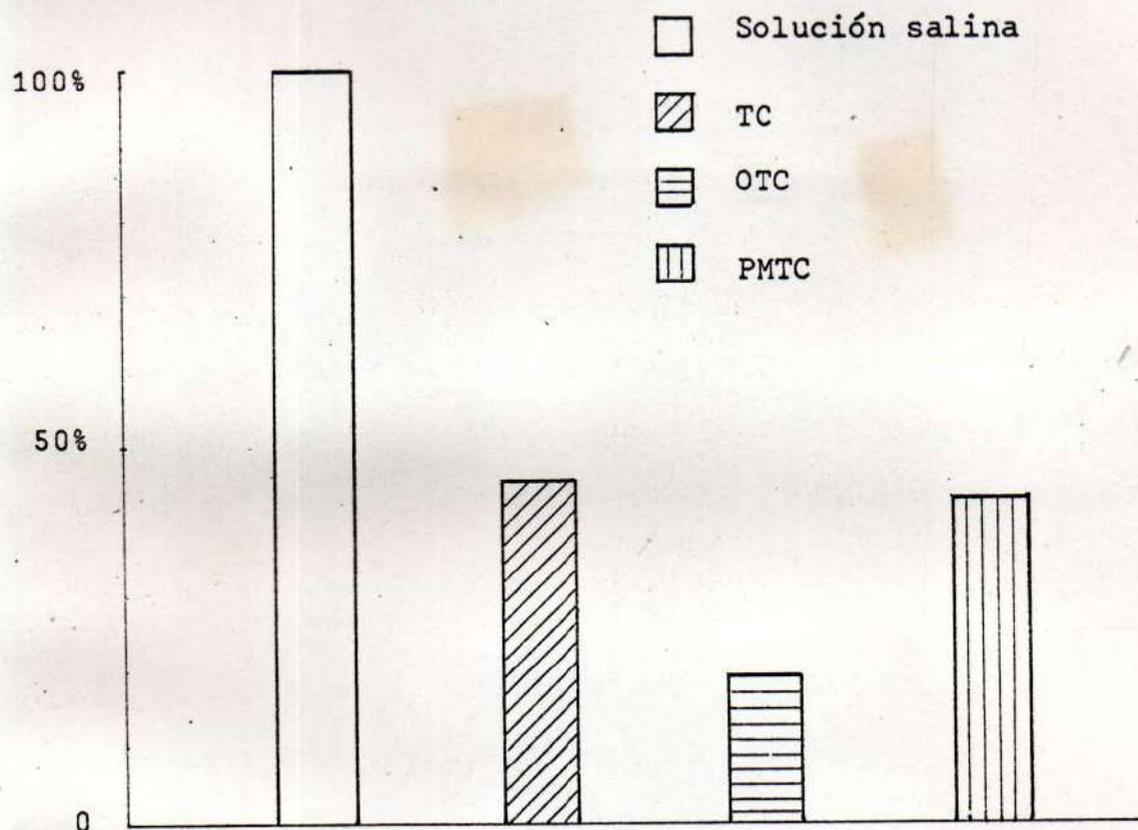
Figura 41.- Corte frontal de un germen de incisivo inferior visto con luz común (10 X), en el cual puede observarse un incremento en el apósito de esmalte.



Figura 42.- Corte frontal de mandíbula de cría de 24 horas, nacida durante la administración de TC. Muestra fluorescencia en los tejidos duros y blandos.

C U A D R O J

Número de crías vivas, en grupos testigos e inyectados con Tetraciclinas.



Tomando el grupo testigo como 100%, se observa una marcada disminución en el número de crías de las ratas inyectadas con tetraciclinas, especialmente en las que recibieron OTC.



Figura 43.- Fotomicrografía tomada con luz UV (4 X). Muestra un corte sagital de mandíbula de cría de 24 horas, nacida 48 horas después de terminada la administración de tetraciclinas. Puede observarse marcada fluorescencia en el tejido óseo y ninguna en los tejidos blandos. En el germen dentario tanto la dentina como el esmalte en formación presentan marcada fluorescencia.

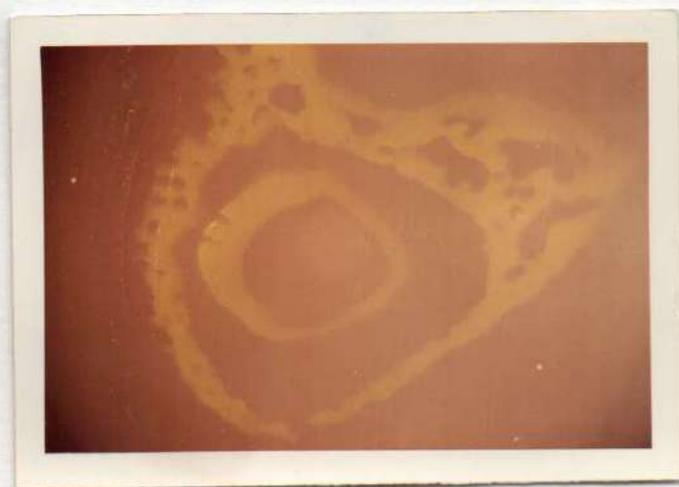


Figura 44.- Fotomicrografía tomada con luz UV de corte, un corte transversal de mandíbula de cría de 48 horas, nacida 78 horas después de suspendida la administración de tetraciclinas. Se observa fluorescencia únicamente en el tejido óseo y dentario.

CRIAS DE 10 A 15 DIAS

El material investigado obtenido de 30 crías de esta edad, consistió en 30 hemi-mandíbulas, 30 incisivos inferiores y 10 incisivos superiores.

Observación macroscópica

Luz común

La observación de hemi-mandíbulas y dientes aislados no evidenció anomalías morfo-estructurales.

Los dientes presentaban pigmentación de color amarillo claro. La zona germinal de los incisivos se encontraba a nivel de los gérmenes de los primeros molares.

Luz ultravioleta

En las hemi-mandíbulas, observando la cara externa se encontró marcada fluorescencia en todo el tejido óseo; en la cara interna o lingual, desgastada pudo evidenciarse depósito de tetraciclina en los tejidos calcificados de los incisivos, más marcado en dentina, y en los 2/5 anteriores del incisivo, decreciendo la fluorescencia progresivamente hacia la zona germinativa. La zona fluorescente fue algo más extensa en aquellos ejemplares cuyo nacimiento coincidió con la última serie de administración del antibiótico.

La pulpa evidenció presencia de antibiótico; y ésta no se manifestó en forma homogénea, sino formando acúmulos aislados.

En las coronas de los primeros molares pudo observarse leve fluorescencia. En el tejido óseo la fluorescencia indicaba fijación de TC en todo el hueso mandibular, con mayor concentración en corticales y en el tejido alveolar de la zona de molares.

Examen macroscópico de dientes aislados

a) Luz común:

Mostraron leve coloración amarilla clara, más marcada en la TC y PMTC y algo más opaca en la OTC.

En las cúspides se observó un pequeño engrosamiento en forma de bulbo, apenas visible a simple vista, y a continuación del mismo pudo observarse en numerosos casos, una zona de adelgazamiento de longitud variable (Fig. 45).

b) Luz ultravioleta:

Mostraron marcada y uniforme fluorescencia en toda su superficie, no pudiendo apreciarse variantes inherentes a las distintas tetraciclinas probadas (Fig. 46).

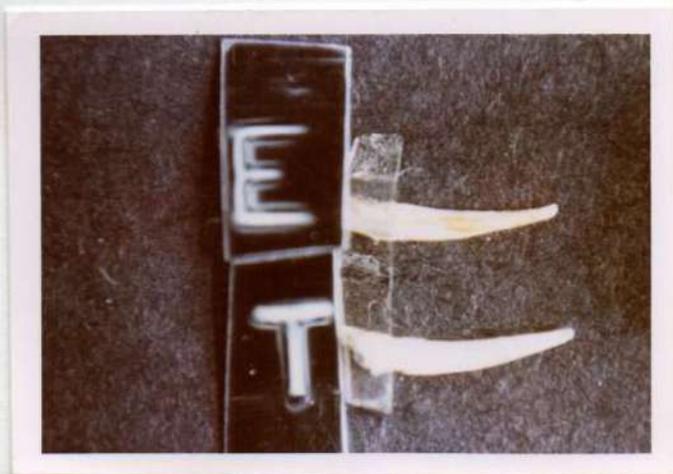


Figura 45- Fotografía de incisivos inferiores de cría de rata testigo (T) y de rata tratada con tetraciclina (E). Se observa en ambos un leve engrosamiento en la cúspide, cuyo aspecto es más cretáceo; a continuación del cual en E se encuentra un ligero adelgazamiento.

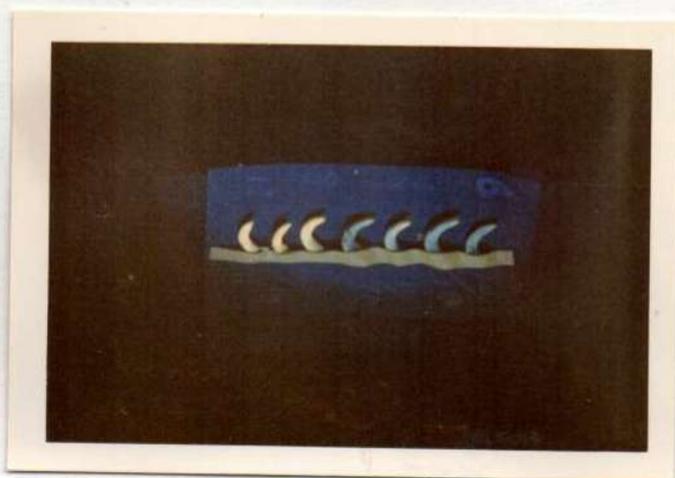


Figura 46.- Fotografía tomada con luz UV. Se observa, en los tres primeros incisivos, una marcada fluorescencia que no difiere en intensidad, a pesar de que cada diente pertenece a crías que recibieron distinto tipo de tetraciclina. Los restantes, pertenecientes a crías testigos presentan auto-fluorescencia azul.

Observación microscópica

Luz común:

En los cortes por desgaste de incisivos inferiores, pudo observarse en todas las cúspides, una zona de tejido desorganizado, de extensión y magnitud variable, donde no pudo evidenciarse ninguna característica estructural definida, no pudiendo distinguirse prismas de esmalte ni conductillos dentinarios regulares; sino tejido amorfo (Fig. 47, 48 y 49).

El límite de la cámara pulpar, y la disposición de los odontoblastos es irregular, y en algunos casos se observaron inclusiones vasculares (Fig. 51).

En algunos dientes, esta zona de tejido anormal, abarcaba alrededor de $1/3$ de la parte erupcionada, en otros, abarcó

la 1/2, coincidiendo con la zona de adelgazamiento antes mencionada, (Fig. 52). Considerando anormales solamente los casos más evidentes, podemos incluir en este grupo, 12 incisivos inferiores (40%).

En las zonas medias de los incisivos, que presentaban es estructuras bien diferenciadas, pudieron observarse franjas nítidamente pigmentadas en la dentina, y también aunque menos intensas en el esmalte.

En 4 casos (13,3%) pudieron constatarse en las franjas pigmentadas, de dentina, vistas a mayor aumento, gran número de es pacios interglobulares de Czermak (Fig. 53).

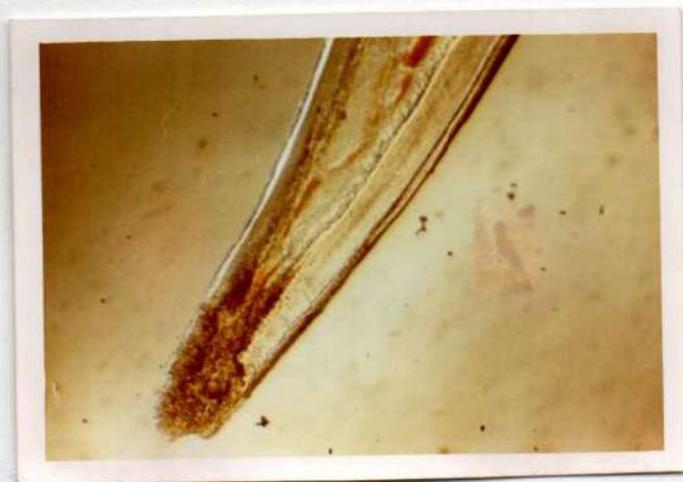


Figura 47 .- Fotomicrografía tomada con luz común (4 X) de incisivo inferior de cría de rata inyectada con TC. Puede observarse que tanto la cúspide como la zona contigua están constituidas por tejido de estructura anormal.



Figura 48.- Fotomicrografía tomada con luz común (10 X) que muestra el mismo corte de Fig.47. Puede observarse la ausencia de características diferenciales de los tejidos.

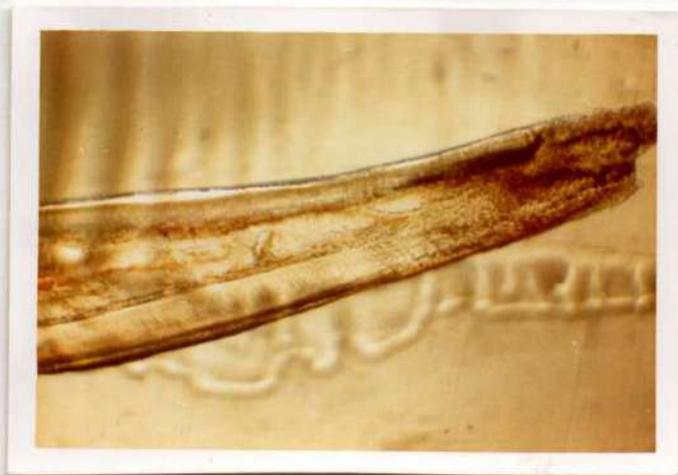


Figura 49.- Fotomicrografía de incisivo que muestra claramente la zona de estructura anormal y el menor diámetro del diente en esa zona.

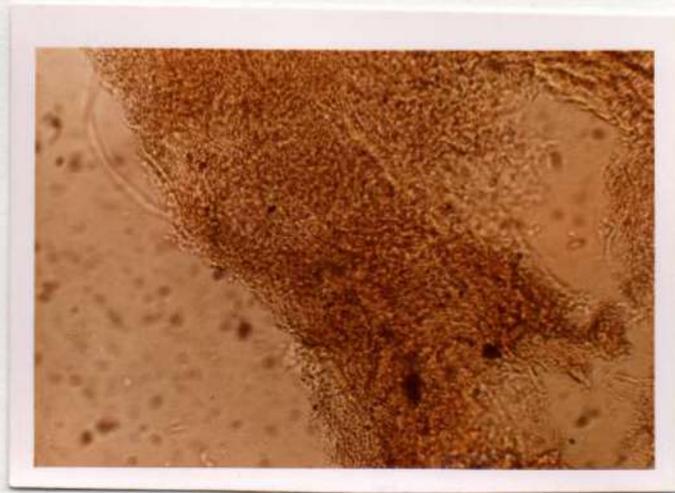


Figura 50.- Fotomicrografía tomada con luz común (10 X). Muestra la falta de organización encontrada en las cúspides de los incisivos de crías de ratas inyectadas con tetraciclina durante la gestación.

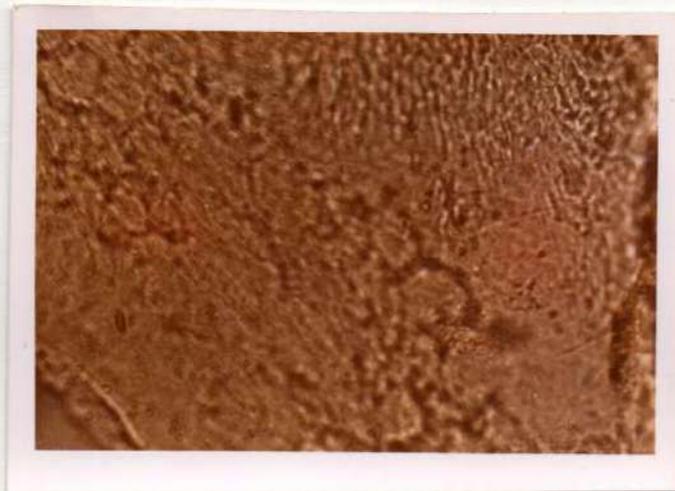


Figura 51.- Fotomicrografía (25 X) del mismo caso de Fig. 50. Pueden observarse claramente inclusiones vasculares.



Figura 52 .- Fotomicrografia tomada con escala micrométrica, cada una de cuyas divisiones corresponde a 10μ . Puede observarse que la extensión de la zona anormal es de 90μ .



Figura 53 .- Fotomicrografia de la parte media de un incisivo inferior de cría de rata inyectada con tetraciclinas, en la cual pueden observarse alteraciones estructurales en la dentina.



Figura⁵⁴ .- Fotomicrografía (25 X) que muestra alteraciones estructurales, encontradas en las bandas de incorporación de tetraciclinas. Incisivo inferior de cría de 15 días.

Luz ultravioleta:

La incorporación de tetraciclina, se observó más manifiesta en dentina que en esmalte, ya que en este último la fluorescencia, si bien presente, fue menor, Fig. 55.

Las franjas fluorescentes de la dentina fueron claramente diferenciables y en conjunto, van migrando oblicuamente desde la pulpa al límite amelo-dentinario.

En numerosos casos, hemos podido observar fluorescencia localizada en los conductillos dentinarios colindantes a estas franjas.

Los espacios interglobulares de Czermak mencionados anteriormente, estaban incluidos en las franjas fluorescentes. En la zona desorganizada de las cúspides, pudieron apreciarse en todos, mayor o menor número de glóbulos brillantes, que daban al

conjunto el aspecto de espuma, Fig.56. En las crías nacidas durante la administración de la última serie de las distintas tetraciclina se notó una zona de fluorescencia más extensa; abarcando toda la longitud del diente, habiendo también mayor aumento en cámara pulpar. La fluorescencia del esmalte fue más intensa en las proximidades de la zona germinal.

Con respecto a la fluorescencia dada por las tres tetraciclina administradas, pudimos observar que la TC, PMTC fueron iguales en color e intensidad, mientras que la de OTC fue levemente más opaca.

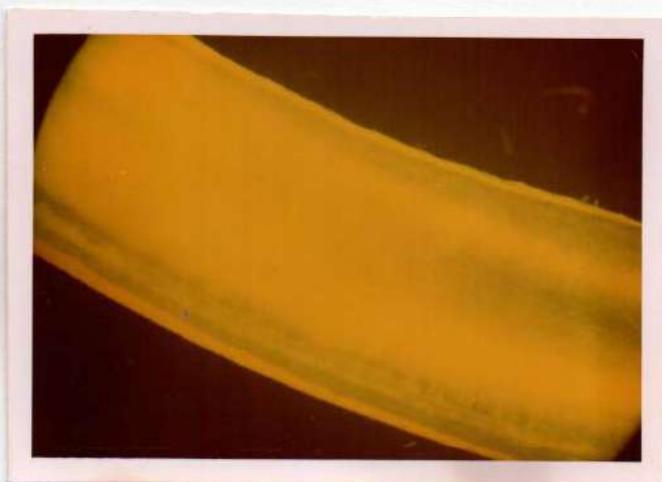


Figura 55.- Fotomicrografía tomada con luz ultra-violeta (4 X). Puede observarse la nítida fluorescencia amarilla de la dentina, que refleja la incorporación de tetraciclina (La homogeneidad de la misma se debe a que no atraviesa la cámara pulpar el corte abarcando una capa completa de dentina). También en el esmalte, en la zona cercana al límite amelo-dentinario puede verse claramente una franja de incorporación del fármaco, (la fluorescencia del borde externo del esmalte se debe a un fenómeno de óptica).



Fig. 5g.- La figura permite observar la falta de homogeneidad en la incorporación de las tetraciclinas a las zonas cuspídeas de los incisivos. En la parte media de la figura pueden distinguirse glóbulos bien delimitados. La extensión de la zona anormal es de 85 μ .

Lote testigo

Material de estudio obtenido de 15 crías; comprendiendo 5 hemi-maxilares, 15 incisivos inferiores y 5 incisivos superiores.

Observación macroscópica

A luz común:

Tanto en las hemi-mandíbulas como en los incisivos aislados, éstos presentaron color blanco lechoso o levemente grisáceo.

Luz ultra-violeta:

Huesos maxilares y dientes presentaron fluorescencia azul, estos tejidos al ser observados con luz ultra-violeta re-

flejada y por lo tanto claramente distinta de la amarilla brillante que presentan los tejidos con tetraciclina incorporadas.

Examen microscópico

Luz común:

Los tejidos duros de estructura normal, salvo en las cúspides de los incisivos donde se observó una zona desorganizada de tejido dentinoide; que abarcó en todos los casos menos de 1/5 de la porción de incisivo erupcionado (Fig. 57 - 58).

No se observaron espacios de Czermak y excepcionalmente tenues líneas incrementales.

Luz ultravioleta:

No se vió ninguna alteración en la fluorescencia azul verdosa propia de los tejidos dentarios, al ser observados con luz ultra-violeta transmitida.



Figura 57.- Fotomicrografía (4 X) de incisivo inferior de cría testigo. Puede observarse claramente la reducida zona anormal en la cúspide.



Figura 58 .- Fotomicrografía (10 X) de incisivo de cría testigo, en la cual puede observarse que la anomalía estructural de los tejidos es mucho menor que en los animales que recibieron tetracliclinas.

CRIAS DE 20 A 25 DIAS

El material de estudio de este grupo consistió en 10 hemí-maxilares, 15 incisivos inferiores, 5 superiores, 8 molares; se obtuvo de 15 crías.

Observación macroscópica

Luz común:

En las hemí-mandíbulas, se pudieron observar los primeros y segundos molares erupcionados; los primeros con las raíces formadas.

La zona germinal de los incisivos había llegado en su avance distal a la altura de los gérmenes de los terceros molares.

En la porción erupcionada de los incisivos, pudo observarse en el esmalte el comienzo de la pigmentación amarillo-grisácea en los inferiores y anaranjada en los superiores, típico de los animales adultos.

No se observó pigmentación amarilla imputable a depósito de tetraciclinas.

Los dientes aislados, mostraron en la parte erupcionada, pigmentación característica del esmalte, y en la región media, vestigios de leve pigmentación amarilla. En las cúspides la faceta de atricción.

Los molares no presentaron cambios de coloración.

Luz ultravioleta:

Las hemi-mandíbulas mostraron una franca disminución de zonas de permanencia del fármaco; limitándose la fluorescencia ósea a la rama ascendente y al hueso de la zona alveolar, mientras que en los elementos dentarios aún persistía en zona anterior de incisivos, (Fig. 59).

Cámara pulpar, periodonto y hueso esponjoso no presentaron fluorescencia amarilla.

En los dientes aislados se vio fluorescencia en región incisal y cuerpo del diente, en las capas de dentina próximas al límite amelo-dentinario.

Observación microscópica

Luz común:

En los cortes se observó la desaparición de la zona organizada por el desgaste fisiológico; se constató espacios de Czermak en zona incisal de 2 incisivos (13,33%) y líneas incre-

mentales de Owen, muy marcadas en amplitud y pigmentación. Se observa formación de dentina secundaria entre la pulpa y faceta de atricción.

En el esmalte, además de estrías ligeramente pigmentadas pudieron observarse líneas mas claras o translúcidas indicadoras de menor calcificación, (Fig. 60).

En los molares no se observaron anomalías estructurales, salvo en un caso, en que se vió estrías oscuras semejantes a lamelas en el esmalte, (12,5%).

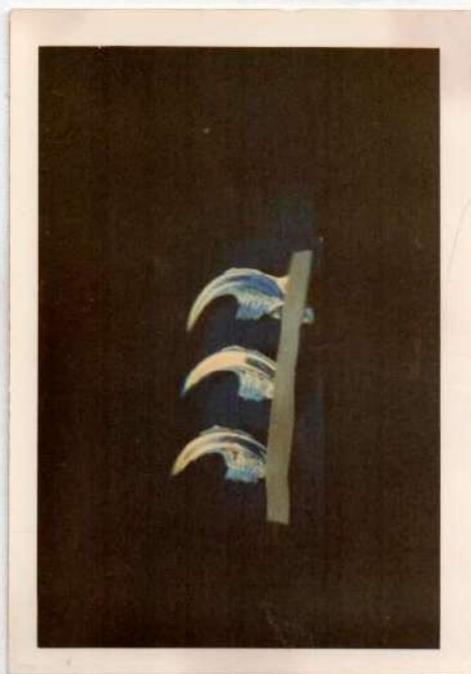


Figura 59 .- Fotografía tomada con luz UV. Puede observarse, en la cara lingual, desgastada de las hemimandíbulas, la progresiva desaparición de la fluorescencia, debida al remodelamiento óseo y crecimiento dentario. Comparando las tres figuras puede verse como la zona fluorescente de los incisivos va migrando hacia la cúspide, y desapareciendo también la del hueso alveolar.



Figura 60.- En esta fotomicrografía de una sección de incisivo inferior, pueden verse claramente las líneas incrementales acentuadas y pigmentadas.

Luz ultravioleta

La observación de los incisivos muestra una fluorescencia disminuída, abarcando la dentina de la zona incisal y decreciendo en la parte media del diente. La pigmentación se presenta en forma de bandas amarillas. No pueden distinguirse las líneas correspondientes a cada administración de TC.

En el esmalte, la fluorescencia fue variable.

En los primeros molares encontramos leves líneas fluorescentes cercanas al límite amelo-dentinario.

Testigos:

La observación del material proveniente del lote testigo de 5 crías de igual edad, presentó los siguientes hechos:

Observación macroscópica

Luz común:

En los hemi-maxilares, encontramos erupcionados los primeros y segundos molares, presentando los primeros sus raf-

ces formadas.

Los incisivos con incipiente faceta de abrasión y comienzo de pigmentación de la cara externa del esmalte, color amarillo grisáceo los inferiores y anaranjado los superiores.

La zona formativa de los incisivos estaba a la altura de la cara distal del tercer molar.

Luz ultravioleta:

Se observó solo cierta fluorescencia azul.

Observación microscópica:

Con luz común:

Tanto el esmalte como la dentina presentaron estructura normal, no pudiendo apreciarse alteración en la uniformidad de la transparencia.

Con luz ultravioleta:

Presentaron fluorescencia azul verdosa, sin vestigios de amarillo en los bordes del esmalte.

CRÍAS DE MAS DE 30 DIAS

Se observó material obtenido de 5 crías.

Examen macroscópico

Luz común:

De hemi-mandíbulas y dientes aislados, mostró el incremento de la pigmentación típica del esmalte y de la faceta de desgaste.

El diámetro y longitud de los incisivos fue igual a los testigos.

Luz ultravioleta:

En la cara externa de las hemi-mandíbulas, ausencia completa de fluorescencia; en la cara lingual vestigios, en la cortical alveolar situada por mesial de los molares. Los dientes, salvo algunas cúspides, mostraron marcada disminución de fluorescencia, menos en los primeros molares.

Examen microscópico

Luz común: En los cortes por desgaste de los incisivos inferiores, se vieron los tejidos normales y de estructura homogénea. Líneas incrementales poco evidentes. Los molares no mostraron anomalías.

Luz ultravioleta:

Persistían vestigios de fluorescencia en algunas cúspides de incisivos. En los primeros molares se observó fluorescencia en una delgada franja ubicada aproximadamente en la parte media del espesor dentinario.

Testigos:

Iguals características, salvo los vestigios de fluorescencia.

DISCUSION

La transmisión placentaria de las tetraciclinas es ya un hecho aceptado y la fijación de las mismas en los gérmenes dentarios fetales, fue demostrada experimentalmente por Borsati-Scolari (103) en ratas, Fellipi - Mela (84) en lauchas, y Owen (99) en perros.

Los resultados de este trabajo confirma este hecho, ya que el cien por ciento de los dientes de crías de ratas inyectadas con tetraciclinas durante diversos períodos de gestación, mostraron una clara evidencia de la incorporación de estos fármacos, a través de la característica fluorescencia amarilla al ser expuestos a la luz ultravioleta. Debido a esta cualidad también se pudo constatar la rápida declinación de los niveles de tetraciclinas incorporadas a los tejidos blandos, al suprimir la administración.

En los cortes histológicos de cabezas de crías recién nacidas, se observó mayor fluorescencia de los tejidos blandos en aquellas cuyo nacimiento se produjo durante el período de administración del fármaco; y una disminución de la misma, en las crías nacidas durante los períodos intermedios, siendo inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde la última administración.

En las crías de 24 horas, la fluorescencia de los tejidos blandos, si bien evidente, mostró ya una atenuación, como reflejo de la disminución de los niveles séricos de la droga.

Con respecto al tejido óseo y dentario, no pudieron observarse estas variantes.

En los cortes de maxilares, los gérmenes dentarios presentaron fluorescencia en todos sus tejidos, pero más marcada y persistente en las capas de matriz de esmalte y dentina en vías de mineralización. Pudo notarse claramente el apósito de las mismas comparando los cortes de gérmenes de recién nacidos, que se presentan casi redondos; con los de crías de 48 horas en que son francamente ovalados, debido al incremento de las capas de matriz de esmalte en la cara inferior externa de los incisivos. Según Griffith - Farris (32) la aposición de dentina comienza entre 20 y 21 días de vida intrauterina y la de esmalte, 24 horas después, progresando con un incremento de 16 micras diarias.

Con respecto a las distintas tetraciclinas empleadas, no se ha podido constatar las diferencias de fluorescencia mencionadas por Boyle y Miller (32), Bridges y col. (42) mediante administración directa.

La primera observación de cortes de maxilares y dientes con luz ultravioleta, permitió constatar la incorporación de tetraciclinas en todo el tejido óseo y dentario, inclusive en las zonas de aposición, es decir aquéllas con menor porcentaje de calcio; siendo llamativo el hecho, también observado por Zuzman (262), de que la matriz de esmalte en vías de mineralización, presentara mayor fluorescencia que el esmalte más calcificado. Esto podría considerarse como una coincidencia con la teoría sustentada por Milch y col. (157) quienes sugirieron como sitio de incorporación de las tetraciclinas, un complejo de colágeno y minerales; y también con Kohn (135) quien encontró experimentalmente in vitro un mayor grado de fluorescencia del compuesto Ca^{++} + TC en presencia de una macro-molécula tal como la del ácido

deoxiribonucleico o la albúmina del suero humano. Sayegh (199) por su parte en base a experimentos realizados, consideró que la combinación de tetraciclinas, minerales y matriz orgánica es la hipótesis más razonable para explicar la incorporación de las tetraciclinas.

No confirma en cambio la teoría sustentada por Epker y Finelmann (67) de que la incorporación consiste en una simple quelación del antibiótico con la parte mineral.

Con respecto al estudio microscópico con luz ultravioleta de los cortes de incisivos, se encontró que la fluorescencia en la dentina se presenta en forma de bandas más o menos anchas, pero no pudieron distinguirse las líneas más visiblemente fluorescentes que coinciden con cada inyección de antibiótico, como las encontradas en animales que han recibido directamente el fármaco.

Este hecho podría atribuirse a una mayor estabilidad de los niveles de tetraciclinas en la circulación fetal, que no estarían tan influenciadas por las fluctuaciones ocasionadas por cada nueva administración,

Las bandas fluorescentes coincidieron en todos los casos con las zonas que vistas con microscopio común, presentaron calcificación defectuosa.

La delimitación de estas franjas fluorescentes, fue siempre más nítida en el borde externo, es decir el más cercano al límite amelo-dentinario; y más difusa en el interno o próximo a la cámara pulpar en el cual se continúa en forma de tenues irradiaciones que coinciden con los conductillos dentinarios. Sayegh y Gassner (199) describieron "un borde en forma de cepi-

llo" y sugirieron que ésto es debido a la fluorescencia que ocurre a lo largo de los conductillos dentinarios como consecuencia de una probable difusión de las tetraciclinas, desde una zona de alta concentración, a otra de menor concentración.

Con respecto a la fluorescencia del esmalte que aún está en discusión, puede decirse que se ha constatado en todos los casos, si bien con variantes de intensidad y siempre menor que en la dentina. Con ésto se corroboran las observaciones realizadas por Owen (175) en dientes de perros que recibieron directamente el fármaco y por Bennett y Law (74) quienes, también en perros demostraron la presencia de TC en esmalte, mediante estudios espectroscópicos, no coincidiendo en cambio con Harcourt y col. (102) quienes afirmaron que, lo que los autores antes citados consideran fluorescencia, se debe solamente a un reflejo de la luz en las caras de los prismas del esmalte. También Siervo y Dal Masso (211) niegan haber encontrado fluorescencia en esmalte.

Un hecho muy evidente fue la progresiva pérdida de fluorescencia del esmalte a medida que aumentaba su proceso de calcificación o maduración; a este respecto Zuzzman (262) en sus investigaciones encontró que en las primeras fases de formación dentaria, la incorporación de tetraciclinas era similar en dentina y esmalte, pero en las fases subsiguientes había un incremento en la dentina.

En la zona cuspídea se encontró marcada fluorescencia en todos los dientes, pero de distribución heterogénea. En la mayoría de los casos, se la vio en forma de conglomerados, en los cuales aparecían más o menos nítidamente, conformaciones circulares circunscriptas por líneas de brillante fluorescencia. Estos

glóbulos de dentina se encontraban parcialmente unidos o totalmente libres. Esta marcada incorporación del antibiótico, sugirió la posibilidad de que éste pueda ser el factor causal del incremento cuali y cuantitativo de esta zona desorganizada que normalmente está limitada a la cúspide de los incisivos recién erupcionados. Se la consideró habitual por haberla encontrado en todos los animales testigos, pero no se pudo obtener confirmación de esta característica, mediante el estudio de las publicaciones referentes al tema.

Con respecto a la posible influencia de las tetraciclinas en la magnificación de dicha zona, tampoco se hallaron referencias, probablemente porque todos los estudios hechos en ratas, en los cuales se observó material dentario, han sido realizados en animales mayores y por administración directa. Es decir que las posibles alteraciones de las cúspides, han desaparecido por abrasión fisiológica, y además, la incorporación del antibiótico se realizó en las zonas dentarias formadas durante la época de administración.

Solamente se encontró una cierta relación con un detalle mencionado por Eger, Kamerer (66) quienes observaron mayor abrasión en los incisivos de ratas que recibieron tetraciclinas; y también con Hermann y Wehse (109) quienes observaron el mismo hecho. Ahora bien, si como ha demostrado Marsland (148) el primer signo de formación de tejidos duros en el incisivo de rata es el depósito de matriz de dentina que comienza en la superficie pulpar de la membrana amelo-dentinaria en el vértice de la papila dental. Existiendo además una estrecha interdependencia entre amelogenesis y odontogenesis, ya que la dentina se forma

debido a la influencia organizadora del epitelio del esmalte y éste no puede producirse sin la base de dentina. La suma de estos hechos sugiere, que cualquier interferencia en el apósito de dentina involucra también anomalías de esmalte.

Asociando a lo anterior, el hecho de que las tetraciclina se localizan en los tejidos en proceso de neoformación, y también que según lo sugerido por diversos autores, dañan especialmente a las células jóvenes y que tienen una acción semejante al fluoruro de sodio, que en dosis muy altas afectan más al esmalte que a la dentina, según lo demostraron Antalovska y col. (11) Eiseman y Yaeguer (65); puede surgir en conjunto un principio de explicación acerca de la directa intervención de las tetraciclina en la producción de esta anomalía encontrada en las cúspides de los incisivos de las crías de ratas que recibieron tetraciclina durante la gestación.

Otro hecho llamativo que surgió de esta observación, fue la persistencia de fluorescencia en la pulpa de los incisivos de crías de 10 días, o sea más de 240 horas después de terminada la administración de tetraciclina. Si consideramos que la persistencia sérica de este fármaco en la rata no excede las 24 horas, y que su presencia en la pulpa al depender de la irrigación sanguínea, debería ser proporcional a la misma, entonces se deberá pensar que esta prolongada persistencia podría deberse a una relativa fijación de la droga en el tejido pulpar.

Antalovska y col. (10) observaron esta persistencia hasta 96 horas después de administración directa de dosis grandes, pero como este fue el lapso que abarcaron sus observaciones, no puede saberse la evolución posterior. En cambio afirman que

empleando dosis terapéuticas solo encontraron fluorescencia en la pulpa hasta 48 horas después de la administración de la tetraciclina. Ellos atribuyen esta persistencia a una fijación temporánea del fármaco a las paredes de la cámara pulpar, cuya posterior liberación contribuiría a mantener los niveles pulpares por un tiempo mas prolongado.

Los hallazgos de este trabajo no coinciden totalmente con esta teoría, pues no siempre se encontró el incremento de fluorescencia en las paredes de la cámara pulpar en la cual basan su hipótesis estos autores; y aún más, en la mayoría de los casos se encontró en el tejido pulpar núcleos o conglomerados, casi siempre bien delimitados, de intensa fluorescencia que apoyan nuestra teoría de que existe una fijación de las tetraciclinas en el tejido pulpar, que si bien no tan estable como en los tejidos duros, sobrepasa mucho la de los tejidos blandos.

La observación con luz común mostró una leve coloración amarilla de los huesos maxilares, más marcada en las crías de poca edad, que fue desapareciendo con el sucesivo remodelamiento óseo.

La prolongada persistencia en la cortical de la zona alveolar situada mesialmente a los primeros molares, indicaría que esta zona tiene una gran estabilidad y sufre pocas modificaciones con el ulterior crecimiento maxilar.

No se encuentran alteraciones morfo-estructurales como las mencionadas por Fillipi y Mela (73) quienes administrando tetraciclinas a lauchas durante la gestación, encontraron hipoplasia de mandíbula en el 30% de los embriones, además de

fisuras palatinas. Esta diferencia de hallazgos puede deberse al hecho, mencionado por Pallach (177) de que las tetraciclinas tienen mayor efecto tóxico para las lauchas que para las ratas.

La observación macroscópica de incisivos, mostró una leve pigmentación amarilla solo evidenciable al compararlos con los testigos, pero no se pudo apreciar diferencias de matices debidas a las tres tetraciclinas empleadas; al respecto, Bridges y col. (42) en administraciones directas de dosis terapéuticas afirman haber visto diferencias de coloración inherentes a los diversos tipos de droga empleada. No se encontró aumento en el tamaño de los dientes como el citado por Eger y Kaminer (66) quienes observaron mayor volumen en los incisivos de ratas después de administración directa de tetraciclinas. En cambio pudo constatarse un leve adelgazamiento en la zona inmediata a la cúspide, coincidiendo con la estructura anormal observada microscópicamente.

El estudio microscópico de los cortes de dientes recién erupcionados mostró en las cúspides una zona de tejido dentinoide de estructura atípica, que si bien pudo observarse también en los testigos, fue siempre mas anormal y amplio en los animales con tetraciclinas.

Los odontoblastos aparecían poco diferenciados y anormalmente dispuestos, siendo indefinido el límite entre cámara pulpar y tejidos adyacentes. El extremo distal de las cúspides aparecía a menudo erosionado.

La observación de los tejidos duros bien diferenciados de la parte media de los incisivos mostró, en numerosos ca

sos, evidentes alteraciones en la mineralización de la dentina, manifestada por líneas incrementales marcadas y aún pigmentadas, semejantes a las observadas por Herrman (109) en experiencias similares y por Beverlander y col.(32) quienes mediante administración directa del fármaco observaron inhibición parcial o total de la mineralización.

Según Erausquin (69) en la rata, estas líneas incrementales magnificadas, al igual que los espacios interglobulares de Czermak son evidencias de una dentinogénesis defectuosa o alterada, ya que en la dentina bien calcificada, son raras.

En el esmalte, las líneas de Retzius observadas pueden considerarse como anormales, ya que según el mismo autor no existen en el esmalte normal.

Se considera que la poca incidencia de hipoplasia de esmalte hallada no significa una negación de esta posibilidad, sino una evidencia de que, a las dosis empleadas, en estos experimentos no se obtuvieron en los fetos, niveles séricos lo suficientemente elevados como para afectar a la normal función de los odontoblastos.

Mediante administración directa, entre otros, han observado hipoplasia de esmalte: Owen (175) en perros; Storey (220) en ratas; mientras Omnell y col. (168) en un estudio específico, encontraron que aún a dosis moderadas, las tetraciclinas producen defectos de esmalte que en relación directa con la dosis, se manifiestan por diverso grado de hipomineralización hasta hipoplasia. Hamastrom (98) encontró fluorescencia en el esmalte de molares de rata 1 hora después de administrar tetraciclina por vía parenteral. También menciona haber encontrado

una relación inversa entre fluorescencia y radiopacidad o sea mayor o menor grado de calcificación.

Referente a las observaciones generales realizadas durante esta investigación, se menciona también que la OTC parecería tener un cierto efecto adverso sobre la gestación, ya que también Borsati y Scolari (36) mencionan una disminución en el número de crías, posterior a la administración de este fármaco.

Mientras que Cohlán y Beverlander (51) afirman que las tetraciclinas administradas entre el 10^o y 15^o día de gestación producen una reducción del 28% del tamaño fetal; lo cual coincide parcialmente con nuestros hallazgos después al administrar PMTC.

Si bien los resultados obtenidos mediante la experimentación animal, son imprescindibles en la prueba de los medicamentos, no son nunca extrapolables en forma absoluta al ser humano, ya que hay variantes inherentes a cada especie, cepa y aún individuales, los cuales, según Barker y Chaia (19), durante la gestación son incrementados por función de la placenta, fisiología del útero y diferencias inherentes al feto mismo.

Con respecto a la rata, hay semejanzas morfo estructurales de la placenta con la humana, pero el metabolismo es más alto, requiere la administración de dosis mayores de drogas para obtener niveles sanguíneos equivalentes. Estos últimos también serán afectados por la mayor o menor absorción de la droga, ritmo de excreción de la misma o ambos a la vez.

Según experimentos realizados por Maynard y col. (

existe en los seres humanos una relación más estrecha entre los niveles séricos de TC de la madre y del feto; que los obtenidos por Simpson y col.(215) en roedores.

En el género humano, está fehacientemente comprobado que la placenta es permeable a las tetraciclinas(Charles 53) habiendo demostrado en la circulación fetal, concentraciones equivalentes al 50 y 100% de los niveles sanguíneos de la madre (Kuicher y col. 173) (Maynad). Como los niveles séricos fetales reflejan los maternos, la tetraciclina adquirida por vía placentaria puede proveer niveles promedio más altos en el feto de los que se obtienen en el prematuro o recién nacido después de una dosis normal de 7 mg/kg cada 6 horas; con lo cual obtendríamos las altas dosis necesarias para producir alteración, según fue múltiplemente demostrado por Uris - Ibsen (232), Owen (175), Storey (220).

También las alteraciones esqueléticas encontradas por Beverlander y col. (32) en embriones de pollo que se manifestaron por inhibición del crecimiento e incompleta mineralización; por Fillipi (74) que encontró severas anomalías esqueléticas en crías de ratas, inhibición temporaria en el crecimiento de niños prematuros demostrada por Cohan y col. (51).

Estos hechos confirmarían así la posibilidad de que la administración de tetraciclinas durante el período de gestación que coincide con la odontogénesis, puede dar lugar, además de la pigmentación a defectos estructurales en los tejidos duros de los dientes, cuya magnitud estará condicionada por la dosis(Febles 72) momento y vía de administración.

II.- PASAJE DE TETRACICLINAS DE LA MADRE A LAS CRIAS POR LA LECHE

Como se mencionó anteriormente en la reseña bibliográfica, la excreción de tetraciclinas por vía láctea, es un hecho aceptado y comprobado por Gruner y otros autores. Sin embargo, esto no se tuvo en cuenta como posible vía de incorporación del antibiótico a los dientes de los hijos y sus consecuencias, tanto es así, que la lactancia no figura como período de precaución para la administración de tetraciclinas a la par del embarazo y primera infancia.

En la bibliografía a nuestro alcance no hemos encontrado ninguna investigación específica al respecto; por ello consideramos de interés comprobar experimentalmente esta vía con el propósito de investigar lo siguiente:

- 1) Si a dosis terapéuticas, administradas a la madre, la cantidad asimilada por la cría es suficiente para producir fluorescencia en los tejidos dentarios.
- 2) Si se produce pigmentación.
- 3) Si hay relaciones evidentes entre dosis y grado de incorporación.
- 4) Si se producen alteraciones estructurales en los tejidos duros dentarios.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 48 ratas madres de raza Long-Evans de

155 g \pm 10 de peso, con crías recién nacidas en número total de 247, divididas en 4 lotes. El primer lote de ocho animales con 60 crías fue utilizado como testigo. Las madres de los restantes de 12 ratas cada uno, con un promedio de 6 a 7 crías, fueron inyectadas por vía subcutánea, respectivamente con oxitetraciclina (OTC), clorhidrato de tetraciclina (TC) y pirrolidín-metiltetraciclina (PMTC) a partir del primer día post-parto. Recibieron la droga diariamente durante un período de 10 días. Las dosis usadas fueron de TC 100 mg/kg/día; de OTC 75 mg/kg/día y de PMTC 50 mg/kg/día.

A las 48 horas de comenzada la administración del antibiótico, se sacrificó con sobredosis de cloroformo una cría de cada dos madres. Se separaron las cabezas fijándolas en formol al 10%. Posteriormente se hicieron cortes frontales y sagitales seriados de ambos maxilares sin decalcificar, con micrótopo congelador.

Las observaciones posteriores se efectuaron en crías de 7, 14 y 28 días. De las crías de 7 días, en adelante las muestras obtenidas fueron 1 hemi-mandíbula, y un incisivo inferior del lado opuesto incorporando los molares en las de más de 10 días. El material así obtenido se conservó en frascos oscuros con formol al 10%. Las mandíbulas se dividieron a nivel de los incisivos. Una hemi-mandíbula se utilizó para el estudio macroscópico, dejando la cara externa intacta; mientras que la cara lingual fue ligeramente desgastada con discos de diamante en un plano paralelo a su superficie, con objeto de permitir la visualización total de los tejidos óseos y dentarios; ello nos dio la posibilidad de observar la totalidad del incisivo inferior, desde

su parte erupcionada, cuyos tejidos están completamente calcificados, hasta la región apical en pleno estado formativo y también los molares en diversas etapas de evolución.

De la restante hemi-mandíbula se aislaron los incisivos y en los de mayor edad los molares.

Se efectuaron cortes por desgaste, y se montaron sin colorear con bálsamo de Canadá para la observación microscópica a luz común; y con aceite no fluorescente y cubre-objeto sellado con parafina, para la observación con microscopio ultravioleta.

Resultados

Crías de 48 horas de edad (15 inyectadas y 2 testigos).

1) Observación macroscópica con luz U.V.

De los cortes histológicos mostró una amplia fluorescencia visible a simple vista en los 15 animales que recibieron tetraciclina por la leche materna y ninguna en los testigos.

2) Observación microscópica a luz común

Mostró tejidos normalmente distribuidos y en diversas etapas de formación tanto en testigos como inyectados.

3) Observación microscópica con luz U.V.

En las crías de madres inyectadas con tetraciclinas se notó fluorescencia en los tejidos blandos (Figs. 61 - 62) y zonas de neo-formación ósea y dentaria.

En los cortes verticales de maxilar inferior, los gérmenes se ven como círculos u óvalos rodeados por una zona intensamente fluorescente; según el sitio donde se ha hecho el corte, presentan variable ensanchamiento en su parte inferior, de-

pendiendo ésto del grado de aposición de matriz de esmalte (Fig. 63). En el tejido óseo la fluorescencia no fue completa ya que los tejidos duros, cuya formación se ha completado, no incorporan tetraciclinas.

En los testigos se encontró solo auto-fluorescencia azul verdosa en los tejidos calcificados.

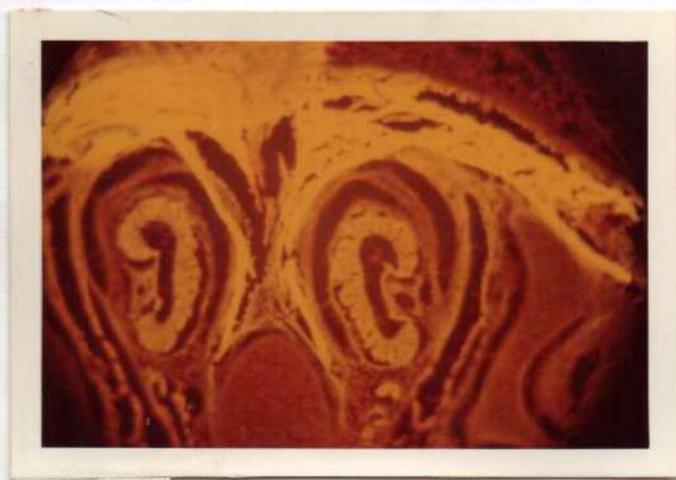


Figura 61 .- Corte transversal de maxilar de cría de 48 horas. Puede observarse fluorescencia en los tejidos blandos, gérmenes dentarios y zonas de neo-formación ósea. Fotomicrografía con luz U.V. (4 X).



Figura 62.- Corte sagital de maxilar de cría de 48 horas donde puede observarse la incorporación de tetraciclinas a la piel, pelos y bulbos pilosos.
Fotomicrografia con luz U.V. (10 X).

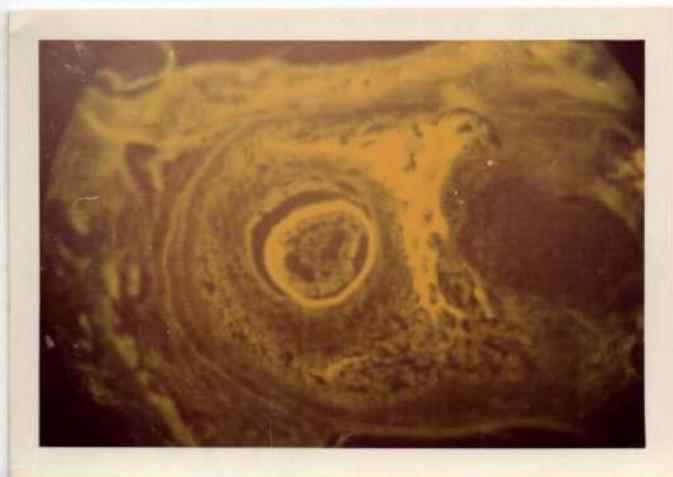


Figura 63.- Corte transversal de mandíbula en el cual puede observarse la marcada fluorescencia del germen dentario y del hueso neo-formado.

CRIAS DE 7 DIAS

(30 crías cuyas madres recibieron 7 dosis de antibiótico)

Observación macroscópica:

a) Con luz común:

No hemos constatado ninguna alteración en la estructura ósea y dentaria de las hemí-mandíbulas. Tampoco hubo alteraciones en la coloración. La pequeña porción de incisivo que emerge del hueso (1,5 mm) presentó en la punta una pequeña zona más cretácea.

b) Con luz U.V.:

Se observó en la cara vestibular una fluorescencia total de toda la pieza. En la cara lingual la fluorescencia también fue general aunque con variantes en la intensidad de acuerdo al tejido considerado. Ciertos maxilares presentaron una fluorescencia tan marcada y homogénea que daban la impresión de haber estado sumergidas en antibiótico, pertenecían al grupo que recibió TC.

En algunos casos la porción más distal de la cúspide no presentó fluorescencia.

Examen microscópico:

a) Con luz común:

Se notó en el extremo incisal la zona de estructura anormal, irregularmente organizada, que hemos mencionado anteriormente. Los límites de la cámara pulpar fueron poco definidos. Esta zona desorganizada abarcó aproximadamente la porción anterior del diente, (Fig. 64).

En el resto se observaron los tejidos bien organizados y claramente delimitados.

b) Con luz U.V.:

Todo el elemento dentario muestra fluorescencia, salvo a veces en la punta de las cúspides. En la región no organizada, se notan zonas aisladas de fluorescencia intensa, que aparentan acúmulos de drogas, (Figs. 65- 66). A mayor aumento pueden distinguirse claramente los glóbulos de dentina.

La fluorescencia más marcada de la parte media se observa en la capa de odontoblastos que agrega a la intensidad una brillantez peculiar; otra zona que muestra gran intensidad es la capa de esmalte en vías de calcificación, (Figs. 67 - 68). También la pulpa muestra incorporación del fármaco, la cual no es homogénea.

La porción apical o germinativa muestra asimismo elevada fluorescencia.

En el hueso alveolar que rodea al germen de los molares, hubo gran fluorescencia en el trabeculado óseo.

Referente al grado de fluorescencia, dado por las tres tetraciclinas investigadas, pudimos observar que los dientes obtenidos de crías cuyas madres recibieron TC, presentaban fluorescencia más marcada y brillante; los de OTC algo más opaca y los de PMTC, si bien amarilla y brillante, fue menos intensa o definida.

Globalmente podemos decir que en esta edad hemos visto el mayor grado de fluorescencia en la zona media y germinativa, si bien prácticamente todo el elemento dentario presentó fluorescencia.

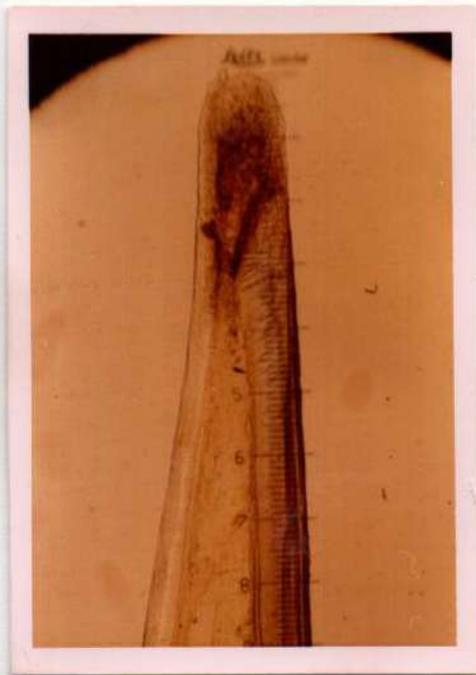


Figura 64.- Se observa la zona cuspídea desorganizada.
Fotomicrografía 4 X (Escala 1 división: 25,5)



Figura 65.- Puede observarse fluorescencia en esmalte, denta-
na y cámara pulpar. En la zona cuspídea la incorporación se e-
fectuó en conglomerados, igual que en la pulpa.
Fotomicrografía 4 X (Escala 1 división: 25,5).



Figura 65.- Corte de incisivo inferior de cría de 7 días. Se observa nítidamente la fluorescencia en los odontoblastos y dentina neo-formada, como también en la zona cuspídea. Fotomicrografía con U.V. (4 X).



Figura 66.- Corte de incisivo inferior. Puede observarse que la cúspide no presenta fluorescencia, siendo ésta en cambio muy marcada en la zona de esmalte y dentina neo-formados. También en el tejido pulpar pueden observarse acúmulos de droga. Fotomicrografía con U.V. (4 X).

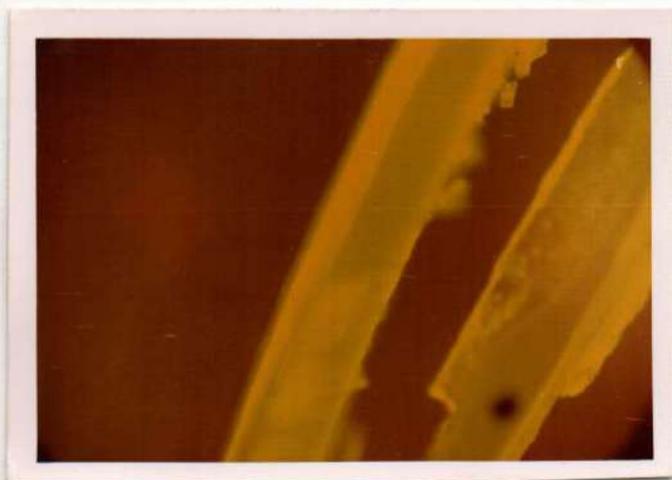


Figura 67 .- Corte de parte media de incisivo inferior. Se observa marcada fluorescencia en el esmalte en fase de mineralización. Pudiendo distinguirse claramente el progresivo ensanchamiento de la banda de incorporación. También puede observarse fluorescencia en la capa de odontoblastos y pre-dentina; mientras que en el resto de la dentina es nula.

Testigos (10 crías de 7 días)

Examen macroscópico:

a) Con luz común:

Tanto el tejido óseo como dentario mostró coloración blanco grisácea. Notándose en las cúspides de los incisivos una pequeña zona de aspecto cretáceo (Fig.

b) Con luz U.V.:

Se observó solo autofluorescencia azul.

Examen microscópico:

a) Con luz común:

Mostró tejidos homogéneamente constituidos, sin líneas incrementales destacadas. En las cúspides se observó la zona de

tejido no organizado, descripta anteriormente.

b) Con luz U.V.:

Se vio solo fluorescencia azul verdosa.

CRIAS DE 14 DIAS (14 dosis - 60 animales)

Examen macroscópico:

a) Con luz común:

No se observan alteraciones, salvo cierta opacidad cretácea en algunas cúspides. En general no hay aún faceta de atrición.

b) Con luz U.V.:

En la cara vestibular de la mandíbula, se observa fluorescencia homogénea ligeramente mayor que en los casos anteriores.

En el desgaste de la cara lingual, se ve franca fluorescencia en casi todo el tejido óseo. Muy marcada en el hueso alveolar de la zona molar. También en los gérmenes de los molares, en el órgano del esmalte y papila dentaria. En los incisivos fue casi homogénea en la totalidad del cuerpo del diente y zona germinativa; y en la mayoría también el tercio incisal, salvo algunos casos en que se veían las cúspides con fluorescencia azul, (Fig. 69).

En el tejido pulpar la fluorescencia no fue homogénea; la capa de odontoblastos, en cambio, presentó un brillo amarillo intenso.



Figura 68.- Fotomicrografía con luz U.V. de caras linguales de hemi-mandíbulas. Se observa fluorescencia en los tejidos duros de incisivos y molares. También en el hueso alveolar.

Examen microscópico:

a) Con luz común:

Se observó la persistencia de la zona cuspídea desorganizada; y en algunos casos comienzo de formación de la faceta de atricción.

Se observó una mayor diferenciación de las líneas incrementales en la dentina, que presentaban coloración amarilla o anaranjada; en dos casos aislados espacios de Czermak. También en el esmalte se observaron franjas mas pigmentadas, (Fig.⁷⁰).

b) Con luz U.V.:

Se vio un aumento de la superficie fluorescente en la zona media del diente. En algunos casos se alcanzó a distinguir en la dentina dentro de las bandas, líneas ligeramente más brillantes (Fig.⁷⁰). La pulpa presentó núcleos dispersos de color amarillo brillante.

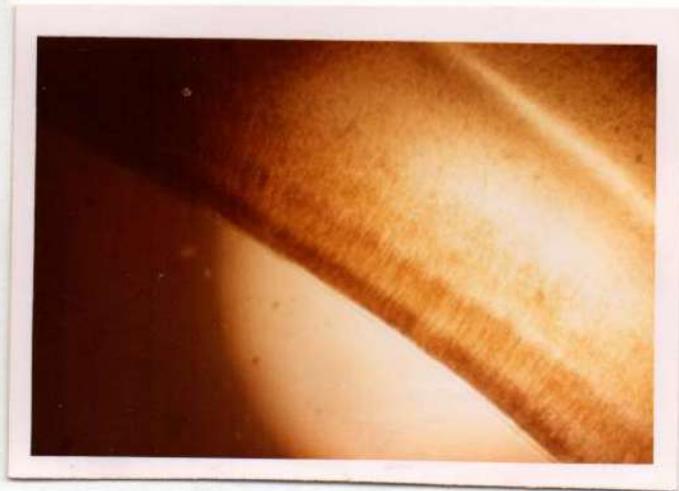


Figura 69 .- Corte de incisivo inferior de cría de rata inyectada. Pueden observarse las bandas pigmentadas de incorporación de tetraciclinas. Fotomicrografía 4 X.



Figura 70 .- Pueden observarse claramente dos líneas fluorescentes, paralelas al límite amelo-dentinario y cuya amplitud va aumentando progresivamente. Una está en la dentina y la otra en el esmalte. También la pulpa presenta marcada fluorescencia que pareciera continuarse en los conductillos dentinarios limítrofes.

En la porción no erupcionada del diente la fluorescencia de esmalte y dentina fuer marcada. En la zona germinativa llega al grado máximo, (Fig. 72).

En la parte ya erupcionada, la fluorescencia de la dentina fue pronunciada y similar en todos los casos, mientras que en el esmalte fue variable. En algunos casos, encontramos fluorescencia homogénea en todo el espesor del esmalte; en otros, franjas de espesor progresivo.

En los gérmenes y coronas de molares se observó en todos los casos, fluorescencia en la dentina y el esmalte, (Fig. 73).

Con respecto a las variantes inherentes a las tres tetraciclinas, persistieron las características mencionadas anteriormente.



Figura 71.- Corte de zona formativa de incisivo inferior. Puede observarse la marcada fluorescencia que presentan todos los tejidos, tanto blandos como duros en proceso de mineralización. Fotomicrografía con luz U.V. (4 X).



Figura 72.- Corte de germen de 2^a molar inferior, en el cual el grado de fluorescencia indica amplia incorporación de tetraciclinas, tanto a dentina como a esmalte. Fotomicrografía con luz U.V. (4 X).

Testigos (8 crías de 14 días)

Observación macroscópica y microscópica: Presentaron características semejantes a las de los animales de 7 días; salvo el mayor grado de erupción de los incisivos y el esbozo de la faceta de atricción en unos pocos ejemplares.

CRIAS DE 21 DIAS (14 dosis - 30 animales)

Observación macroscópica

a) Con luz común:

En las hemi-mandíbulas se vio el mayor crecimiento del incisivo inferior hacia distal, alcanzando la zona distal de molares.

El primer molar está completamente erupcionado.

En los incisivos se distingue la faceta de atricción.

El color es ligeramente amarillo claro, en las zonas no afectadas por la pigmentación característica anaranjado-grisácea.

b) Con luz U.V.:

Las hemi-mandíbulas presentaban nítida fluorescencia en la totalidad de los tejidos duros. Excepcionalmente marcada en el hueso alveolar de la zona de molares y en la cortical de la zona anterior al primer molar.

Todos los molares presentaron nítida fluorescencia; mientras que en los incisivos fue más marcada la zona anterior y media. En la zona incisal de la pulpa persistían aún acúmulos de TC.

Examen microscópico

a) Con luz común:

Mostró desaparición progresiva de la zona cuspea amorfa debido al proceso de desgaste fisiológico.

Líneas incrementales de Owen más pigmentadas; y conteniendo zonas de dentina interglobular (1 caso).

En los 10 primeros molares observados, se encontró 1(10%) con esmalte anormal y dentina globular en el límite amelo-dentinario (Fig. 74).

b) Con luz U.V.:

Se observó fluorescencia en toda la dentina, destacándose nítidamente líneas más brillantes cuya orientación fue oblicuamente divergente desde predentina hacia el límite amelo-dentinario. En el esmalte la fluorescencia fue variable, pero en la ma-

yoría de los casos menos visible en el esmalte maduro. En algunos cortes pudieron distinguirse franjas de distinta fluorescencia. Se encontró también fluorescencia en la dentina secundaria formada en el extremo cuspídeo de la cámara pulpar, Fig. 75.

En los molares, la dentina mostró fluorescencia, y en grado menor, también el esmalte, Fig. 76.

No hubo diferencia significativa de color o intensidad entre las tres tetraciclinas administradas.

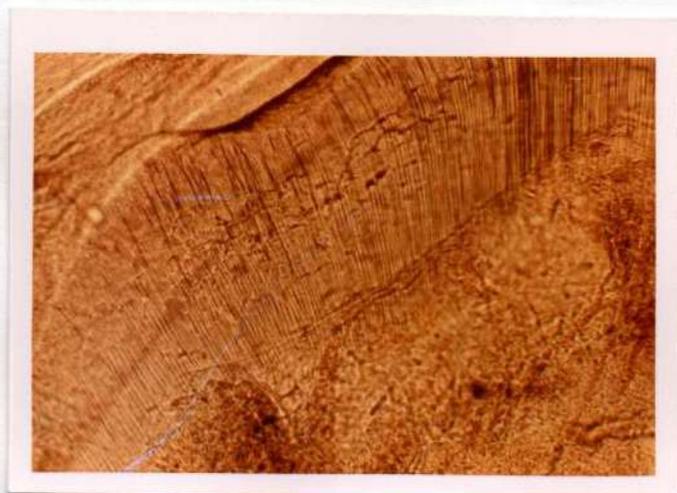


Figura 73.- Corte de 2º molar inferior, donde pueden observarse numerosos espacios de Czermak (10 X).



Figura 74.- Corte de zona anterior de un incisivo inferior donde puede observarse fluorescencia tanto en las bandas de incorporación como en la dentina secundaria formada entre la cámara pulpar y la faceta de atricción.
Fotomicrografía tomada con luz U.V.



Figura 75.- Corte de molar en el cual pueden observarse claramente las líneas fluorescentes indicadoras de incorporación de tetraciclina.
Fotomicrografía tomada con luz U.V. (4 X).

Testigo (8 crías)

Examen macroscópico

a) Con luz común:

Presentó las mismas características que el lote experimental; referente a grado de atricción de incisivos y erupción de molares. Se vio incremento de la típica pigmentación del esmalte.

El examen microscópico presentó líneas incrementales poco marcadas y en ningún caso alteraciones estructurales.

Los molares no evidenciaron alteraciones morfo-estructurales.

b) Con luz U.V.:

La observación con luz ultravioleta, tanto macro como microscópica, no mostró fluorescencia amarilla, salvo en algunos casos en el límite externo del esmalte, en forma de una delgada línea brillante.

CRIAS DE 35 DIAS (14 dosis - 30 animales)

Examen macroscópico

a) Con luz común:

Observamos la típica coloración anaranjado grisácea en el esmalte vestibular de los incisivos. En las caras mesiales de la porción no erupcionada, donde esta pigmentación natural no existe, se observa en grado leve la típica pigmentación amarilla originada por las tetraciclinas. No se observan alteraciones morfo-estructurales.

b) Con luz U.V.:

En las hemi-mandíbulas persisten algunas zonas fluorescentes en la cortical vestibular. En la cara lingual presentaron fluorescencia los tejidos dentarios duros de la zona ante

rior y media del incisivo y en su totalidad los de 1^o y 2^o molares; el tejido óseo alveolar presentó fluorescencia decreciente.

Examen microscópico

a) Con luz común:

Mostró características semejantes a las anteriores en su porción incisal de más o menos 5 a 6 mm. En algunos casos con líneas incrementales, ligeramente más marcadas que en la zona media.

En los molares se encontraron alteraciones de esmalte en 1 caso.

b) Con luz U.V.:

En los incisivos se observó fluorescencia en la parte anterior y parcialmente en la zona media. En la pulpa al igual que en el esmalte fue casi nula. En dentina las bandas fluorescentes van migrando hacia incisal en sentido antero-posterior; y alejándose de la cámara pulpar hacia afuera en sentido mesio distal con respecto a la misma. Los molares mostraron fluorescencia en esmalte, dentina y cemento.

A los efectos de establecer comparaciones, hemos realizado cortes por desgaste de incisivos y molares de las ratas que fueron inyectadas con tetraciclinas, notándose una marcada diferencia en las zonas fluorescentes que aquí no adoptan la forma de bandas más o menos homogéneas, sino que se presentan como líneas nítidas, cada una de las cuales coincide con la administración de una dosis. Este hecho es el más frecuentemente destacado por los múltiples autores que han experimentado con ratas adultas, Beverlander y col. (33), Eger - Kameroner (66), Antalovska y col. (8), Johnson y Mitchell (118), Zussman (262).



Figura 76.- Corte de incisivo inferior de rata en el cual pueden verse claramente las bandas pigmentadas que indican las series de administración de tetraciclinas y dentro de las mismas las líneas correspondientes a cada inyección. Fotomicrografía con luz común (10 X).

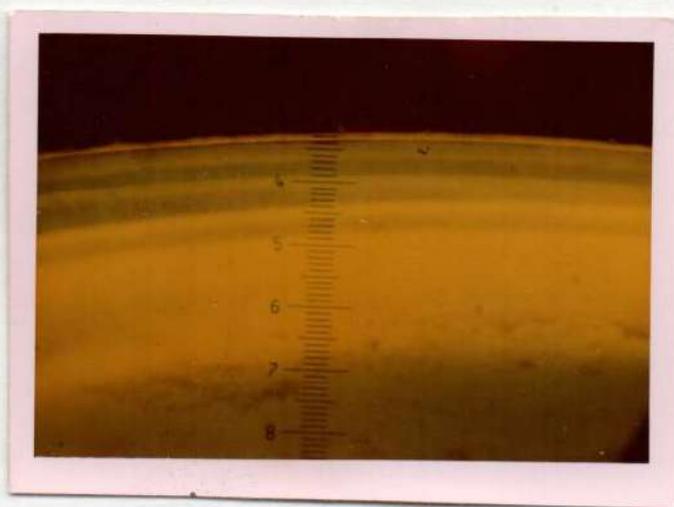


Figura 77.- Fotomicrografía tomada con luz U.V. de corte de incisivo inferior de rata. Puede observarse como las bandas fluorescentes se van ensanchando progresivamente al incremento de niveles séricos de tetraciclinas, abarcando la primera solo 30 mientras que la más próxima a cámara tiene un ancho de 153 .



Figura 78 .- El mismo corte de Fig. 77 visto a mayor aumento, permite ver claramente las líneas correspondientes a cada inyección de tetraciclina agrupadas en bandas que corresponden a cada serie.

Del análisis de los resultados expuestos, surgen los siguientes hechos:

- a) La fluorescencia encontrada en los dientes de las crías, (incisivos y molares) evidencia traspaso y fijación de tetraciclinas a través de la leche en el 100 % de los casos. (Tabla ?)
- b) La máxima fijación tiene lugar durante los primeros días de administración y que luego se mantiene estable.
- c) No se notó un incremento de fluorescencia proporcional al número de dosis.
- d) El grado de fluorescencia inicial fue variable, aún para el mismo tipo de tetraciclina.
- e) Al suprimir la administración la fluorescencia va

desapareciendo paulatinamente con el crecimiento y atricción de los dientes.

- f) Que la declinación de la fluorescencia fue semejante para los tres antibióticos, (Fig. ?)
- g) En la mayoría de los casos no se observaron líneas aisladas de fluorescencia, sino bandas casi homogéneas que abarcan todo el período de administración del antibiótico y que van migrando hacia incisal con el progresivo crecimiento del diente.

DISCUSION

Basándose en los resultados obtenidos, puede verse que las tetraciclinas transmitidas por la leche, fueron asimiladas por las crías e incorporadas a los tejidos duros en cantidades suficientes como para producir una franca fluorescencia al ser observadas con luz ultravioleta.

Este hecho es especialmente significativo si se tiene en cuenta que la vía gastrointestinal, por donde les llega el fármaco a las crías, es una vía de muy poca absorción de las ratas con respecto a las tetraciclinas.

Según Kelly y col. (124) después de una semana de administrar una dosis de 60 mg/kg por vía oral, se obtuvo una retención en el esqueleto equivalente al 0,1 % de la dosis; mientras que con la vía parenteral en iguales condiciones se obtuvo una retención del 3 a 6%. Además, el ir incorporada a la leche, rica en calcio, significa también una disminución en las posibilidades de absorción, Stokstad (214), Ory (173).

De la observación del primer material investigado co-

respondiente a crías de 48 horas, surge en primer lugar que la distribución de las tetraciclinas es total en los tejidos blandos de las crías, mostrando una marcada fluorescencia, mientras que el tejido óseo muestra en algunas zonas, una autofluorescencia azul verdosa correspondiente al hueso formado antes de comenzar la administración de la tetraciclina.

Con respecto a la observación macroscópica de maxilares de crías de 7 días, fue llamativa la disparidad de fluorescencia encontrada y que no fue adjudicable al tipo de tetraciclina administrada, ya que dentro de un mismo grupo hubo variantes, especialmente el de las TC, entre cuyos ejemplares algunos aparecían homogénea y vívidamente fluorescentes.

Johnson y Mitchell (118) mencionaron una observación semejante, pero relacionada al tipo de antibiótico empleado; ya que encontraron mayor fluorescencia en las crías de ratas que recibieron OTC y menor en aquéllas que recibieron DMCTC (completo); ellos atribuyeron este hecho a una posible mayor afinidad de la DMCTC por el calcio de la leche, lo que reduciría la cantidad de fármaco disponible para depositarse en los tejidos duros.

La observación de maxilares de crías de mayor edad y por lo tanto con más dosis, no mostró incremento de la fluorescencia, lo cual coincide con la teoría de Buyske y col. (47) según los cuales la máxima incorporación se produce al principio de la administración del fármaco, en las primeras 24 horas, a partir de las cuales hay una rápida declinación en la cantidad depositada; y también con Owen y col. (175) quienes afirman que se produce una cierta saturación más alta de la cual no se nota aumento de fluorescencia o pigmentación.

Los tejidos dentarios muestran incorporación en la casi

totalidad de su extensión, ya que salvo la pequeña aposición prenatal, el resto se ha formado durante el período experimental.

En la mayoría de los casos, la incorporación se observó en forma de bandas de fluorescencia homogénea; semejantes a las descritas por Antalovska y col. (9) después de administración oral directa de tetraciclinas a ratas jóvenes.

En muy pocos casos pudieron observarse destacadas líneas fluorescentes que reflejaran aumento de niveles de droga.

No se encontró incremento de fluorescencia proporcional al número de dosis, pero sí un leve aumento en el ancho de las bandas al comparar los dientes con 7 y 14 dosis. Es decir que hubo un incremento cuantitativo pero no cualitativo; este hecho también fue observado por Beverlander y Nakahara (33) mediante administración oral directa.

La fluorescencia del esmalte fue variable.

La observación microscópica mostró menos alteraciones que las encontradas en la transmisión placentaria, tanto en dentina como en la zona cuspídea de los incisivos.

En los molares se encontró fluorescencia en las capas superficiales del esmalte, en zona de odontoblastos, y en la dentina neo-formada. Mientras el hueso alveolar presentó marcada incorporación, debido probablemente al incremento de la actividad funcional de esta zona después de la oclusión de los molares.

Hermann y col. (109), investigando la transmisión de tetraciclina por la placenta, encontraron fluorescencia en los 3^o molares de las crías y como éstos se forman después del nacimiento, sugirió la posibilidad de que esto se debía a transmisión láctea.

En este punto, cabe aún destacar un hecho interesante, referido a la rolitetraciclina (PMTC). En general se admite que este fármaco no se absorbe por vía enteral; sin embargo inyectado a la rata madre y eliminado por la leche, se lo encontró fijado en los dientes de las crías, a los cuales llegó por vía oral; con una intensidad de fluorescencia semejante a la de las otras tetraciclinas empleadas. Esto implicaría que el metabolismo materno ha eliminado el grupo pirrolidin y que las proteínas transportadoras plasmáticas han entregado tetraciclina a las lacto-albúminas.

C A P I T U L O V I I I

RESUMEN Y CONCLUSIONES

CASUISTICA CLINICA
R E S U M E N

El examen bucal de 1728 niños de 3 a 6 años, evidenció color normal en 1190 casos y pigmentación en 538 casos (31,03%).

La prevalencia de pigmentación en relación a las edades consideradas, demostró un progresivo aunque leve descenso de los 3 a 6 años, que no es estadísticamente significativo.

Referente a los grados de pigmentación considerados se encontró 46,65% de leve (251 casos) 27,51% de moderada (148 casos) y 25,03% de grave (139 casos).

Se encontró hipoplasia en el 9,14% de los 1728 niños, (158 casos) correspondiendo el 23,79% (129 casos) a los dientes pigmentados y 2,44% (29 casos) a los normales.

La mayor incidencia de hipoplasias de los pigmentados con respecto a los no pigmentados es estadísticamente significativa con $p < 0,001$.

Evaluando la relación entre incidencia de hipoplasias y grado de pigmentación, se encontró el 13,14% (33 casos) en leve, el 31,75% (47 casos) en moderada y 35,25% (49 casos) en grave.

El incremento de hipoplasias proporcional al mayor grado de pigmentación, presentó diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor en moderadas que leves con $p < 0,05$ y mayor en graves que leves con $p < 0,002$.

Con respecto a la prevalencia de caries en dientes

pigmentados y normales, se encontró, en los primeros 78,06% (420 casos) y en los segundos 87,48% (1047 casos). La diferencia no es estadísticamente significativa.

La incidencia de caries en dientes normales considerada por edades, no presentó diferencias estadísticamente significativas, mientras que en pigmentados hay diferencias en los casos sin caries entre 3 y 5 años con $p < 0,025$ y entre 3 y 6 años con $p < 0,02$, mas casos a los 3 años.

También los casos con caries mostraron en los pigmentados diferencias significativas entre 3 y 5 años con $p < 0,005$ y entre 3 y 6 años con $p < 0,001$, menos caries a los 3 años.

El examen de cortes histológicos de 50 dientes primarios pigmentados evidenció la presencia de diversos grados de alteraciones estructurales desde hipoplasia hasta bandas de menor calcificación en el esmalte; y dentina globular, abundantes espacios de Czermak, y líneas de Owen acentuadas en la dentina.

Con microscopía fluorescente, pudo constatarse incorporación de tetraciclinas en el 100% de los casos; pudiendo observarse franjas fluorescentes tanto en dentina como en esmalte, aunque en este último fueron de menor intensidad.

En la experimentación complementaria se encontró que la administración de tetraciclinas a ratas apareadas impidió la gestación en un elevado porcentaje, que comparado con las ratas testigo, mostró diferencias estadísticamente significativas.

La máxima diferencia se observó entre testigos y ratas inyectadas con OTC con $p < 0,001$ y menos aunque también significativa entre testigos y ratas inyectadas con TC y PMTC con $p < 0,05$.

La observación de los maxilares y dientes de las crías evidenció incorporación de tetraciclinas en el 100% de los casos, lo que corrobora la transmisión placentaria de estos fármacos y su posterior fijación en los tejidos duros de las crías.

La observación microscópica de los dientes mostró alteraciones estructurales marcadas en las cúspides de los incisivos y variados defectos estructurales en la dentina.

No se encontraron diferencias entre las tres tetraciclinas empleadas.

Con respecto a la administración de estas drogas a ratas que lactan se comprobó la transmisión por leche de las mismas y su posterior incorporación a los dientes de las crías en el 100% de los casos. Con las dosis terapéuticas empleadas no se encontraron alteraciones estructurales manifiestas.

C O N C L U S I O N E S

Basándonos en los resultados y discusión que anteceden, podemos concluir que las tetraciclinas producen pigmentación de los dientes primarios en un número significativo de casos, que en nuestro medio fue de 31,03 %.

Que la etiología tetraciclínica de esta pigmentación es indudable ya que fue corroborada por el estudio macro y microscópico con luz ultravioleta, encontrándose la típica fluorescencia en todos los dientes pigmentados estudiados. Además pudo demostrarse claramente fluorescencia en el esmalte.

Que la incorporación de estas drogas a los dientes se produce exclusivamente cuando son administradas durante el período de la odontogénesis, ya sea directamente al niño en las primeras semanas de vida; o al feto por vía placentaria.

La pigmentación se produciría en las zonas de mayor incorporación.

El significativo número de hipoplasias observadas en dientes pigmentados y su incremento proporcional al grado de pigmentación, es decir a la mayor incorporación de droga, sindica directamente a las tetraciclinas como factores causales, persistiendo solamente la duda acerca del mecanismo de acción.

COMPROBACION EXPERIMENTAL

R E S U M E N

De la observación de los lotes de ratas empleados y del material investigado (cortes histológicos de maxilares de 15 crías recién nacidas, 50 hemi-mandíbulas e incisivos superiores, 50 cortes por desgaste de incisivos inferiores y 13 de primeros molares inferiores; más igual material proveniente de 25 crías testigo, surgen los siguientes hechos:

1) Del lote experimental de ratas, gestaron el 50% de las que fueron inyectadas con TC y PMTC y 20% de las que recibieron OTC.

2) El número de crías por madre, y el peso al nacer, se mantuvo dentro de los límites considerados normales para la cepa de animales empleados; en las ratas que recibieron TC y OTC. El peso de las crías de las ratas que recibieron PMTC fue menor al normal.

3) En los cortes histológicos de maxilares obtenidos de crías recién nacidas, se observó fluorescencia en todos los tejidos en el 100% de los casos. No se observaron características diferenciales nítidas; en el tipo y grado de fluorescencia dado por las tetraciclinas empleadas.

4) En el hueso de los maxilares la fluorescencia fue total; desapareciendo progresivamente con la edad. La mayor persistencia se observó en la cortical de la zona pre-molar.

5) La dentina presentó nítida fluorescencia amarilla en todos los casos, que al aumentar la edad migraban hacia incisal con todo el complejo dentario.

6) En el esmalte la fluorescencia fue variable.

7) En el periodonto y zona germinativa, la fluorescencia fue decreciendo rápidamente, mientras que en la pulpa fue mas persistente.

8) Se observaron anomalías estructurales localizadas en las cúspides de los incisivos inferiores en 12 casos (24%).

Alteraciones de mineralización representadas por marcadas líneas incrementales de Owen y dentina globular en 6 casos.

En algunos incisivos se encontraron alteraciones de esmalte, representadas por líneas hipocalcificadas.

Con respecto a la segunda parte de esta experimentación, en la cual se administró tetraciclinas a ratas con crías recién nacidas, se comprobó el paso del fármaco por la leche en el 100% de los casos ya que tanto los maxilares como los dientes estudiados mostraron marcada fluorescencia.

No se observaron anomalías en la evolución de las crías, ni alteraciones estructurales en los dientes de las mismas.

C O N C L U S I O N E S

En la rata, pese a su alto metabolismo que requiere dosis mayores para obtener niveles séricos semejantes al hombre, se ha podido constatar mediante el empleo de dosis terapéuticas, el paso de tetraciclinas por la placenta con posterior fijación en los dientes de las crías y también la presencia de anomalías estructurales en los mismos, imputables a estos fármacos, por la diferencia existente con los testigos. Ratificando de esta forma la transmisión placentaria de las tetraciclinas y la posibilidad de que a través de esta vía puedan originar pigmentación e hipoplasia en los dientes primarios humanos.

El análisis de las observaciones precedentes permitió también afirmar que las tetraciclinas excretadas por la leche e ingeridas por las crías, son incorporadas a los dientes de éstas, en cantidades suficientes para ser evidenciables en forma indudable por su típica fluorescencia.

El hecho de no haber encontrado anomalías estructurales no excluye la posibilidad de que puedan producirse en seres humanos; mientras que la cantidad de tetraciclina incorporada a los dientes afianza la hipótesis acerca de la posibilidad de que las tetraciclinas transmitidas por la leche, pueden originar pigmentación de los dientes primarios.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1) ANDERSON, R.; FERGUSON, A.; BRAUDE, A.: "Bacteriostasis of tetracycline deposited in bone", Surg.Gynec.Obstetc. 1965, 108: 65.
- 2) ALBERT, A.: "Avidity of Terramycin and Aureomycin for metallic cations", Nature, 1953, 172: 201.
- 3) ALCAYAGA, O.; OLAZABAL, A.: "Patología, Anatomía y Fisiología Patológica Bucodental", Ateneo 1960, Pág.183.
- 4) ANDRE, T.: citado por Beverlander G. (32)
- 5) ANNUAL REVIEW OF PHARMACOLOGY: "Tetracyclines", 1969, 9:475.
- 6) ANTHONY, J.: "Effect of deciduous and permanent teeth of tetracycline deponition in utero", Post Graduate Medicine, 1970, 48: 165.
- 7) ANTALOVSKA, Z.; KALOVE, H.: "Disturbances of dentine mineralization following oral administration of tetracycline", OS. OM & OP, 1966, 22: 803.
- 8) ANTALOVSKA, Z.: "Laws of tetracycline antibiotic deponition in rat incisor", J.Dent. Res., 1960, 45: 1430.
- 9) ANTALOVSKA, Z.; STESAKOVA, H.: "Einfluss der Bindung von Tetrazyclin Antibiotika and Zitronensauregehalt in wachsenden Zahngewebe", Deutsch. Zahn.Zschr., 1968, 23: 733-736.
- 10) ANTALOVSKA, Z.; LONSKA, V.; PRUCHORA, I.: "Participation of vital Dental pulp in the distribution of Tetracycline in dental tissues", J.Dent. Res., 1968, 47:806.
- 11) ANTALOVSKA, Z.; MELCOVA, V.: "Electron Microscopy of the calciumtraumatic response in rat incisor dentin, to

- parenteral and oral administration of Tetracycline", J.Dent. Res., 1969, 48: 521-525.
- 12) ANTALOVSKA, Z.; SUCHA, J.; SKALSKA, H.: "Einfluss der Zeitfaktors auf Veränderungen der Zahnhart substanzen durch Tetrazykline", Deutsch. Zahn. Zsch., 1970, 98: 247.
- 13) ARMSTRONG, W.: "Fluorence of human dentin under U.V. radiation", J.Dent. Res., 1962, 41: 1257.
- 14) ATKINSON, H.; HARTCOURT, R.: "Tetracyclines in human dentin", Nature, 1962, 195: 4840.
- 15) AVERY, J.; VISSER, H.; KNAPP, D.: "The pattern of the mineralization of enamel", Jour.Dent.Res., 1961, 40: 1004.
- 16) AXRUP, J.; D'AVIGNON, P.: "Children with thalidomide embryopathy odontological observations and aspects", Acta odont. Scand., 1966, 24: 3-21.
- 17) BAGO - informativo: "Mecanismo de la acción de los antibióticos", 1970, 1: 17.
- 18) BARBANT, J.: "Compendio de histopatología del órgano dentario", Edit. L E S, 1961.
- 19) BARBER, M.; CHAIN, E.: "Antibacterial Chemoterapy", Ann.Rev. Pharmacol., 1964, 4: 115-138.
- 20) BARKER, S.; DAVY, G.: "The predictive value for man, of toxicological test of drugs in laboratory animals", British Medical Bull., 1970, 26: 208.
- 21) BAUM, D. y colaboradores: Citado por Eichnwald y Shinfeld (64).
- 22) BENEDICT, H.: "Note on fluorecence of teeth in U.V. rays", Science, 1938, 67: 442.
- 23) BENETT, I.; LAW, D.: "Incorporation of tetracycline in

- developing dog enamel and dentin", J.Dent. Res., 1965, 44: 788.
- 24) BENETT, I.; LAW, D.: "Incorporation of tetracycline in developing enamel and dentin in dogs", Journal Dent. Child., 1967, 34: 93-95.
- 25) BERGMAN, G.; AVILL, J.: "Observation on enamel and ectodermal lesions in amelogenesis imperfecta", Odont.Rev., 1964, 15: 1
- 26) BENSON, J.: "Staining of children teeth by tetracyclines", South African Med.Jour., 1964, 38: 6.
- 27) BERNIER, J.: "Enfermedades orales", Omeba - Buenos Aires, 1962, Pág. 81.
- 28) BEVERLANDER, G.; NAKAHARA, H.: "Inhibition of skeletal formation in the chick embryo following administration of tetracycline", Nature, 1959, 184: 728.
- 29) BEVERLANDER, G.; ROLLE, G.; COHLAN, S.: "The effect of the administration of tetracyclines on the development of teeth", J.Dent.Res., 1961, 40: 1020.
- 30) BEVERLANDER, G.: "Mechanism of tetracycline inhibition of mineralization", An.Journ.Child., 1963, 105: 253.
- 31) BEVERLANDER, G.: "Effects of tetracycline", Brit.Med.Jour. 1963, 5322: 54
- 32) BEVERLANDER, G.: "The effect of tetracycline on mineralization and growth", Adv.of Oral Biol., 1964, 1: 205.
- 33) BEVERLANDER, G.; NAKAHARA, H.: "The effect of diverse amounts of tetracycline on fluorescence and coloration of teeth", The Jour.of Pediat., 1966, 68: 114.
- 34) BEVERLANDER, G.: "Atlas of oral biology and embryology", Lea Febiger, 1967, Pág. 79.

- 35) BHASKAR, S.: "Desarrollo y crecimiento de los dientes y maxilares", Cap. V - Odontología pediátrica - Cohen, M. Mundi 1958.
- 36) BORSATTI, G.; SCOLARI, G.: "Controllo sugli effetti della ossitettraciclina nella prole de animali trattati durante il completo ciclo gravidico", Rev.Ital.Stomat., 1965, 20: 1153-1161.
- 37) BOTTIGER, L.E.: "On the distribution of tetracycline in the body", Act.Med.Scand., 1955, 151: 343.
- 38) BOYNE, P.; MILLER, C.: "A study of tooth development by tetracycline induced fluorecence", J.Dent.Res., 1961, 40: 1079.
- 39) BOYLE, P.: "Manifestations of vitamin A deficiency in human tooth germ", J.Dent.Res., 1933, 13: 39.
- 40) BRAUER, Ch.: "Odontología para niños", Mundi, Buenos Aires 1959, Cap.III Págs. 41-66.
- 41) BRAUER, J.; BEHADOR, M.: "Varations in calcification and eruption of the deciduos and permanent teeth", J.A.D.A., 1942, 29: 1373-1387.
- 42) BRIDGES, J.; OWEN, P.; STEWART, J.: "Tetracyclines and teeth", British Dental Journal, 1969, 126: 306.
- 43) BRODIE, B.: "Difficulties in extrapolating date on metabolism of drug from animal to man", Clin.Pharmacol.and Therap., 1962, 3: 54.
- 44) BROTTMAN, S.; KUTSCHER, A.: "Decoloration of the deciduous dentition associated with tetracycline administration", J.Clin.Stomat.Conf., 1962, 3: 54.
- 45) BROCHERIOV, C.; SCHNETZER, H.: "Etude expérimentale et

- morphologique por la methode des tetracyclines en fluorecencia", Actualites Odontostomologues, 1970, 89: 49.
- 46) BURCHALL, J.; FERONE, R.; HITCHINGS, G.: "Antibacterial Chemotherapy", Ann.Rev.Pharmacol., 1965, 5: 53-76.
- 47) BUYSKE, D.; EISNER, H.; KELLY, R.: "Concentration and persistence of tetracycline and clortetracycline in bone", The J. of Pharmac. and Exp.Therp., 1960, 130: 150-155.
- 48) CABRINI, R.: "Histología y Embriología buco-dental", Ate-neo, 1947, Pág. 110.
- 49) COHEN, R.: "Metabolisme comparé de quatre tétracyclines", Compte.rendus des Seances de la Soc.de Biol., 1967, 161: 2169.
- 50) CLARKE, G.: "Tetracycline labeling of reparative dentin", Journal Dental Reserch, 1969, 48: 154.
- 51) COHLAN, S.; BEVERLANDER, G.: "Growth inhibition of prematures receiving tetracyclines", An.J. of Desseases of Children, 1963, 105: 453-461.
- 52) CRABB, R.; DARLING, S.: "The gradient of mineralization in developing enamel", Arch.Oral Biol., 1960, 2: 308-317.
- 53) CHARLES, D.: "Placental transmission of antibiotics", J.Obst.Gyn.Brit.Comm., 1964, 610: 750.
- 54) CHRISTEN, A.: "Ultraviolet radiation and fluorecencia in diagnosis, therapy and research", J.of Oral Therap. and Pharmac., 1967, 3: 62.
- 55) DAVIES, P.: "Tetracyclines and yellow teeth", Lancet, 7 de abril de 1962.
- 56) DAVIES, P.; KAUFMAN, J.: "Tetracycline toxicity", Am.J.Obstet. & Gynecol., 1966, 95: 523-526.

- 57) DEABORN - SWENY: "Citado por Kelly y col. (124).
- 58) DERMERS, P.: "Effects of tetracyclines in skeletal growth and dentition" (Report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Soc.), *Canad. Med. Ass. J.*, 1968, 99: 849.
- 59) DUCKWORTH, R.; SWALLOW, J.: "Nitrofurantoin and teeth", *Brit. Med. J.*, 1962, 2: 1617.
- 60) DOUGLAS, Ch.: "The deposition of tetracyclines in human nails and teeth", *Brit. J. of Diseases of the Chest*, 1964, 57: 44.
- 61) DICKSON, G.; FORSIATI, A.: "Fluorescence of Teeth", *J.A.D.A.* 1952, 45: 661.
- 62) DRILL, J.A.: "Farmacología Médica", *Prensa Médica Mexicana*, 1969, Pág. 1483.
- 63) DUGGAR, B.M.: "Aureomycin product of continuing search for new antibiotic", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1948, 51: 177.
- 64) EICHENWALD, H.; SCHINFIELT, H.: "Antimicrobial therapy in the neonatal period", *Pediat. Clin. of N.A.*, 1961, 8: 510.
- 65) EISENMANN, D.; YAEGER, A.: "Alteration in the formation of rat dentine and enamel, induced by various ions", *Arch. of Oral Biol.*, 1969, 14: 1007.
- 66) EGER, W.; KAMERER, H.; BOTHMANN, F.: "Experimentelle Beiträge zur Tetracyclinablagerung in den Zähnen", *Deutsch. Zahn. Zschr.*, 1965, 20: 828-839.
- 67) EPKER; FINNERMAN, G.: "Tetracycline localization in hard tissues", *J. Dent. Res.*, 1966, 45: 6.
- 68) EPSTEIN, H.; WANNENMACHER, W.: "Schmelzhipoplasie und offener Biss als autosomal dominant vererbtes Merkmalpaar",

- Deutsch - Zahn Zschs, 1968, 23: 405-414.
- 69) ERAUSQUIN, J.: "El incisivo inferior de la rata", Rev. Odontol., 1944, 32: 19.
- 70) ERAUSQUIN, J.: "Histología y embriología dentaria", 3a. Edic. Ateneo, 1939, Págs. 194-224.
- 71) EVANS : Citado por Grahnén y col. (90).
- 72) FEBLES, A.D.; BATTYANY, H.: "An experimental study of oxitetracycline: local genital absorption and diffusion and placental transmissions to the blood of the umbilical cord and amniotic fluid", Antibiotic Annual, 1959-1960, Págs. 846-849.
- 73) Filippi, B.; Mela, V.: "Malformazioni congenite facciali degli arti da tetracicline", Minerva Quirúrgica, 1957, 12: 1106.
- 74) FILIPPI, B.; MELA, V.: "Malformazioni congenite degli arti ottenute sperimentale in di ratta seguito a trattamento con penicilina, streptomina e tetraciclina", Minerva Quirúrgica, 1957, 12: 1047.
- 75) FINN, S.: "Hereditary opalescent dentin", J.A.D.A., 1938, 1241-1248.
- 75') FINN, S.: "Clinical Pedodontics", Saunders Comp. 1967, 20: 477-507.
- 76) FALK, M.: "Light sensitivity due to DMCTC", J.A.M.A., 1960, 172: 1155.
- 77) FINERMAN, G.; MILCH, R.: "In vitro binding of tetracyclines to calcium", Nature, 1963, 198: 486.
- 78) FIORE, G.; DOMO, G.; BAUME, L.: "Etude histo clinique de la dentinogenesis humain", Helv. Odont. Acta, 1966, 10: 134.
- 79) FRANK, R.; NALBADION, J.: "Development of dental hard

- structures", J.Dent.Res., 1963, 42: 422-437.
- 80) FRIEDERISZICK,F.; LINZANICH,H.: "Der Blutspiegel des Pyrrolidino-methyl-tetracyclin bei kindern", Dtsch - Med. Wschs., 1959, 84: 1728.
- 81) FROST,H.: "Lamellar osteoid mineralization per day in men", Henry Ford Hosp. Med. Bull., 1960, 8: 267.
- 81') FROST,H.: "Tetracyclines and fetal bones", Henry Ford Hosp. Med.Bull., 1965, 13: 403.
- 82) FORRESTER,R.; MILLER,J.: "The dental changes associated with kernicterus", Arch.Dis.Child., 1955, 30: 224.
- 83) GENOT,M.; GOLAN,P.; PORTER,J.: "Effect of administration of tetracyclines in pregnancy on the primary dentition of the offspring", Jour.of Oral Med., 1970, 25: 75.
- 84) GIBSON,M.: "Transplacental transmission of DMCTC", Antib. Med. Clin.Ther., 1960, 7: 618.
- 85) GIBSON,M.; CONCHIE,J.: "Observation of Children's teeth as a diagnostic aid", Canad.Med.Ass.J., 1964, 90: 129.
- 86) GOTH,A.: "Farmacología médica", Interamericana, 1969, 4a. Edic. Pág. 561.
- 87) GOODMAN,L.; GILMAN,A.: "The Pharmacological basis therapeutics", 3a. Edic., 1965, 59: 1242.
- 88) GOLAN,R.; GIBBONS, S.: "Transplacental transmission of Tetracyclines and toxicity studies in prematures", Acta Med.Scand., 1970, 28: 239.
- 89) GRAF,H.; REIMAN,J.: "Untersuchungen uber konzentration von PMTC in der Muttermilch", Deutsch - M. Wschs, 1959, 84: 1694.
- 90) GRAHNE,H.;LARSEN,G.: "Enamel defects in the deciduous

- dentition of prematurely born children", *Odont.Rev.*, 1958, 9: 193.
- 91) GRAHNE,H.; EKLUND,F.: "Maternal diabetes and changes in the hard tissues of primary teeth", *Odont.Rev.* 1967, 18: 157.
- 92) GRIFFITH,J.; FARRIS,E.: "The rat in laboratory investigation", Lippicott Comp., 1942, 6: 103-131.
- 93) GRON,P.; JOHANNESSEN,L.: "Fluorescence of tetracycline antibiotics in dentine", *Acta Odont.Scand.*, 1961, 19:78-85.
- 94) GRUNER,J.: Citado por Walter - Heylmeyer y col.(237).
- 95) GUSTAVSON,S.; COURSIN,D.: "Discolored teeth", *The pediatric patient*. Ed.Lippicott y Col., 1966.
- 96) HACALA,P.; MAKELA,P.: "Tetracyclines and prematures", *Acta Ped.Scand.Supl.*, 1965, 159: 56.
- 97) HALS,E.; GRAHNEN,H.: "The effect of hiperbilirubinaemia in primary teeth", *Odont.Rev.*, 1965, 16: 182.
- 98) HAMMANSTROM,L.: "Specific uptake of some drugs in amelo-blasts and developing enamel", *Acta Odont.Scand.*, 1970, 28: 187.
- 99) HAMMARSTROM,L.: "Tetracycline in developing rat enamel in relation to protein syntesis and maduration", *Acta Odont.Scand.*, 1968, 26: 337.
- 100) HAMP,S. : Citado por Bridges y col. (42).
- 101) HANSON,D.: "Local toxic effect of broad - spectrum antibiotics following infection", *Antibiotic and Chemoterapy*, 1961, 6: 390.
- 102) HARCOURT,J.K.: "Tetracyclines and tooth structure in man", *J.Dent.Rev.*, 1963, 42: 5.
- 103) HALS,E.: "Hipoalcalcification of the enamel", *Acta Odont.Scand.*, 1957, 15: 3.

- 104) HARCOURT, J.; JOHNSON, N.; STOREY, F.: "In vivo incorporation of tetracycline in the teeth of the man", Arch. Oral. Biol., 1962, 7: 431.
- 105) HARCOURT, J.; JOHNSON, N.; STOREY, E.: "Incorporation of tetracycline antibiotics in bone teeth and egg shells", Jour. Dent. Rev., 1962, 41: 511.
- 106) HARNDT, E.; WEYERS, H.: "Odontologia infantil", Mundi, 1969, Pág. 27.
- 107) HELANDER, S.; BOTTINGER, L.: "On the distribution of terramycin in different tissues", Acta Med. Scand., 1953, 147: 71.
- 108) HELMERS, G.; FINN, S.: "Hereditary amelogenesis and dentinogenesis imperfecta", The Dental Clinics of N.A., Saunders, 1966, Pág. 437.
- 109) HERMANN, H.; WEHSE, L.: "Schadigende Wirkung der tetracyclinen auf Zahn und Periodontium", Zahnartz - Welt., 1969, 21: 987.
- 110) HOBBY, G.: "The antimicrobial action of terramycin" An. N.Y. Acad. Sci., 1950, 53: 266.
- 111) HOHLING - EPSTEIN: Citado por Epstein y Wannemacher (68).
- 112) HODGE, H.; GACHET, H.; FINN, S.: "Hereditary opalescent dentil", J.A.D.A., 1939, 26: 1663-1674.
- 113) HODSON, J.: "The "quenching" of tetracycline fluorescence in caries of the dentin", J. Dent. Rev., 1963, 42: 1102.
- 114) HURSES, J.; WITKOP, C.: "Dentinogenesis imperfecta in a racial isolate, with multiple hereditary deffects", Oral Surg. - Oral Med. - Oral Path., 1956, 9: 641.
- 115) IBSEN, K.; MARSHALL, R.; URIST, M.: "Differences among te-

- tracyclines with respect to the staining of teeth",
Journal of Pediatrics, 1965, 67: 459.
- 116) ISSHIKI, Y.: "Morphological studies on osteogenesis imperfecta in teeth dental arch and facial cranium", The Bul. of Tokyo Dent. Col., 1966, 7: 31-49.
- 117) JAMES, P.; PARFITT, G.: "Local effects of certain medications on the teeth", Brit. Med. J., 1953, 2: 1252.
- 118) JHONSON, R.; MITCHELL, D.: "The effects of tetracycline on teeth and bones", J. Dent. Res., 1966, 45: 86.
- 119) JHONSON, R.: "The tetracyclines", J. of Oral Therap. and Pharmac., 1964, 2: 191.
- 120) JOICE, F.; DAVIS, P.; KAUFMAN, J.: "Tetracycline toxicity", An. J. Obst. and Gynec., 1966, 95: 523.
- 121) JUARROS, M.: "Efectos colaterales de las tetraciclinas administradas en el período de la formación dentaria", Rev. A O A, 1962, 55: 13.
- 122) KEITEL, H.; SOENTGEN, M.: "Dental staining and tetracycline administration", Scientific Exhibit presented at American Academy of Pediatrics, - April 1965.
- 123) KELLY, R.; KANEGIS, L.; BUYSKE, D.: "The metabolism and tissue distribution of radioisotopically labeled DMTC" J. Pharmacol. Exper. Therap., 1956, 134: 320.
- 124) KELLY, R.; BUYSKE, D.: "Metabolism of tetracycline in the rat and the dog", The Jour. of Pharmacol. and Exp. Therap., 1960, 128: 144.
- 125) KELLY, R.; KANEGIS, L.; BUYSKE, D.: "The metabolism and tissue distribution of radioisotopically labeled DMTC", J. Pharmacol. and Exp. Therap., 1961, 134: 321.

- 126) KILLEN, W.: "Histologic and clinical study of hereditary opalescent dent." J.A.D.A., 1937, 23: 1426-1433.
- 127) KLINE, A.; BLATTNER, R.; LUNIN, M.: "Transplacental effect of tetracyclines on teeth", J.A.M.A., 1964, 188: 178.
- 128) KNOWLES, J.: "Pediatric pharmacology and therapeutics: Excretion of drugs in milk", The Journal of Pediatrics, 1965, 66:1068.
- 129) KLEIN, H.: Citado por Demers, 1965, (58).
- 130) KRAUS, B.: "Calcification of human deciduous teeth", J.A.D.A., 1959, 59: 1128.
- 131) KRAUS, B.; JORDAN, R.: "The human dentition before birth", Lea S. Febiger, 1965.
- 132) KRESHOVER, S.; CLOUGHT, W.; BELSHEDA, D.: "A study of prenatal influences on tooth development in humans", J.A.D.A., 1958, 56: 230.
- 133) KRONFELD, H.; SCHOUR, I.: "Neonatal Dental Hypoplasia", J.A.D.A., 1939, 26: 19.
- 134) KRONFELD, H.: "Development and calcific of the human deciduous and permanent dentition", The Bur, 1935, 35:18.
- 135) KOHN, M.: "Mediation of divalent metal ions in the binding of TCto macromolecules", Nature, 1961, 191:1156.
- 136) KUNIN, L.; FINLAND, G.: Citado por Drill (62).
- 137) KUTSCHER, A.; ZEGARELLI, E.; TOREL, R.: "Discoloration of teeth induced by tetracyclines administred ante partum", J.A.D.A., 1963, 184: 586.
- 138) LARSON, R.; ZIPKIN, I.: "Effect of the tetracycline on the transmission of dental caries in rats", J.Dent.Res., 1961, 40: 264.

- 138') LARSON,R.; ZIPKIN,I.; FITZGERALD: "Effect of Dehydroacetic acid and tetracycline on caries Activity and its transmission in the rat", J.Dent.Res., 1963, 42: 380.
- 139) LEWIS - HOGSON: Entwicklungsgeschichte der Zahne. Schw. Med. Wsch., 1968, 98: 192.
- 140) LAW,D.; LEWIS,F.; DAVIS,J.: "An Atlas of Pedodontics", Interamericana, 1969, Pág.73-97.
- 141) LE BUS,H.: "The embryo, the fetys, the new born infant and drugs", Writting and reports from the scott and white clinic (Texas), 1964, 10: 292-300.
- 142) LENZ,W.: "Malformations caused by drugs in pregnancy", An.J.Dis.Child., 1969, 112: 99.
- 143) LEPPER,M.: "Aureomycin", Antibiotic Monograph N^o 7 Medical Encyclopedia N.Y., 1956.
- 144) LITTER,M.: Farmacología - 3a.Edic."Tetraciclinas", El Ateneo, 1966.
- 145) LOO,T.; TITUS,E.; RALL,D.: "Nature of fluoraphore localizing in tetracycline treated tumors", Science,1957, 126: 253.
- 146) LUCEY,J.: "Hazards to the newborn infant from drugs administered to the mother", Pediat.Clin.of N.A., 1961, 8: 413.
- 147) MADISON,J.: "Tetracycline pigmentation of teeth", Arch.of Dermat., 1965, 88: 58.
- 148) MARSHLAND,E.: "A histological investigation of amelo-genesis in rats", parte I Brit.Dent.Jour., 1951, 41:251, parte II Brit.Dent.Jour., 1952, 42: 20.
- 149) MARSHLAND,E.; GERRARD,A.: "Intrinsec staining of the

- teeth, following icterus gravis", Brit.Dent.Jour, 1953, 94: 305.
- 150) MASSLER, M.: "Enamel defects in the deciduous dentition", J.Dent.Child., 1966, 33: 6.
- 151) MASSLER, M.; SCHOUR, I.; PONCHER, H.: "Developmental pattern of the child as reflected in the calcification pattern of teeth", Am.J.Dis.Child., 1941, 62: 33.
- 152) Mc.BRIDE, W.: "Tratado de Odontopediatria", Edit.Labor S.A. 1955, 3: 88.
- 153) Mc.DONAD, R.: "Odontología para el niño y el adolescente", Edit.Mundi, 1971, 4:52.
- 154) MEISS, A.; BAZERQUE, R.: "Captación in vitro de clorhidrato de tetraciclina por polvo de esmalte y dentina humanos", R.A.O.A., 1968, 56: 23.
- 155) MELLO, H.: "The mechanism of tetracycline staining in primary and permanent teeth", J.Dent.Child., 1967, 34: 478.
- 156) METZEL, H.: "Pathological amelogenesis", Canadá Dent.Ass. I., 1959, 25: 364-371.
- 157) MILCH, R.; RALL, D.; TOBIE, J.: "Bone localization of tetracyclines", J.Nat. Cancer Inst., 1957, 19: 87.
- 158) MILCH, R.; RALL, D.; TOBIE, J.: "Fluorecence of tetracycline antibiotics in bone", J.Bone Joint.Sug., 1958, 40 A:897.
- 159) MILCH, R.; TOBIE, J.; ROBINSON, F.: "A microscopic study of tetracycline localization in skeletal neoplasms", J.Histochem - Cytochem, 1961, 9: 261.
- 160) MILLER, J.: "Tetracyclines in teeth and bones", Lancet 19 mayo 1962, Pág.1072.
- 161) MILLER, S.: "Diagnóstico y tratamiento bucal", Edit.Médica, 1957, 15: 395.

- 162) MORGANTI, G.; CECCARELLI, C.; GRAFFI, G.: "Concentrazioni comparative di un antibiotico tetraciclinico nel suero e nel latte materno", *Antibiotica*, 1968, 6:216-223.
- 163) MUSTAKALLIO, K.: "Tetracyclines and deposition of calcium" *Lancet*, Oct. 1962, Pág. 721.
- 164) NOMATA, N.: Citado por Kraus y Jordan (131).
- 165) NYLEN, M.; ONMELL, K.; Lofgren, C.: "Fine structure of tetracycline induced hipoplastic and hipomineralized defects in rat incisor enamel", *J.Dent.Res.* 48: 850, 1964.
- 166) NYHAM, W.: "Toxicity of drugs in the neonatal period", *The Journ. of Pediat.*, 1961, 59:1.
- 167) OMEBA: Diccionario enciclopédico, Edit. Omeba, 1967.
- 168) OMNELL, K.; LOFGREN, G.; NYLEN, M.: "Tetracycline induced enamel defects in the rat incisor", *Arch.Ord.Biol.*, 1970, 15:645.
- 169) O.M.S.: "Principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos", *Org.Mund.de la Salud Serie informes Tec.Nº 341.* - 1966.
- 170) O.M.S.: "Principios aplicables a la investigación experimental de la acción teratógena de los medicamentos", *Org.Mund.de la Salud - Serie informes Tec. Nº 364* - 1967.
- 171) ORBAN, B.: "Histología y embriología bucodental", Labor, 1957.
- 172) ORCHI, N.; DEVOTO, P.: "Localización de las tetraciclinas en los tejidos dentarios calcificados", *Rev.A.O.A.*, 1966, 54: 12.
- 173) ORY, E.: "The tetracyclines", *The medical Clinics of N.A.*, 1970, 54: 1173.
- 174) OWEN, L.: "Tetracycline in teeth and Bone", *Lancet*, 1962, 1: 969.

- 175) OWEN, L.: "The effects of administering tetracyclines to young dogs with particular reference to localization of the drugs in the teeth", Arch. Oral Biol., 1963, 8:715.
- 176) PARK, J.; DOW, R.: "The uptake and localization in human blood cells", Brit. J. Exp. Path., 1970, 41: 179.
- 177) PALLASCH, T.: "Clinical Pharmacology review", J. Of Oral Ther. and Pharmacol., 1967, 3:48.
- 178) PEDERSEN, J.: "Congenital malformations of newborns infants of diabetic women", Lancet, 1964, 1: 1124-1126.
- 179) PHYSICIAN DESK REFERENCE: "Rolitetracycline", Medical Economics Inc., 1969, 23rd, Pág. 600.
- 180) PINDALL, M.: Citado por Kelly (123).
- 181) PINDBORG, J.: Citado por Johnson (119).
- 182) PLATA - RUEDA, E.: "Informe del XII Congreso de Pediatría", Pediatría, 1969, 10: 389.
- 183) PLAZA ROCA, J.: "The accumulation of OTC in osteogenic zones as measured by observation of fluorescence", Antibiotic Ann., 1959-60, 7:850.
- 184) PORTEUS, R.; WEYMAN, J.: "Tetracyclines and yellow teeth", Lancet, 1962, Pág. 861.
- 185) PORTEUS, R.; WEYMAN, J.: "Tetracycline staining of teeth", J. Dent. Res., 1963, 42: 1112.
- 186) POSSNER, H.: "Tetracycline in obstetric infections", Antibiotic Ann. 1955-56, Pág. 395.
- 187) POSSNER, H.; PRIGOT, R.; KONICOFF, I.: "Further observations of the use of tetracycline HCl. in prophylaxis and treatment of obstetric infections", Antibiotic Ann, 1954-1955, 594.
- 188) RALL, D.; LOO, T.; LANE, H.: "Appearance and persistence of

- fluorescent material in tumor tissue after tetracycline administration", J. Mat. Cancer Inst., 1957, 19: 79.
- 189) POTLER, H.: "Fetal modification and environment", Arch. of Pathol., 1963, 76: 133.
- 190) ROMAN, A.: "Oppositional growth rate in rat bones using the tetracycline labeling method", Acta Orthop. Scand. 1969, 40: 193.
- 191) RATTNER, L.; NYER, H.: "Occurrence of enamel hypoplasia in children with congenital allergies", J. Dent. Res., 1962, 41: 646.
- 192) REDACTIONELLE UBERSICHT: "Zahnveränderungen durch tetracycline in Fetal, Säuglings und Kindesalter", Schw. Med. Wschr., 1967, 97: 291.
- 193) REGNA, P.: "The isolation and general properties of Terramycin and Terramycin salts", J. Ann. Chem. Soc., 1951, 75: 4211.
- 194) ROBSON, G.; STACEY, B.: "Recent advances in pharmacology" Edit. Little, Brown y Co. - Boston 1962.
- 195) ROLLO, I.: "Antibacterial Chemotherapy", Ann. Rev. Pharmacol., 1966, 6: 209-230.
- 196) SALTZMAN, A.: "Fluorophotometric estimation of Aureomycin in blood and urine", J. Lab. S. Clin. Med., 1950, 35: 123.
- 197) SARMAT, B.; SCHOUR, I.: "Enamel hypoplasia in relation to systemic diseases", J. A. D. A., 1941, 28: 1989.
- 198) SARMAT, B.; SCHOUR, I.: "Enamel hypoplasia in relation to systemic diseases", J. A. D. A., 1942, 29: 24.
- 199) SAYEGH, F.; GASSNES, E.: "Sites of tetracycline incorporation in Rat dentin", J. Dent. Res., 1967, 46: 6.
- 200) SCHOUR, I.; MASSLER, M.: "Studies on tooth development: The

- growth pattern of the human teeth", J.A.D.A., 1940, 27: 1778-1918.
- 201) STORCH, B.; EVANGELISTA, J.: "Estudio clínico dentario de niños que recibieron tetraciclinas en el período de formación de sus dientes", RAOA, 1969, 57: 31.
- 202) SCHOUR, I.; MASSLER, M.: "Desarrollo de los dientes", Cap. III "Odontología para niños" Brauer Ch. y col.(40), Mundi - 1960.
- 203) SCHOUR, I. PONCHER : "The rate of aposition of human enamel and dentin", Am.J.Dis.Child., 1957, 54:757.
- 204) SCHUBEL, F.: "Über eine generalisierte Schmelz hipo-calcification", Deutsch. Zahn.Zschr., 1967, 22: 747-749.
- 205) SCHWACHMAN - FEKETE : "The effect of longterms antibiotic therapy in patiens with cystic fibrosis of the pancreas", Antibiotic. Ann. 1968-1969, 692.
- 206) SCHWACHMAN, W.; SCHUSTER, G.: "The tetracyclines: applied p pharmacology", Pediat. Clin.N.Amer., 1965, 2: 295.
- 207) SELLERS, T.; MARINE, W.: "Antibióticos de amplio espectro" "Farmacología Médica - Drill (62) Prensa Med.Mejicana", 81: 1483.
- 208) SELMAN, J.: "Enamel displasia in cerebral palsy", J.Dent. Child., 1958, 25:200.
- 209) SHAW, F.: Citado por Metzel (156).
- 210) SHELDON, F.; BIBBY, P.: " Relationships between microscopic enamel defects and infantile debilities", J.Dent. Res., 1945, 24: 109.
- 211) SIERVO, R.; DAL MASSO, L.: "Indagina circa la fissazione delle tetracicline sulle ossa e sui denti dei giovani ratti", Rev.Ital.Stomat., 1963, 18: 121-150.

- 212) SMITH,R.; CONANT,G.; OVERMAN,J.: "Bacteriología de Zin-
sser", 3a.Edit.en español U.T.E.H.A. Mex., 1967.
- 213) SPOKER,F.: Citado por Bergman - Avill (25).
- 214) STOKSTAD - PENSACK: "The effect of Calcium salts on CTC
absortion", Antibiotic. Ann. 1959-1960, Pág.875.
- 215) SIMPSON,D.; BURNETTE,J.; BAWDEN,W.: "Maternal - fetal
blood tetracycline levels in Ginea pigs", Journal of
Oral Therap. and Pharmacol., 1967, 3: 403-407.
- 216) STEIN,J.: "Enamel damage of sistemic origin in prema-
ture birth and diseases of early infancy", An.J.Orthod.
1947, 33: 831.
- 217) STEVENSON,G.: "Effect of age on drugs action", Pract.
West.Pharmacol.Soc., 1961, 4: 82.
- 218) STEWARD,J.: "The effect of tetracycline upon the dentition"
Brit.Jour.of Dermat., 1964, 16: 8-9.
- 219) STONES, G.: "Oral dental deseases", William and Wilkins,
1967, 7: 155-170; 25: 511-519.
- 220) STOREY,E.: "Experimental tetracycline administration",
J.Dent.Res., 1963, 42:6.
- 221) SWALLOW,N.; HALLER,R.; YOUNG,F.: "Side effects to
antibiotics in cystic fibrosis", Arch. of Dis.Child.
1967, 42: 312.
- 222) SWALLOW,N.: "Discoloration of primary dentition after
maternal tetracycline ingestion", Lancet 1964, Pág.611.
- 223) TEBB,G.: "A report of congenital hypoplasia and hipo-
calcification of enamel", Oral Sur.Oral Med.Oral Path.,
1950, 3:1275-1277.
- 224) THER,L.; HERGOTT,J.; VOGEL,G.: "Zur pharmakologie des
Pyrrolidino-methyl-tetracycline", Arzneim.Forsch.,
1959, 9:63.

- 225) THOMA, K.: "Patología Bucal", U.T.E.H.A., 1946, 5:215-274.
- 226) TITUS, E.; LOO, T.; RALL, D.: "Identification of the bone fluorophore in tetracycline treated rabbits", Antibiot. Ann. 1957-1958, 949.
- 227) TOAF, A.; RAVID, M.: "Tetracyclines and teeth", Lancet, Julio 1966, Pág.457.
- 228) TOLLER, A.: "A clinical report on 6 cases of amelogenesis imperfecta", Oral Surg. Oral Med. Oral path., 1959, 12: 1325.
- 229) TOTTERMAN, E.; SAXEN, L.: "Incorporation of tetracyclines into human foetal bones, after maternal drug administration", Acta Obst. et Gynec. Scand., 1969, XLVIII: 542.
- 230) TOWNES, P.: "Transplacentally acquired erythrodonia", The J. of Pediat., 1965, 67: 600.
- 231) URIST, M. - Mc. LEAN, F.: "Recent advances in physiology of bone" part I The J. of Bone and Joint. Surg. 1963, 45: 1305-1313.
- 232) URIST, M.; IBSEN, K.: "Chemical reactivity of mineralized tissue with oxitetracyclines", Arch. of Pathol., 1963, 76: 484.
- 233) VAHL, H.; RIEDEL, J.: "Mikromorphologische structur. anomalien des Zahnschmelzes bei minder mineralization", Deutsche Zahn. Zschr. 1968, 23: 289.
- 234) VALETTE, G.: "Manual de farmacodinamia", Edit. Foray - Mason 1966, Pág. 27-61.
- 235) VIA, W.; CHURCHIL, J.: "Relationship of enamel hypoplasia to abnormal events of gestation and birth", J.A.D.A., 1959, 59: 702-707.
- 236) VON SYDOW, J.: Citado por Grahn Larson (90).

- 237) WALTER, H.: "Manual de antibióticos y quimoterápicos en la terapéutica moderna", Edit. Praxis - Barcelona, 1958, V: 69-94.
- 238) WALLMAN, J.: "Tetracycline in infant teeth", The med. Journ. of Australia, 1964, 2: 532.
- 239) WALLMAN, J.; HILTON, H.: "Teeth pigmented by tetracyclines" Lancet, abril 1962, Págs. 827-829.
- 240) WALLMAN, J.; HILTON, H.: "Prematurity, tetracycline, oxite-tracycline in tooth development", Lancet, octubre 1962, Pág. 720-721.
- 241) WEINMAN, J.; SVOBODA, J.; WOODS, R.: "Hereditary disturbances of enamel formation and calcification", J.A.B.A. 1945, 32: 397-400.
- 242) WEINSTEIN, L.: "Antibiotics", "The pharmacological Basis of Therapeutics", L.S. Godman y A. Gilman (87).
- 243) WEISMAN, M.: "Decoloration of teeth due to tetracycline drugs", Radiography and photography, 1964, 37: 3.
- 244) WEYERS, H.: "Dentition anomalien durch Dysplasie der Zahnanlage", Deutsche Zahn. Zschr. 1966, 21: 1438.
- 245) WOLF, R.: Citado por Kreshover - Bear (132).
- 246) WEYMAN, J.: "The clinical appearances of tetracycline staining of the teeth", Brit. Dent. Journ., 1965, 118: 7
- 247) WEYMAN, J.: "Caries incidence in teeth with Tetracycline incorporated", J. of Dent. Res., 1966, 45: 6.
- 248) WEYMAN, J.: "Enamel discoloration by tetracycline", J. Dent. Child., 1967, 34: 109.
- 249) WEYMAN, J.: "Microscopic appearances of tetracycline deposition in human dentin", J. Dent. Res., 1968, 47: 742.
- 250) WEYMAN, J.; PORTEUS, R.: "Discoloration of teeth possibly

- due to administration of tetracyc.", Brit.Dent.Journ.
1962, 113: 51-54.
- 251) WEYMAN, J.; PORTEUS, R.: "Tetracycline staining of teeth",
J.Dent.Res., 1963, 42: 1112.
- 252) WITKOP, C.: "Dental genetics", J.A.D.A., 1960, 60: 564.
- 253) WITKOP, C.: "Genetics and Dental Health", Mc Graw - Hill
Book Company - 1961. 18: 219-244; 19: 246-259.
- 254) WITKOP, C.; WOLF, R.: "Hypoplasia and intrinsic staining
of enamel following tetracycline therapy", J.A.M.A., 1963,
185: 1008.
- 255) WOOD, W.; ARCHER, J.: "Mechanism of action of antimicrobial
drugs", Pediat. Clin.N.A., 1961, 8: 969.
- 256) ZEGARELLI, E.; DENNING, C.: "Tooth discoloration in cystic
fibrosis", Pediatrics, 1960, 26: 1050-1052.
- 257) ZEGARELLI, E.; DENNING, C.; KUTSCHER, A.: "Discoloration of
the pancreas", A preliminary report. N.Y. State S.J.,
1963, 27: 231.
- 258) ZEGARELLI, E.; KUTSCHER, A.; FAHN, B.: "Discoloration of
teeth associated with tetracycline in infancy" N.Y.
State Journ. of Med., 1963, 15: 2703.
- 259) ZEGARELLI, E.; KUTSCHER, A.; FAHN, B.: "Discoloration of
teeth in patients with cystic fibrosis of pancreas",
Clin.Pediat., 1963, 2: 329.
- 260) ZEGARELLI, E.; ROSENSTEIN, H.: "Discoloration of the teeth
associated with oxitetracycline to premature birth
children", J.Bent.Child., 1963, 30: 69.
- 261) ZIMMERMAN, F.; SIBLEY, S.: "Odontogenic dysplasia"
Oral Sug. Oral Med. Oral path., 1962, 15: 1370.

262) ZUSSMAN, W.: "Tetracycline induced fluorescence in dentin and enamel matrix", Laboratory investigation, 1966, 15: 589.

W. Zussman