



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

COMPROBACION EXPERIMENTAL
DEL PASO DE LAS TETRACICLINAS
POR LA PLACENTA Y SU POSTERIOR
INCORPORACION A LOS
TEJIDOS DENTARIOS (°)

Dra. Luisa T. de Borgarello (**).

El hecho, frecuentemente repetido, de que en los dientes primarios, la localización de la pigmentación debida a incorporación de tetraciclina, no presentara coincidencia cronológica entre formación dentaria y administración del fármaco, o se encontrara odonto-pigmentación 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, hemos realizado una investigación experimental en ratas para probar el alcance de los efectos de la transmisión placentaria de tetraciclina sobre los dientes.

(*) Resumen del Cap. VII, parte A, del trabajo de Tesis titulado "Efecto de las tetraciclinas sobre los dientes primarios" presentado en la Universidad Nacional de Córdoba.

(**) Jefe de Clínica y Adscripta a la Cátedra de Odontopediatría.

MATERIALES Y METODOS:

Se utilizaron 40 ratas hembras adultas, jóvenes, de raza Long Evans, cuyo peso promedio era de 155—10 g. 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 tetraciclina (por vía subcutánea en la región dorsal) al primer lote (de 15 animales) subdividido 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 pirolidin-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 sólo difirió en que la administra-

ción comenzó cuatro días más tarde.

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

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; conservando 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 microtomo 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 osea y permitir la visualización de los tejidos dentarios completos.

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

Se montaron, sin colorear, con bálsamo de Canadá, para su observación microscópica a luz común y con aceite no fluorescente Leitz para microscopía fluorescente ya que el bálsamo de Canadá, bajo luz ultra violeta presenta fluorescencia verde, que atenúa la amarilla brillan-

te propia de las TC.

El material obtenido fue sometido a las siguientes comprobaciones:

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

b) Las hemimandíbulas fueron observadas macroscópicamente con lupa, con luz común, para determinar la existencia de anomalías de forma y color; y con 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 luz U.V. para determinar las características de la incorporación de tetraciclinas en las distintas zonas del diente.

Para la observación con luz ultravioleta, se usó lámpara de WOOD (3600 A° longitud de onda) y microscopio fluorescente Leitz Wetzlar Ortholuz, con filtro ocular naranja Nro. 530.

Los registros fotográficos se hicieron con películas Agfa negativo color para las fotomicrografías con luz común y Kodacolor X para las realizadas con luz UV.

RESULTADOS

La comprobación realizada en los distintos grupos de edades permitieron obtener los siguientes resultados:

CRIAS DE 0 a 48 HORAS

Material investigado: cortes histológicos procedentes de 10 animales.

El examen microscópico con luz común no evidenció alteraciones mientras que el realizado con luz ultravioleta mostró la típica fluorescencia amarillo brillante característica se las tetraciclinas en todos los tejidos 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 y disminuyendo proporcionalmente al tiempo transcurrido entre la última administración y el nacimiento.

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.

La observación microscópica con luz común de hemi-mandíbulas y dientes aislados no evidenció anomalías morfo-estructurales.

Con luz ultravioleta se encontró marcada fluorescencia amarilla en todo el tejido óseo de la cara externa de las mandíbulas, y en la cara interna o lingual, desgastada, pudo evidenciarse depósito de tetraciclinas en los 2/5 anteriores del incisivo, decreciendo la fluorescencia hacia la zona germinativa.

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

En la corona 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.

El examen microscópico de dientes aislados, mostró con luz común una 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 visibles a simple vista, y a continuación del mismo pudo observarse en numerosos casos una zona de adelgazamiento, de longitud variable.

Con luz ultravioleta mostraron marcada y uniforme fluorescencia en toda su superficie, no pudiendo apre-

ciarse variantes inherentes a las distintas tetraciclinas probadas.

Observación microscópica con 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. 1).

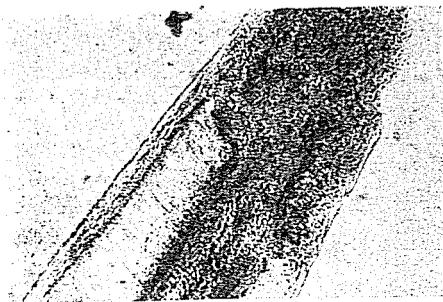


Fig. 1. Fotomicrografía (10x) de corte de incisivo inferior de cría de rata inyectada con TC., en la cual puede observarse la estructura anormal de la zona cuspídea.

El límite de la cámara pulpar y la disposición de los odontoblastos fue irregular y en algunos casos se observaron inclusiones vasculares.

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.

En las zonas medias de los incisivos, que presentaban estructuras

bien diferenciadas, pudieron observarse franjas nítidamente pigmentadas en la dentina y también, aunque menos intensa, en el esmalte.

En cierto número de casos pudieron constatarse en las franjas pigmentadas de dentina, vistas a mayor aumento, gran número de espacios interglobulares de Czermak (fig. 2).



Fig. 2. Fotomicrografía de corte de incisivo inferior que muestra alteraciones estructurales en la dentina coincidentes con las franjas de incorporación de TC.

Con 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.

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, pudo apreciarse en todos los casos una marcada fluorescencia distribuida en forma di-

fusa. En la mayoría de los casos pudieron distinguirse glóbulos de contorno más fluorescente (fig. 3).

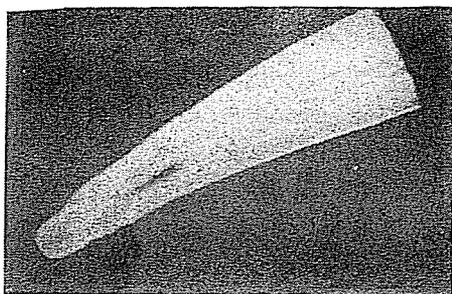


Fig. 3. Fotomicrografía tomada con luz UV que muestra la distribución de la fluorescencia debida a incorporación de ^{14}C .

Lote Testigo

El material obtenido de 15 crías; comprendiendo 5 hemi-maxilares 15 incisivos inferiores y 5 incisivos superiores mostró a la observación macroscópica con luz común tanto en las hemi-mandíbulas, como en los incisivos aislados, color blanco lechoso o levemente grisáceo.

Con luz ultravioleta los huesos maxilares y dientes presentaron fluorescencia azul típica de estos tejidos al ser observados con luz ultravioleta reflejada.

El examen microscópico con luz común evidenció 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. 4)



Fig. 4. Fotomicrografía (10x) de punta de incisivo de cría testigo en la cual puede observarse la estructura más regular de la zona cuspidéa.

Con luz ultravioleta no se vio ninguna alteración en la fluorescencia azul verdosa propia de los tejidos dentarios al ser observados con luz ultravioleta transmitida.

CRIAS DE 20 a 25 DIAS

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

La observación microscópica con luz común de las hemi-mandíbulas no evidenció anomalías.

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.

Con luz ultravioleta las hemimandíbulas 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 persistían en la zona anterior de incisivos. 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.

La observación microscópica con luz común de los cortes de incisivos, mostró la desaparición de la zona desorganizada, por el desgaste fisiológico, pudiendo constatarse en varios casos espacios de Czermak en la zona incisal.

Con luz ultravioleta, los incisivos mostraron una fluorescencia disminuida abarcando la dentina de la zona incisal y decreciendo en la parte media del diente. La pigmentación se presentó en forma de bandas amarillas. No pudieron distinguirse las líneas correspondientes a cada administración de TC.

En el esmalte, la fluorescencia fue variable. En los primeros molares se encontraron leves líneas fluorescentes cercanas al límite amelodentinario.

Lote Testigo

La observación del material proveniente del lote testigo de 5 crías

de igual edad, presentó a la observación macroscópica con luz común: los incisivos con incipiente faceta de abrasión y comienzo de pigmentación de la cara evterna del esmalte, color amarillo grisáceo los inferiores y anaranjado los superiores.

Con luz ultravioleta, la típica autofluorescencia azul.

La observación microscópica con luz común mostró tejidos de estructuras normal y con luz UV autofluorescencia azul verdosa.

CRIAS DE MAS DE 30 DIAS

La observación de material obtenido de 5 animales mostró al examen microscópico con luz común semejantes características al grupo anterior; mientras que con luz ultravioleta se observó en las hemimandíbulas ausencia completa de fluorescencia en la cara externa y vestigios en la cara lingual, localizados en la cortical alveolar situada por mesial de los molares. Los dientes, salvo algunas cúspides, mostraron marcada disminución de fluorescencia.

Al examen microscópico con luz común se vieron los tejidos normales y de estructura homogénea. Líneas incrementales poco evidentes.

Con luz ultravioleta, persistían vestigios de fluorescencia en algunas cúspides de incisivos. En los primeros molares se observó fluorescencias en una delgada franja ubicada

aproximadamente en la parte media del espesor dentinario.

DISCUSION

La transmisión placentaria de las tetraciclinas es ya un hecho aceptado, y la fijación de las mismas en los gérmenes dentarios fetales, fue demostrado experimentalmente por Borsati-Escolari(5) en ratas, Fellipi-Mela(14) en lauchas y Owen(25) en perros.

Los resultados de este trabajo confirman este hecho, ya que el cien por ciento de los dientes de crías de ratas inyectadas con tetraciclina 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 aquellos 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 mostrarse 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 que son francamente ovalados, debido al incremento de las capas de matriz de esmalte en la cara inferior externa de los incisivos. Según Griffih-Farris(16) 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(6), Bridge y Col(7) 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, aquellas con menor porcentaje de calcio;

siendo llamativo el hecho, también observado por Zuzzman(33) 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. (23) quienes sugirieron como sitio de incorporación de las tetraciclinas, un complejo de colageno y minerales; y también con Kohn(20) 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(28) por su parte, en base a experimentos realizados, considero 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 Finemann(12) de que la incorporación consiste en una simple quelación del antibiótico con la parte mineral.

Con respecto al estudio macroscópico con luz ultravioleta de los cortes de incisivos, se encontró que la fluorescencia en la dentina se presentó en forma de bandas más o menos anchas, pero no pudieron distinguirse las líneas más visiblemente fluorescente, 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(28) describieron "un borde en forma de cepillo" y sugirieron que esto era 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 esto se corroboran las observaciones realizadas por Owen(25) en diente de perros que recibieron directamente el fármaco y por Benett y Law(13) quienes, también en perros demostraron la presencia de TC en esmalte, mediante estudios espectroscópicos; no coincidiendo en cambio con Harcourt y Col.(17) quienes afirma-

ron 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 Maso(29) 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 Zussman(33), en sus investigaciones, encontró que en las primeras fases de formación dentaria, la incorporación de tetraciclina 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 formadas durante la época de administración.

Solamente se encontró una cierta relación con un detalle mencionado por Eger, Kämmerer(11) quienes observaron mayor abrasión en los incisivos de ratas que recibieron tetraciclinas; y también con Hermann y Wehse(19) quienes observaron el mismo hecho. Ahora bien, si como ha demostrado Marsland(22), el primer signo de formación de tejidos duros en el incisivo de ratas 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 este 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 tetraciclinas se localizan en

los tejidos en proceso de neoformación, y también que según lo sugerido por diversos autores, dañan especialmente a las células jóvenes, puede surgir en conjunto un principio de explicación acerca de la directa intervención de las tetraciclinas en la producción de esta anomalía, encontrada en las cúspides de los incisivos de las crías de ratas que recibieron tetraciclinas 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 tetraciclinas. 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(19) 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 sólo encontraron fluorescencia en la pulpa hasta 48 horas después de la administración de la tetraciclina. Ellos atribuyen esta persistencia a una fijación temporaria del fármaco a las paredes de la cámara pulpar, cuya posterior liberación contribuiría a

mantener los niveles pulpares por un tiempo más 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 la de los tejidos blandos.

La observación con luz común demostró 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 de los primeros molares, indicaría que esta zona tiene una gran estabilidad y sufre pocas modificaciones con el ulterior crecimiento maxilar.

No se encontraron alteraciones morfo estructurales como las mencionadas por Fillipi y Mela(16) 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(27) 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 sólo evidenciable al compararlos con los testigos pero no se pudo apreciar diferencias de matices debido a las tres tetraciclinas empleadas; al respecto, Bridges y Col(7), 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 Kämerer(11) quienes observaron mayor volumen en los incisivos de ratas después de administración directa de tetraciclina. 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 más anormal y amplia 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 tejios duros bien diferenciado de la parte media

de los incisivos mostró, en numerosos casos, evidentes alteraciones en la mineralización de la dentina, manifestada por líneas incrementales marcadas y aún pigmentadas, semejantes a las observadas por Herrman(19) en experiencias similares y por Beverlander y Col.(4) quienes mediante administración directa del fármaco observaron inhibición parcial o total de la mineralización.

Según Erasquin(13) en la rata estas líneas incrementales magnificadas, al igual que los espacios interglobulares de Czermak son evidencias de una dentinogenesis defectuosa o alterada, ya que en la dentina bien calcificada, son raras.

En el esmalte, las líneas de Retzius observadas puede 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 hallado 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 ameloblastos.

Mediante administración directa, entre otros, han observado hipoplasia de esmalte: Owen(26) en perros; Storey(31) en ratas; mientras Omnell y col.(24) 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 diversos grados de hipo mineralización hasta hipoplasia. Hammers-tron(18) 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 sobre fluorescencia y radiopacidad entre fluorescencia y radiopacidad o sea mayor o menor grado de calcificación.

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 Barber y Chain(2), 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 lo que 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. existen 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.(29) en roedores.

CONCLUSIONES

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 tetraciclina por la placenta con posterior fijación en los dientes de las crías y también la presencia de anomalías estructurales en los mismos, imputable a estos fármacos por la diferencia existente con los testigos.

En el género humano, está fehacientemente comprobado que la placenta es permeable a las tetraciclinas (Charles 30) habiéndose demostrado en la circulación fetal, concentraciones equivalentes al 50 y 100% de los niveles sanguíneos de la madre (Kutcher y Col. (31). 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 multiplicamente demostrado por Uris - Ibsen (132) Owen(175) Harris 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 Fillili(74) que encontró severas anomalías esqueléticas en crías

de ratas; inhibición temporaria en el crecimiento de niños prematuros demostrada por Cohlan y col.(33) evidencian un posible efecto teratógeno de las tetraciclinas.

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

RESUMEN

De la observación del lote de ratas empleado y del material investigado (cortes histológicos de maxilares de 15 crías recién nacidas, 50 hemi mandíbulas e incisivos superiores, 50 cortes por desgates de incisivos inferiores y 13 de primeros molares inferiores; más igual material proveniente de 25 crías testigo), surgen los siguientes hechos:

1) 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 tres tetraciclinas empleadas.

2) 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.

3) La dentina presentó nítida fluorescencia amarilla en todos los casos, pudiendo distinguirse bandas más brillantes que al aumentar la edad migraban hacia incisal con todo el complejo dentario y se alejaban progresivamente de la cámara pulpar, de manera que cuanto más tardó el examen más se acercaba la parte fluorescente a la región incisal.

4) En el esmalte la fluorescencia fue variable.

5) En el periodonto y zona germiativa; la fluorescencia fue decreciendo rápidamente, mientras que fue más persistente en la pulpa.

6) En el material procedente de crías de 10 a 15 días se observaron anomalías estructurales localizadas en las cúspides de los incisivos inferiores y de las de más edad, alteraciones de mineralización representadas por marcadas líneas incrementales de Owen y dentina globular. En el esmalte de algunos incisivos se encontraron alteraciones de esmalte, representados por líneas hipocalcificadas.

SUMMARY

From the observation made of the lot of rats employed and of the material used (histologic cuts of the jaws of 15 breedings freshly born, 50 hemi-jaws and upper canines, 50 cuts

for griding-in of lower canines and 13 of the first lower molars; plus same quantity of material coming from 25 witness breedings), the following facts spur out:

1) In the histologic cuts of jaws obtained from freshly born breedings, fluorescence has been observed in all tissues in the 100% of the cases. No bright differential characteristics have been observed in type and range of fluorescence given by the three tetracyclines used.

2) In the bone of the jaws the fluorescence was total, disappearing progressively with the age. The major persistency has been observed in the cortical of the pre-molar region.

3) The dentina showed clear yellow fluorescence in all the cases, being able to distinguish more glittering

bands which with age increase migrated towards the incisal with all complex toothwork and drew away progressively from the pulpal chamber, so that, the later the investigation the nearer came the fluorescent part to the incisal region.

4) In the enamel the fluorescence was variable.

5) In the paradentium and germinating region, the fluorescence decreased rapidly, while it was more persistent in the pulp.

6) In the material coming from breeding of 10 to 15 days of age structural anomalies have been observed in the cuspids of the lower represented by marked incremental lines of Owen and globular dentine. In the enamel of some canines changes in the enamel have been found represented by hypocalcified lines.

BIBLIOGRAFIA

1. ANTALOVSKA, Z. - LONSKA, V. - PRUCHORA, L. "Participation of vital Dentin pulp in the distribution of Tetracycline in dental tissues". J. Dent. Res. 47: 806-1968.
2. BARBER, M. - CHAIN, E. "Antibacterial Chemotherapy". Ann Rev. Pharmacol 4: 115 - 138 - 1964.
3. BENNET, I. - LAW, D. "Incorporation of tetracycline in developing enamel and dentin in dogs" Journal Dent. Child. 34: 93 - 1957.
4. BEVERLANDER, G. "The effect of tetracycline on mineralization and growth" Ad. of Oral Biol 1: 205 - 1964.
5. BORSATTI, G. - SCOLARI, G. "Controllo sugli effetti della ossitetraclina nella prole de animali trattati durante il completo ciclo gravidico" Rev. Ital. Stomat. 20: 1153 - 1161 - 1965.
6. BOYNE, P. - MILLER, G. "A study of tooth development by tetracycline induce fluorescence" J. Dent. Res. 40: 1079 - 1961.
7. BRIDGES, J. - OWEN, P. - STEWART, J. "Tetracyclines and teeth" British Dental Journal 126: 306 - 1969.
8. BRODIE, B. "Difficulties in extrapolating data on metabolism of drug from animal to man". Clin. Pharmacol and Therap. 1: 1 - 1968.

- therap. 3: 54-1962.
9. COHLAN, S. - BEVERLANDER, G. "Growth inhibition of prematures receiving tetracyclines" *An. J. of Diseases of Children* 105: 453 - 461 - 1963.
 10. CHARLES, D. "Placental Transmission of Antibiotics". *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.* 610: 750 - 1964.
 11. EGER, W. - KAMERER, H. - BOTHMANN, F. "Experimentelle Beitrage zur Tetrazyclinabagerug in den Zähnen". *Deutsch Zahn Zschs* 20: 828 - 839 - 1965.
 12. EPKER, F. - FINNERMAN, G. "Tetracycline localization in hard tissues". *J. Dent. Res* 45: 6 - 1966.
 13. ERAUSQUIN, J. "El incisivo inferior de la rata". *Rev. Odontol.* 32: 19 - 1944.
 14. FILIPPI, B. MELA, V. "Malformacioni congeniti facciali deli arti de tetraciclina". *Minerva Quirúrgica* 12: 1106 - 1957.
 15. FILLIPPI, B. MELA, V. "Malformazioni congenite degli arti ottenuto sperimentale in di ratta seguito a trattamento con penicilina, streptomycin o tetraciclina". *Minerva Quirúrgica* 12: 1047 - 1957.
 16. GRIFFITH, J. - FARRIS, E. "The rat In laboratory investigation". Lippicott Com. 1952 - Cap. 6 Pags. 103 - 131.
 17. HARCOURT, J. K. "Tetracyclines and tooth structure in man". *J. Dent, Rev.* 42: 5 - 1963.
 18. HAMMANSTROM, L. "Specific uptake of some drugs in ameloblats and developing enamel". *Acta Odont. Scand.* 38: 187 - 1970.
 19. HERMANN, H. - WEHSE L. "Schadigende Wirkung der tetracyclinen auf Zahn und Periodontium" *Zahnartz - Welt.* 21: 987 - 1969.
 20. KOHN, M. "Mediation of divalent metal ions in the binding of Tc to macromolecules" *Natur* 191: 1156 - 1961.
 21. KUTSCHER, A. - ZEGARELLI, E. TOREL, R. "Discoloration of teetch induced bay tetracyclines administred ante partum". *J.A.D.A.* 184: 586 - 1963.
 22. MARSHLAND, E. "A histological investigation of amelogenesis in rats" parte I *Brit. Dent. Jour.* 41: 251 - 1951. Part II *Brit. Dent. Jour.* 42: 20 - 1952.
 23. MILCH, R. RALL, D. TOBIE, J. "Bone localization of tetracyclines". *J. Nat. Cancer Inst.* 19: 87 - 1957.
 24. OMMELL, K. - LOFGREN, G. - NYLEN, M. "Tetracycline induced enamel defects in the rat incisor". *Arch. Ord. Biol.* 15: 145 - 1970.
 25. OWEN, L. "Tetracycline in teetr and Bone" *Lancet* 1: 969 - 1962.
 26. OWEN, L. "The effects of administering tetracyclines to young dogs with particular reference to localization of the drugs in the teeth". *Arch. Oral. Biol.* 8: 715 - 1963.
 27. PALLASCH, T. "Clinical Pharmacology review" *J. of Oral Ther. and Pharmacol* 3: 48 - 1967.
 28. SAYEG, F. - GASSNES, E. "Sites of tetracycline incorporation in Rat dentin" *J. Dent. Res* 46: 6 - 1967.
 29. SIERVO, R. - DAL MASSO, L. "Indagina circa la fissazione delle tetraciclina sulle ossa e sui denti dei giovani ratti" *Rev. Ital Stomat.* 18: 121 - 150 - 1963.
 30. SIMPSON, D. - BURNETTE, J. - BAWDEN, W. "Maternal - fetal blood tetracycline levels in Ginea pigs" *Journal or oral Therap. and Pharmacol.* 3: 403 - 7 - 1967.
 31. STOREY, E. "Experimental tetracycline administration" *J. Dent. Res.* 42: 6 - 1963.
 32. URIST, M. - IBSEN, K. "Chemical reactivity of meneralized tissue with oxite-tracyclines" *Arch of Pathol.* 76: 484 - 1963.
 33. ZUSSMAN W. "Tetracycline induced fluorecence in dentin and enamel matriz" *Laboratory investigation,* 15: 589 - 1966.