

VOLUMEN VII

NUMERO 3

JULIO - DICIEMBRE DE 1969

REVISTA ECUATORIANA DE

Medicina y Ciencias Biológicas

CASA DE LA CULTURA ECUATORIANA



NEO-ROJAMIN

Vitamina B₁₂ b, (Hidroxocobalamina)

- Concentración plasmática más elevada
- Acción más prolongada
- Excreción más lenta.

INDICACIONES

- ▲ Anemia perniciosa
- ▲ Anemia de esпруe tropical y no tropical
- ▲ Anemia carencial
- ▲ Neuritis. Polineuritis (alcohólicas, diabéticas, tóxicas)

PRESENTACION

Ampolla de 1 cc. con 1.000 mcg.

CONTENIDO

	Págs.
<i>Editorial:</i>	
Nuevos exámenes de laboratorio	151
<i>Investigaciones Básicas:</i>	
Modificaciones de la temperatura corporal por administración intracerebral de aminas simpaticomiméticas.— <i>Dr. Ruperto Escaleras.</i>	153
<i>Medicina y Cirugía:</i>	
Estudio comparativo de algunos métodos de dosificación del fósforo inorgánico del suero.— <i>Dr. Luis Escalante</i>	168
Programa de Salud Ocupacional dentro de Medicina Preventiva. <i>Dr. Luis G. Camacho</i>	177
<i>Temas de Revisión:</i>	
Reacciones alérgicas y efectos indeseables de antibióticos y quimioterápicos.— <i>Dr. Plutarco Naranjo</i>	184

JUNTA GENERAL C. C. E.

PRESIDENTE, Dr. LUIS VERDESOTO SALGADO
VICEPRESIDENTE, Sr. OSWALDO GUAYASAMIN
SECRETARIO GENERAL, EDMUNDO RIBADENEIRA

LITERATURA

Dr. EULER GRANDA
Lcdo. DARIO MOREIRA

ARTES PLASTICAS

JOSE ENRIQUE GUERRERO
NILO YEPEZ

ARTES MUSICALES

Sra. INES JIJON
Sr. CORSINO DURAN

ARTES DE LA REPRESENTACION

Dr. RICARDO DESCALZI
Sr. ANTONIO ORDONEZ

MEDIOS DE LA COMUNICACION COLECTIVA

Sr. MARCO ORDONEZ
Lcdo. JOSE FELIX SILVA

SECCION HISTORIA Y GEOGRAFIA

Dr. CARLOS DE LA TORRE REYES
Sr. AQUILES PEREZ

SECCION JURIDICA

Dr. BENJAMIN CEVALLOS ARIZAGA

SECCION ECONOMIA

ECONOMISTA MANUEL NARANJO TORO

SECCION BIOLOGIA

Dr. RODRIGO FIERRO

CIENCIAS EXACTAS

Ing. ALBERTO LARREA BORJA

COMISION CIENTIFICA

Prof. ARTURO ZAMBRANO
Dr. JOAQUIN MENA
Dr. HUMBERTO GARCIA ORTIZ

7160-186
1169
D.S.
10

**REVISTA ECUATORIANA DE
MEDICINA Y CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**PUBLICACION OFICIAL DE LA SECCION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA CASA
DE LA CULTURA Y DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS,
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

QUITO

CONSEJO EDITORIAL

Directores: Dr. PLUTARCO NARANJO
Dr. RODRÍGO FIERRO
Editor Asociado: Dr. RUPERTO ESCALERAS

Apartado 2339

QUITO

Dr. GALO ALAVA	Dr. FRANCISCO GUERRERO
Dr. LEOPOLDO ARCOS	Dr. GUILLERMO GUERRA
Dr. GUILLERMO AZANZA	Dr. MARCO HERDOIZA
Dr. GUALBERTO ARIAS	Dr. LUIS A. LEON
Dr. AUGUSTO BONILLA	Dr. EDUARDO LUNA
Dr. RENE BUSTAMANTE	Dr. LEONARDO MALO
Dr. CLAUDIO CAÑIZARES	Dr. OSWALDO MORAN
Dr. JORGE CORDOVA	Dr. MAX ONTANEDA
Dr. JOSE CRUZ CUEVA	Dr. JORGE RODRIGUEZ
Dr. RENE CALLE	Dr. MARCO SALGADO
Dr. NICOLAS ESPINOSA	Dr. LUIS F. SANCHEZ
Dr. GUSTAVO ENDARA	Dr. JOSE VAREA
Dr. ENRIQUE GARCÉS	Dr. EDUARDO VILLACIS
	Dr. FRANK WELBAUER.

SUSCRIPCIONES :

Por un año (4 números): En el país S/. 20,00

En el Exterior US 2.00 dólares

Acéptase canje con revistas similares.

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CONSEJO DIRECTIVO

DECANO:	Dr. Augusto Bonilla
SUBDECANO:	Dr. Carlos Mosquera
VOCALES PRINCIPALES:	Dr. Jorge Córdova
	Dr. Raúl Yaca
VOCALES SUPLENTEs:	Dr. Leonardo Maio
	Dr. Rodrigo Fierro
REPRESENTANTES ESTUDIANTILES:	Sr. Carlos Cedeño
COORDINADOR:	Dr. Eduardo Yépez
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL ANTE EL CONSEJO UNIVERSITARIO:	Sr. Mario Chancay

JEFES DE DEPARTAMENTOS:

Dr. Luis Palacios, Ciencias Morfológicas.
Dr. Plutarco Naranjo, Ciencias Fisiológicas.
Dr. Marco Herdóiza, Patología.
Dr. Eduardo Luna, Medicina.
Dr. Augusto Bonilla, Cirugía
Dr. Carlos Mosquera, Obstetricia y Ginecología.
Dr. José Cruz Cueva, Psiquiatría.
Dr. Jorge Donoso, Medicina Preventiva y Salud Pública.
Dr. Nicolás Espinosa, Pediatría.

VII CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA Y CONGRESO DE ESPECIALIDADES

Organizado por la Benemérita Sociedad Médico-Quirúrgica del Guayas, va a realizarse el VII CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA DEL ECUADOR, en la ciudad de Guayaquil, del 4 al 8 de Octubre de 1970.

PRESIDENTE: *Dr. Oswaldo Barrera Sosa*

SECRETARIO: *Dr. Roberto Gilbert*

VIII CONGRESO LATINOAMERICANO DE ORTOPIEDIA Y TRAUMATOLOGIA

En la ciudad de Quito, del 3 al 9 de Julio de 1971, se llevará a cabo el VIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE ORTOPIEDIA Y TRAUMATOLOGIA, bajo los auspicios del Gobierno de la República del Ecuador y de la Universidad Central, Quito - Ecuador.

El programa de actividades científicas consta de Conferencias Magistrales, Mesas Redondas, Simposios, Cursos y Cursosillos, Temas Libres y un Programa Audiovisual.

TEMARIO

MESAS REDONDAS: Fractura de cuello de fémur, Enseñanza de Ortopedia y Traumatología, Lujación congénita de la cadera, Cirugía de la parálisis espástica, Lesiones traumáticas del tobillo, Los traumatismos y el deporte, Osteotomías y desinserciones musculares en caderas dolorosas.

SIMPOSIOS: Lujación recidivante de hombro, Osteosíntesis por compresión, Patología de la membrana sinovial, Cirugía de las secuelas de poliomielititis en miembros inferiores: cadera parálitica.

CURSILLOS: Cirugía de las articulaciones reumáticas, Hernia discal, Cirugía de los tendones flexores de la mano.

Para informes adicionales dirigirse a:

Dr. Augusto Bonilla B., Presidente

Dr. Guillermo Guerra, Sec. General

Hospital del Seguro Social
Casilla 2307

QUITO - ECUADOR

RECOMENDACIONES PARA LOS AUTORES

Se recomienda, en primer lugar, revisar esta revista, en varios de sus números, a fin de familiarizarse con su estilo y modalidades.

PREPARACION DEL MANUSCRITO.—

El artículo o trabajo debe ser lo más conciso posible, no obstante, debe contener una información por sí misma suficiente sobre los métodos o técnicas empleados y los resultados obtenidos.

Los artículos deben ser escritos en un estilo sobrio, evitando la verborragia y perífrasis, así como palabras o frases de sentido impreciso.

Por regla general, el original debe estar dividido en las siguientes secciones:

1) **Introducción**, que debe contener los antecedentes y objetivos de la investigación. Extensión 10 a 20% del total del texto.

2) **Materiales y métodos**, sección llamada también "procedimiento", "parte experimental", "método experimental", etc., debe contener el procedimiento o diseño experimental, las técnicas y materiales empleados, y, en caso de trabajos clínicos, los pacientes o grupos de pacientes y sus características, antes del tratamiento o experimentación. Extensión, 10 a 30%.

3) **Resultados**, conteniendo los datos objetivos de la investigación, de preferencia acompañados de: tablas, diagramas, fotografías, etc., sin comentarios ni hipótesis explicativas. En caso de historias clínicas, no es indispensable una descripción detallada de cada paciente. Los resultados cuantitativos deben someterse, en lo posible, a análisis estadístico. Extensión, 30 a 40%.

4) **Discusión**, conteniendo hipótesis o teorías explicativas, comentarios, comparaciones con resultados de otros autores, etc. Esta sección puede no ser necesaria. Extensión, 10 a 30%.

5) **Conclusiones y/o resumen**, si la índole del trabajo, permite obtener conclusiones, deberán presentarse éstas numeradas sucesivamente.

De no ser posible lo anterior, debe hacerse un resumen del trabajo, por sí solo suficientemente claro y explicativo y conteniendo lo esencial de los resultados. Se preferirá un resumen relativamente extenso, de 10 a 20% de la extensión total, el mismo que será tra-

ducido al inglés. Si el autor puede enviar también la traducción al inglés, sería preferible.

6) **Referencias bibliográficas**, deben ir numeradas, sucesivamente, de acuerdo a su presentación o cita en el texto. En el texto la cita bibliográfica puede hacerse con el nombre del autor y el número o solamente éste. La forma y puntuación de las citas bibliográficas serán las adoptadas por el Journal of the American Medical Association. El nombre de la revista citada se abreviará de acuerdo al Index Medicus o al Chemical Abstracts. A continuación se indican ejemplos:

1. RODRIGUEZ, J. D.: Nuevos datos sobre la enfermedad de Chagas en Guayaquil 1959-1961. Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop. 18: 49, 1961.
2. MAKOWSKI, E. L., McKELVEY, J. L., FLIGHT, G. W., STENSTROM, K. W., and MOSSER, D. G.: Irradiation therapy of carcinoma of the cervix. J. A. M. A. 182: 637, 1962.
3. LITTER, M.: Farmacología. 2ª ed., El Ateneo, Buenos Aires, 1961.

La extensión total del artículo no debe exceder de 20 páginas, escritas a máquina, a doble renglón (aproximadamente 6.000 palabras).

PREPARACION DE LAS ILUSTRACIONES.—Las ilustraciones se dividen en: tablas y figuras.

Tablas.—Contienen datos numéricos. Deben ser numeradas con números romanos y contener no más de 6 columnas. Cada tabla debe presentarse en una hoja aparte.

Figuras.—Bajo esta denominación genérica se engloban: diagramas, esquemas gráficos, fotografías, radiografías, etc. Se enumeran con números arábigos. No deben incluirse en el manuscrito, sino adjuntarse a él, pero indicando en el manuscrito el sitio aproximado de su ubicación. La leyenda que acompaña a las figuras debe presentarse en hojas a parte.

Los diagramas o dibujos deberán presentarse en cartulina y a tinta china, de no ser posible, pueden enviarse en borrador, a lápiz.

NUEVOS EXAMENES DE LABORATORIO

El progreso de la Bioquímica y de otras disciplinas conexas permite, en la actualidad, diagnósticos más precisos, más finos y oportunos. En muchas enfermedades y no solamente en las denominadas enfermedades del metabolismo, se alteran cuantitativa o cualitativamente, algunos de los componentes de ese complejo fluido que es el plasma sanguíneo, o aparecen en la orina metabolitos anormales o en cantidades que rebasan lo normal. Para poder determinar, cuantitativamente, dichos componentes se han desarrollado, en los años recientes, numerosas técnicas de laboratorio, algunas de las cuales, por ahora, están al alcance sólo de los centros médicos más avanzados.

Las nuevas técnicas de laboratorio se han desarrollado principalmente en tres campos: a), en la determinación de hormonas y mediadores químicos; b), en la determinación de enzimas y c), en el campo inmunológico. A fin de dar una idea de la magnitud de los progresos en esta parte del laboratorio clínico, citaremos a continuación algunas de las nuevas técnicas o determinaciones.

En el campo endocrinológico, entre otras determinaciones se encuentran las siguientes: A) hormonas tiroideas: determinación de la hormona tiroidea circulante (yodo tiroxina, por columna cromatográfica: T_4 por columna; yodo ligado a las proteínas: PBI; T_4 por unión competitiva con las proteínas: "test" de Murphy-Pattee; tiroxina "libre"; determinación de los niveles de tiroxina conjugada: prueba del T_3 ; determinación de la trioxina-globulina: TBG; determinación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de la hormona de estimulación prolongada de tiroides (LATS). B) Hormonas esteroideas: hormonas androgénicas: 17-ceto esteroides, testosterona; hormonas estrogénicas: estrógenos totales; estrógenos fraccionados y estriol placentario; hormonas progestacionales (pregnenediol); hormonas de la corteza suprarrenal: 17-OH corticoesteroides; aldosterona (minera lo-

corticoide); pruebas de la función adrenal con prueba de estimulación o prueba de inhibición; determinación del pregnanetriol. C) Hormonas proteicas: gonadotropina coriónica (CG) gonadotropinas hipofisarias (FSH); hormona luteinizante; insulina; hormona del crecimiento; renina. D) Catecolaminas en orina: determinación del ácido vanilil-mandélico (VM); de las metanefrinas y del ácido homovallínico (HVA); determinación de serotonina.

En el campo enzimológico, son numerosas las determinaciones que pueden efectuarse, siendo las más importantes desde el punto de vista diagnóstico las siguientes: la concentración de aldolasa, de amilasa, de lipasa, de guanasa, de nucleotidasa, de colinesterasa, de creatinina fosfoquinasa, de leucina aminopeptidasa, de las diferentes dehidrogenasas, como la glucosa-6-dehidrogenasa, la dehidrogenasa hidroxibutírica, la isocítrica y la láctica; determinación de transferasas, en particular de la ornitina-carbaminoil; determinación de fosfatasa, tanto la ácida como la alcalina; determinación de transaminasas como la glutámico-oxalacética y la glutámico-pirúvica.

El campo de la inmunología es uno de los que está avanzando más rápidamente y nuevas y delicadas técnicas aparecen cada día. Entre las pruebas más antiguas se encuentran las de determinaciones de anticuerpos antiestreptocócicos como la antiestreptolisina o (ASO), la antihialuronidasa (ASH), la antidesoxiribonucleasa (ADNase); entre las nuevas técnicas se encuentran sobre todo las de la inmunoelectroforesis, mediante las cuales se puede fraccionar la gema globulina en sus componentes: inmunoglobulina G (IgG), la A (IgA); la M (IgM); la E (IgE); pueden también determinarse anticuerpos específicos, según los casos. También se han desarrollado técnicas para la determinación de auto-anticuerpos, especialmente el tiroideo, anticuerpos antinucleares, etc.; en igual forma se han desarrollado técnicas para el diagnóstico inmunológico de la artritis reumatoidea, de la rubeola, etc. Por fin se ha aplicado al diagnóstico clínico la técnica de la inmunofluorescencia, en virtud de la cual puede volverse fluorescente el anticuerpo y permitir un diagnóstico específico, como en el caso de la sífilis y otras enfermedades.

Esta breve enumeración, al mismo tiempo que pone de manifiesto cuanto se ha progresado en el campo del laboratorio clínico y de las excelentes posibilidades de diagnóstico, constituye también un reto a las instituciones médicas para que, en cumplimiento de sus obligaciones y responsabilidades, se preocupen de la preparación de técnicos en los nuevos exámenes y se preocupen así mismo del montaje de los aparatos y equipos indispensables.

MODIFICACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL POR ADMINISTRACION INTRA-CEREBRAL DE AMINAS SIMPATICOMIMETICAS

DR. RUPERTO ESCALERAS

Laboratorios "I.I.F.E" y Universidad Central, Quito

Desde que Feldberg y Sherwood¹, en 1953, describieron la técnica para la administración intra-cerebral de drogas, en el gato no anestesiado, a través de una cánula implantada en forma permanente en el ventrículo lateral, numerosos trabajos experimentales se han llevado a cabo para obtener informaciones sobre la fisiología y farmacología del sistema nervioso central²⁻⁴.

Haley y McCormick⁵, posteriormente, perfeccionaron un método para la inyección intra-ventricular de drogas en ratones no anestesiados. La sencillez del procedimiento y la posibilidad de utilizar pequeños animales de experimentación sin necesidad de adecuaciones instrumentales complicadas, han convertido a esta técnica en el método más adecuado para la investigación de mecanismos de acción y efectos a nivel del sistema nervioso central. Uno de los aspectos más importantes en este sentido es el relacionado con la estimulación directa de los centros reguladores de la temperatura corporal, localizados en el hipotálamo.

La administración intra-ventricular de piretogeninas produce una significativa elevación térmica proporcional a la dosis utilizada. En tales circunstancias se ha podido evaluar con apreciable exactitud la actividad antipirética de aquellas drogas que tienen esta propiedad farmacodinámica⁶⁻¹⁰.

Otras investigaciones confirman la posible intervención de receptores adrenérgicos y colinérgicos en el mecanismo de regulación de la temperatura corporal. Brittain¹¹ encontró que la noradrenalina administrada intra-ventricularmente en el ratón producía hipotermia, en tanto que por vía subcutánea, daba alza térmica. La hipotermia noradrenálica podía ser antagonizada por la imipramina y otras drogas antidepressivas.

Cowell y Davey¹² confirmaron la dualidad del efecto térmico de la noradrenalina dependiente de la vía de administración y, en base a otros resultados experimentales, sugirieron que el antagonismo con las drogas antidepressivas no se lleva a cabo en los cen-

tros nerviosos termoreguladores, sino a nivel periférico.

Friedman y Jaffe¹³, luego de administrar por vía intra-peritoneal pilocarpina y otras drogas colinoceptivas, encontraron una marcada hipotermia que fue antagonizada por la escopolamina. Este hecho sugiere que la acetilcolina, sea por acción central o periférica, inhibe la producción y la conservación del calor con la consiguiente disminución de la temperatura corporal.

Lomax y Foster administraron a la rata derivados imidazólicos, tipo nafazolina, tanto por vía intra-ventricular como intra-peritoneal; en el primer caso registraron hipotermia, en tanto que en el segundo, hipotermia. La hipotermia de origen central, supuestamente debida a hiperpolarización de las neuronas del centro termoregulador, fue antagonizada por la tolazolina, droga alfa bloqueante adrenérgica.

El presente trabajo tuvo por objeto, verificar comparativamente las modificaciones sobre la temperatura corporal, por administración subcutánea o intra-ventricular de la adrenalina, de la noradrenalina y del isoproterenol, drogas que tienen diversa selectividad por los receptores alfa y beta adrenérgicos. Por otro lado, se hizo una valoración cuantitativa del efecto hipotérmico de la clorpromazina tanto en el animal intacto como en el tratado simultáneamente con cada una de las catecolaminas señaladas anteriormente.

MATERIALES Y METODOS

Fueron utilizados ratones blancos, entre 18 y 21 gm. de peso. Se emplea-

ron indistintamente machos y hembras por no haberse comprobado diferencias entre ellos, confirmando las observaciones de otros autores⁶. Previamente a la realización de la prueba los animales fueron mantenidos por 12 horas en la temperatura ambiental de la sala de trabajo ($19 \pm 2, 1^\circ\text{C}$.) con suficiente disponibilidad de agua y alimento. Dos horas antes, fueron colocados individualmente en pequeñas cajas de plástico, con varios orificios para mantener una adecuada ventilación en su interior.

La inyección subcutánea se efectuó en la región dorsal posterior del animal. La administración intra-ventricular se hizo mediante la técnica des-

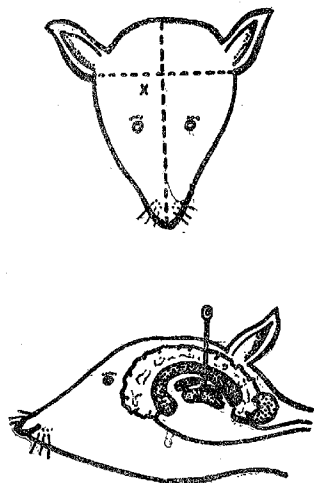


Fig. 1.—Localización del sitio anatómico para la inyección intraventricular de drogas en el ratón.

crita por Haley y McCormick⁵ con algunas modificaciones (Fig. 1). La inyección se llevó a cabo en un punto situado a 1 mm. por fuera de la línea media rostral y a 2 mm. por debajo de la línea transversal que une las bases auriculares. Se utilizó una jeringuilla de tuberculina acoplada a una aguja Nº 24 especialmente adecuada para limitar la profundidad máxima de inserción a 2,5 mm. El animal fue inmovilizado en un aparato de sujeción y la penetración de la aguja fue completamente perpendicular al plano de la calota cerebral. El volumen de administración fue en todos los casos de 0,02 ml. Las drogas utilizadas fueron diluidas en solución salina, excepto la noradrenalina que se disolvió en solución salina dextrosada al 5%.

Se verificó la exactitud de la inyección intra-ventricular, administrando en un grupo control 0,02 ml. de tinta china. La observación macroscópica e histológica reveló presencia de este material en los dos ventrículos laterales, en el tercero y en el cuarto ventrículos y ocasionalmente en el trayecto de penetración de la aguja.

La temperatura rectal fue registrada mediante un teletermómetro modelo 43 TD (Yellow Springs Instrument Co. Inc.) con un termistor 9545-C60 Y. S.

I. La profundidad de inserción del termistor fue de 1 cm. y antes de cada determinación fue convenientemente lubricado con aceite de vaselina.

Se efectuaron dos tomas de temperatura, con intervalos de una hora antes de la iniciación del experimento para

familiarizar al animal con la manipulación que la técnica requiere.

Se señaló como temperatura **basal** o de **control**, aquella que se registró al momento de la administración de las drogas. Luego se tomó la temperatura a los 15, 30, 45, 120 minutos, 5 y 6 horas y se establecieron los desvíos de los valores obtenidos con respecto a la temperatura basal. La suma de los desvíos registrados a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos se denominó **Índice Térmico** o **Índice de Temperatura**⁶⁻¹⁰. No se incluyeron en este índice los valores correspondientes a las 5 y 6 horas porque, en la mayor parte de los casos, luego de este tiempo, se constató un retorno a la temperatura basal o inicial.

Cada una de las dosis de las drogas y para cada vía de administración se investigó en grupos de 15 ratones por lo menos. Los resultados se expresan en promedio de este número de animales.

Las drogas utilizadas fueron las siguientes: adrenalina clorhidrato, noradrenalina bitartrato (Levofed), isoproterenol (Isorenin) y clorpromazina (Largactil). Las concentraciones expresadas se refieren a las sales correspondientes.

RESULTADOS

Se efectuaron tres series de ensayos en cada uno de los cuales se empleó tanto la vía de administración subcutánea como la intra-ventricular.

1) Efecto de la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.

- 2) Efecto de la clorpromazina.
 3) Efecto de la asociación de la clorpromazina con cada una de las aminas simpaticomiméticas señaladas anteriormente.

- 1) Efecto de la adrenalina, de la noradrenalina y del isoproterenol.

A. TIEMPO CURSO DE LA RESPUESTA TERMICA:

Por vía subcutánea las tres drogas: adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, cada una de ellas ensayada en varias dosis, produjeron **aumento** de la temperatura corporal. Este aumento

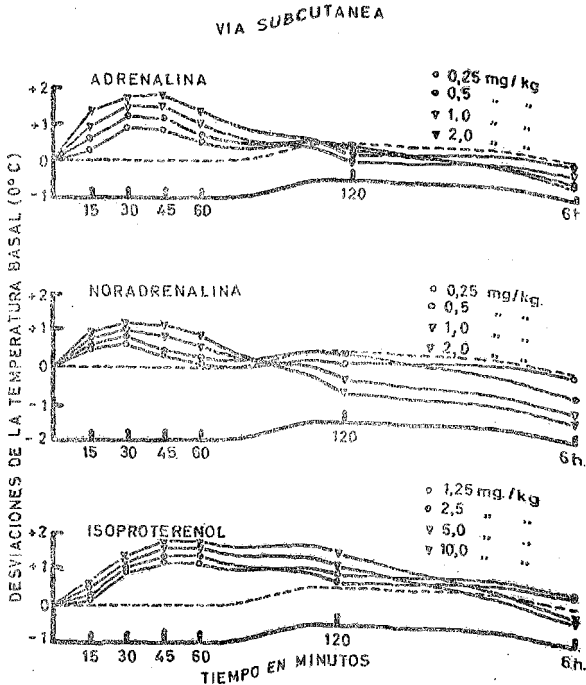


Fig. 2.—Tiempo-curso de los cambios de temperatura rectal, luego de la administración de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, por vía SUBCUTANEA en ratones no anestesiados. Cada punto corresponde al promedio de 15 determinaciones. Abscisa: tiempo en minutos. Ordenada: desviaciones observadas con respecto a la temperatura normal registrada antes de la administración de las drogas.

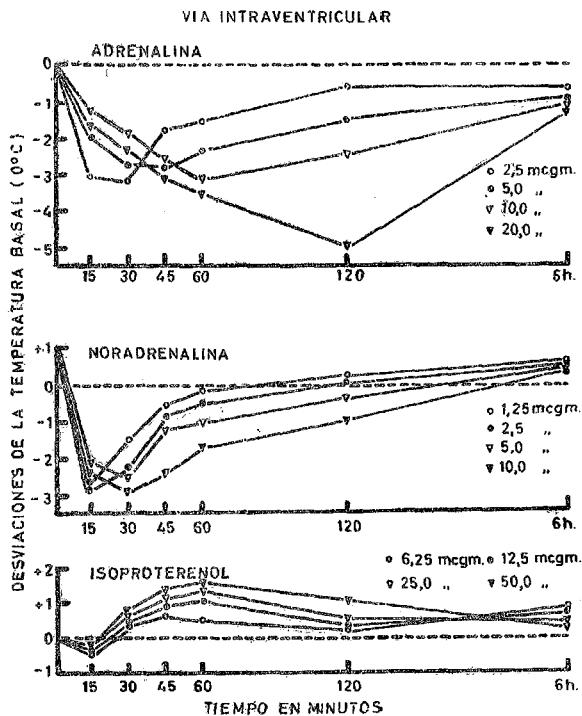


Fig. 3.—Tiempo-curso de los cambios de temperatura rectal, luego de la administración de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, por vía INTRAVENTRICULAR, en ratones no anestesiados.

Abscisa y ordenada: como en la Fig. 2.

fue evidenciado por las desviaciones positivas con respecto a la temperatura basal o de control. Los picos máximos de hipertermia se observaron entre los 30 y 45 minutos después de la administración de la droga y el retorno de la temperatura basal se observó entre los

90 y 120 minutos. Luego de este período hay una fase de hipotermia, más evidente en el caso de la noradrenalina (desvíos hasta de -2°C). Esta fase fue menos marcada con el isoproterenol (desvíos hasta de $-0,5^{\circ}\text{C}$). Fig. 2.

En cambio, por vía intra-ventricular

las mismas drogas, y así mismo en diferentes dosis, produjeron **disminución** de la temperatura corporal, excepto el isoproterenol que produjo aumento. Fig. 3.

Dependiendo de la dosis el máximo efecto hipotérmico de la adrenalina y de la noradrenalina se observó entre los 15 y 30 minutos. En el caso del isoproterenol luego de una fase hipotérmica inicial (desvíos de -0.2 a -0.5°) el pico máximo de hipertermia se produjo a los 60 minutos. Fig. 3.

B. RELACION DOSIS-EFECTO:

Para la obtención de datos cuantitativos que permitan una evaluación adecuada de las modificaciones térmicas producidas por las diferentes drogas, resultó impracticable la curva que representa el tiempo-curso del fenómeno (figuras 2 y 3). Por tal motivo se adoptó el índice de temperatura o índice térmico que, con este mismo objetivo, ha sido utilizado por otros autores⁶⁻¹⁰.

Vía subcutánea: La hipertermia producida por la adrenalina, noradrenalina

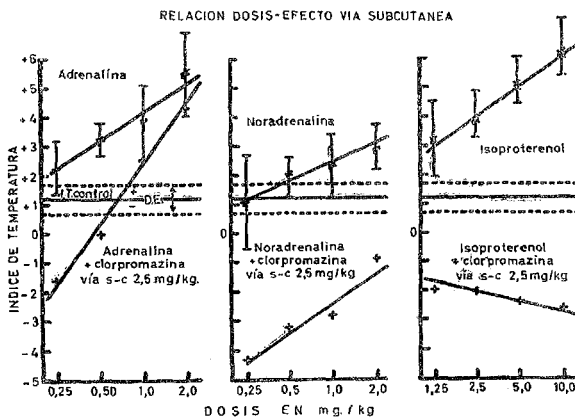


Fig. 4.—Relación dosis-efecto de las modificaciones de la temperatura rectal en ratones no anestesiados, por administración subcutánea de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.

Influencia de la clorpromazina (2.5 mg/kg., vía subcutánea), sobre cada una de las curvas de relación dosis-efecto.

Abscisa: Log de las dosis en mg/kg.

Ordenada: Índice de temperatura.

e isoproterenol demostró ser proporcional a la dosis administrada; es decir, que mayor fue la elevación térmica a medida que se aumentó la dosis de las drogas. Tabla I.

Correlacionando el índice de temperatura con el logaritmo de la dosis, se encontró una relación de carácter lineal dentro de los límites de dosis seleccionadas para cada droga. Fig. 4.

Vía intra-ventricular: Tanto la hipotermia de la adrenalina y de la noradrenalina, como la hipertermia producida por el isoproterenol, fueron también proporcionales a las dosis empleadas. Los índices de temperatura correspondientes a cada droga constan en la Tabla I. La correlación entre el índice de temperatura y el logaritmo de la dosis, muestra una relación lineal de

carácter negativo para el caso de la adrenalina y de la noradrenalina, y de carácter positivo para el isoproterenol. Fig. 5.

2) Efecto de la clorpromazina.

La clorpromazina administrada en diferentes dosis, tanto por vía subcutánea como por vía intra-ventricular, produjo hipotermia. El tiempo-curso del fenómeno representado en la Fig. 6 demuestra que por vía intra-ventricular el máximo efecto hipotérmico se produjo entre los 45 y 120 minutos, según la dosis con retorno a la normalidad después de 6 horas. En cambio, por vía subcutánea y con las dosis de 5 y 10 mg/kg. la hipotermia fue mayor y el efecto se prolongó hasta después de

TABLA I

INDICES DE TEMPERATURA CORRESPONDIENTES A VARIAS DOSIS DE ADRENALINA, NORADRENALINA E ISOPROTERENOL, ADMINISTRADAS POR VÍA SUBCUTÁNEA Y POR VÍA INTRAVENTRICULAR

D r o g a	Vía subcutánea		Vía intraventricular	
	Dosis mg/kg	Índice temperatura \pm D. E.	Dosis mcgm/ratón	Índice temperatura \pm D. E.
Control	—	+ 1.2 \pm 0.5	—	+ 1.2 \pm 0.5
	0.25	+ 2.2 \pm 0.9	2.5	— 10.0 \pm 0.7
Adrenalina	0.50	+ 3.2 \pm 0.5	5.0	— 11.1 \pm 0.5
	1.00	+ 4.0 \pm 1.2	10.0	— 12.0 \pm 1.5
	2.00	+ 5.7 \pm 1.4	20.0	— 13.3 \pm 1.2
Noradrenalina	0.25	+ 1.1 \pm 1.6	1.5	— 4.2 \pm 0.8
	0.50	+ 1.9 \pm 0.7	2.5	— 5.7 \pm 1.2
	1.00	+ 2.3 \pm 1.1	5.0	— 7.2 \pm 1.3
	2.00	+ 2.9 \pm 0.8	10.0	— 9.9 \pm 1.1
Isoproterenol	1.25	+ 3.2 \pm 1.3	6.25	+ 1.1 \pm 0.8
	2.50	+ 4.0 \pm 0.7	12.50	+ 2.0 \pm 0.9
	5.00	+ 5.1 \pm 0.9	25.00	+ 3.2 \pm 1.5
	10.00	+ 6.3 \pm 0.8	50.00	+ 4.2 \pm 1.3

TABLA II

INDICES DE TEMPERATURA CORRESPONDIENTES A VARIAS DOSIS DE CLORPROMAZINA (VIA SUBCUTANEA Y VIA INTRA-VENTRICULAR) Y A LAS ASOCIACIONES DE CLORPROMAZINA CON ADRENALINA, NORADRENALINA E ISOPROTERENOL

Droga	Vía subcutánea		Vía intraventricular	
	Dosis mg/kg	Índice Temper.	Dosis mcgm/ratón	Índice Temper.
Clorpromazina	1.25	— 6.0	2.5	— 15.6
	2.5	— 7.9	5.0	— 19.1
	5.0	— 9.7	10.0	— 20.1
	10.0	— 10.8	20.0	— 23.1
Adrenalina + clorpromazina (s - c) 2,5 mg/kg	0.25	— 1.7	2.5	— 13.9
	0.5	+ 0.2	5.0	— 16.2
	1.0	+ 2.8	10.0	— 18.1
	2.0	+ 4.7	20.0	— 19.8
Noradrenalina + Clorpromazina (s - c) 2,5 mg/kg	0.25	— 4.5	1.25	— 9.6
	0.5	— 3.5	2.5	— 12.6
	1.0	— 2.8	5.0	— 13.7
	2.0	— 1.1	10.0	— 17.2
Isoproterenol + Clorpromazina (s - c) 2,5 mg/kg	1.25	— 1.9	6.25	— 13.2
	2.5	— 2.1	12.5	— 9.5
	5.0	— 2.5	25.0	— 5.8
	10.0	— 2.8	50.0	— 3.0

las 6 horas de duración del experimento.

El índice de temperatura establecido para cada uno de las dosis por las dos vías de administración fue siempre de carácter negativo (Tabla II) y presentó una correlación lineal también de carácter negativo con respecto al logaritmo de la dosis. Fig. 7.

3) Efecto de las asociaciones de la clorpromazina con la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.

Mediante ensayos previos se seleccionó la dosis de clorpromazina de 2,5

mg/kg de peso, por vía subcutánea, que tiene un índice de temperatura de 7.9 y que presenta el máximo efecto hipotérmico a los 120 minutos con recuperación casi completa a las 6 horas. Esta dosis fue administrada simultáneamente con cada una de las dosis de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol utilizadas en la primera parte de este trabajo.

Los índices de temperatura obtenidas en cada una de estas asociaciones, constan en la Tabla II.

Considerando, en primer lugar, la vía subcutánea, se observó que la clorpromazina produjo un evidente anta-

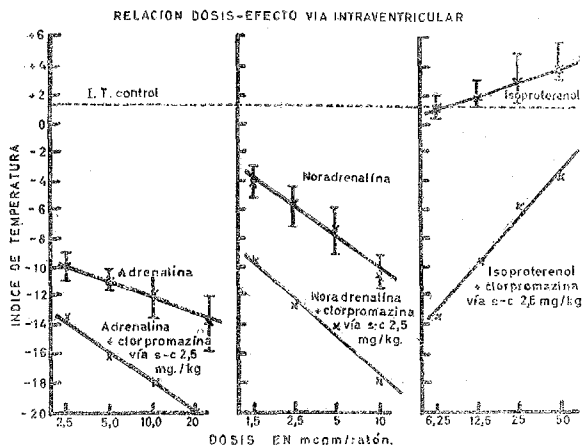


Fig. 5.—Relación dosis-efecto de las modificaciones de la temperatura rectal en ratones no anestesiados, por administración intraventricular de adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.

Influencia de la clorpromazina (2.5 mg/kg. vía subcutánea) sobre cada una de las curvas de relación dosis-efecto.

Abseisa y ordenada: como en la Fig. 4.

gonismo al efecto hipertérmico de la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol. Este antagonismo se tradujo por una marcada disminución de los índices de temperatura correspondientes a cada una de las dosis. La correlación entre el índice de temperatura y el logaritmo de la dosis, muestra una relación lineal, desplazada hacia abajo y a la derecha, en forma no paralela a las curvas de control.

Con respecto a la vía intra-ventricular, la clorpromazina aumentó el grado de hipotermia adrenalínica y noradrenalínica. Los índices de temperatura son significativamente inferiores

a los de control. Tabla II. Las respectivas curvas de relación dosis-efecto, también se hallan desplazadas hacia abajo, demostrando una potenciación del efecto hipotermizante de la adrenalina y la noradrenalina. En el caso del isoproterenol, cuyo efecto en la serie de control fue más bien de aumento de la temperatura, la clorpromazina produjo un antagonismo a dicha hipertermia. Los índices de temperatura son también inferiores y por tanto están desplazados hacia abajo, aunque conservan un cierto grado de paralelismo con respecto a la curva dosis respuesta de control

DISCUSION

Para la evaluación cuantitativa de las modificaciones de la temperatura corporal producidas por drogas o pirógenos bacterianos se han preconizado varias técnicas que siguen, en general, los delineamientos básicos señalados por Borison¹⁴. Las ratas y los ratones han sido poco utilizados con este propósito, por considerarse que la respuesta térmica en estos animales, especialmente tratándose de pirógenos bacterianos, presenta grandes variaciones

y resultados contradictorios. Winter y Nuss¹⁰ demostraron que tales variaciones son únicamente artificios de técnica, ya que con un adecuado registro de la temperatura, tanto en la fase de control como durante la realización del experimento, la rata presenta, del mismo modo que el hombre, el perro y el conejo, una hipertermia evidente y significativa luego de la administración de pirógenos por vía intraperitoneal o intravenosa.

El procedimiento seguido en el presente trabajo, utilizando ratones como

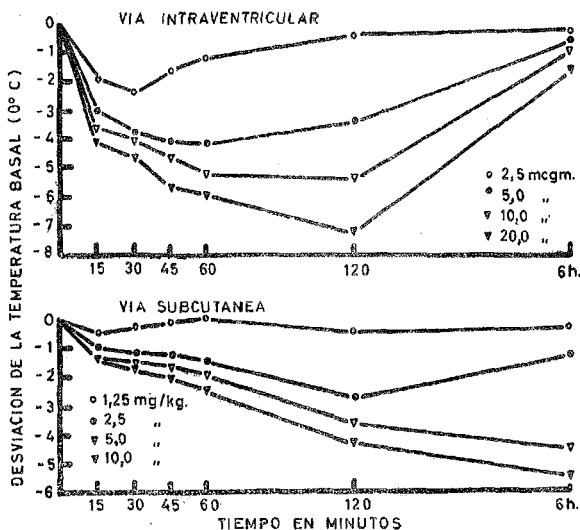


Fig. 6.—Tiempo-curso de los cambios de temperatura rectal por administración intravenosa e intravenosa de clorpromazina. Abscisa y ordenada: Como en la Fig. 2.

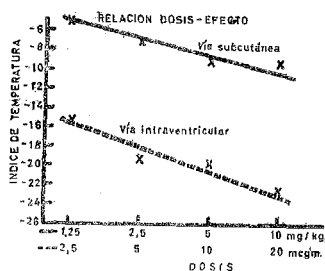


Fig. 7.—Relación dosis-efecto de las modificaciones de la temperatura rectal por administración intraventricular y subcutánea de clorpromazina.

Abscisa y Ordenada: Como en la Fig. 4.

animales de experimentación, que es el mismo empleado por otros autores para este tipo de investigaciones^{9,10-12}, ha demostrado ser razonablemente exacto, y por tanto, adecuado para la evaluación cuantitativa de las modificaciones térmicas producidas por drogas. Más aún, en ciertos casos, la sensibilidad de estos animales es equivalente a la que se observa en clínica terapéutica, como sucede con las drogas antitérmicas-analgésicas que son capaces de antagonizar la hiperpirexia producida por administración intracerebral de pirógenos bacterianos, en dosis equivalentes a las empleadas en pacientes humanos⁹.

Varios autores, de acuerdo con investigaciones efectuadas en ratones, han señalado la posible intervención de receptores tanto adrenérgicos^{11,12,22} como colinérgicos¹³, a través de sus mediadores químicos específicos, en el mecanismo de regulación de la tempe-

ratura corporal. La respuesta térmica puede ser referida a aumento o disminución, según la naturaleza de la droga y la vía de administración utilizada.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo, y considerando en primer lugar la vía subcutánea, cada una de las tres aminas simpaticomiméticas estudiadas: adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, produjo una hipertermia proporcional a la dosis administrada y de corto tiempo de duración.

Es conocido el hecho de que la adrenalina, cuando aumenta su concentración en el plasma aumenta la glucogenólisis, disminuye la secreción de insulina y, consecuentemente, determina una hiperglicemia que se acompaña de aumento en la utilización periférica de la glucosa¹⁵. Estos fenómenos metabólicos implican una mayor producción de calor que se traduce por aumento de la temperatura corporal. Otros trabajos^{16,17}, no sólo que han confirmado este mismo efecto para la noradrenalina y el isoproterenol, sino que además han determinado que el aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos libres y de glucosa se lleva a cabo por estimulación de receptores beta adrenérgicos y que, por consiguiente, pueden ser antagonizados competitivamente por drogas bloqueantes beta adrenérgicas como el isoproterenol¹⁷.

Con estos antecedentes, puede suponerse que el aumento de temperatura producido por administración sub-

cutánea de estas drogas, se debe a un mecanismo periférico referido a estimulación de receptores beta adrenérgicos; tanto más, que el orden de potencia selectiva frente a tales receptores¹⁸, es el mismo observado en cuanto al efecto hipotérmico registrado en estos ensayos: isoproterenol, adrenalina y noradrenalina. Resultados preliminares que están en fase de realización utilizando propranolol, droga bloqueante beta adrenérgica, parecen confirmar esta aseveración.

Las modificaciones de la temperatura, cuando estas mismas drogas se administraron por vía intraventricular fueron diferentes: la adrenalina y la noradrenalina produjeron hipotermia en tanto que el isoproterenol determinó una ligera hipotermia, cuya relación dosis-efecto no fue significativa con respecto a la curva de control. La hipotermia noradrenálica ha sido también confirmada por otros autores^{11, 12}

Con relación al mecanismo y sitio de acción de las drogas administradas directamente en el ventrículo lateral, hay divergencia de criterios. Cashing⁶ sostiene que, en virtud de las pequeñas dosis que se utilizan (volumen máximo de 0,02 ml) y la rapidez con que aparece el efecto, la acción de la droga debe ser directa sobre los centros termoreguladores localizados en el hipotálamo. En cambio, otros autores como Cowell y col.¹² han demostrado que, aunque la droga se deposite directamente en el ventrículo lateral, sin embargo, una buena parte de ella

escapa al torrente sanguíneo y, en consecuencia, el efecto es preponderantemente periférico.

Analizando los resultados obtenidos luego de la administración intraventricular de cada una de las 3 aminas simpaticomiméticas estudiadas, se observó que la noradrenalina fue más potente que la adrenalina en cuanto al efecto hipotérmico. El isoproterenol, en cambio, produjo una hipotermia de pequeña magnitud comparada con la que se obtuvo por vía subcutánea. Considerando que el orden de potencia estimulante de los receptores alfa adrenérgicos es: noradrenalina, adrenalina e isoproterenol¹⁸, es posible entonces suponer que la estimulación de estos receptores a nivel del sistema nervioso central, sea el principal mecanismo por el cual estas drogas producen hipotermia luego de su administración intraventricular. El isoproterenol, por su parte, siendo una droga esencialmente estimulante beta-adrenérgica, produce más bien hipotermia.

Es posible que una parte de las drogas administradas intraventricularmente, escape al torrente circulatorio periférico, en donde, por su efecto estimulante de receptores beta adrenérgicos, según se señaló anteriormente, debe producir hipotermia. De todas maneras, el efecto final sería el resultado de un balance entre la hipotermia central y la hipotermia periférica. La primera predomina en el caso de la noradrenalina y la adrenalina, drogas principalmente alfa estimulantes; en el caso del isoproterenol hay predominio de hipotermia, por su escasa poten-

oia frente a receptores alfa y su mayor selectividad frente a receptores beta.

La clorpromazina produjo hipotermia al ser administrada tanto por vía subcutánea como por vía intraventricular, siendo el efecto más intenso en este último caso, a pesar de las pequeñas dosis utilizadas, con relación a la vía subcutánea. El efecto hipotérmico de esta droga, se debe a la acción de factores centrales y periféricos. A nivel central la clorpromazina inhibe directamente el centro regulador térmico localizado en el hipotálamo, por lo que el animal tiende a equilibrar su temperatura con la del medio ambiente, convirtiéndolo en poiquilotermo¹⁹. Los factores periféricos dependen de las varias acciones farmacodinámicas que tiene esta droga sobre otros sistemas orgánicos, tales como hipotensión arterial, vasodilatación periférica e hiperglicemia que en este caso se acompaña de disminución o interferencia en la utilización periférica de la glucosa²⁰.

Asociando la clorpromazina, a la adrenalina, a la noradrenalina y el isoproterenol, se obtuvieron índices de temperatura mucho más bajos que los correspondientes a cada una de las drogas por separado, tanto en lo relativo a la vía subcutánea, como a la intraventricular. En consecuencia, hubo un desplazamiento de las curvas de dosis-respuesta hacia la zona de hipotermia. Pero este desplazamiento no fue estrictamente paralelo con respecto a las curvas de control, demostrando con ello que tanto el sinergismo (para la hipotermia central adrenalínica y nor-

adrenalínica) como el antagonismo (para la hipotermia periférica en los casos restantes) no fueron de carácter competitivo²¹, lo que significa que se llevaron a cabo por mecanismos diferentes a los que corresponden a cada una de las tres drogas consideradas aisladamente.

RESUMEN

Varios trabajos experimentales han demostrado que algunas drogas o sustancias químicas producen modificaciones de la temperatura corporal cuando son administradas por vía intraventricular. Utilizando ratones de 18 a 21 gm. se estudió comparativamente, por vía subcutánea e intraventricular, el efecto de la adrenalina, de la noradrenalina y del isoproterenol.

Por vía subcutánea, estas 3 drogas produjeron hipotermia, en tanto que por vía intraventricular, produjeron hipotermia, excepto el isoproterenol que dio alza térmica. En todos los casos se observó una evidente relación dosis-efecto y el pico máximo de hipotermia o de hipotermia, se produjo entre los 45 y 60 minutos. El retorno a la temperatura basal se constató después de 6 horas de la administración de la droga.

La clorpromazina, tanto por vía subcutánea como intraventricular, produjo hipotermia. Administrada simultáneamente, en dosis de 2,5 mg/kg. por vía subcutánea, con cada una de las aminas simpaticomiméticas estudiadas, modificó los efectos característicos de

éstas, antagonizando la hipertermia y potencializando la hipotermia.

En base a los resultados obtenidos se discute el posible mecanismo de acción para cada una de las drogas según la vía de administración empleada.

SUMMARY

Some experimental works have demonstrated that several drugs injected into the brain ventricles produce modifications of the body temperature. In the present work it was studied the thermic changes produced by catecholamines administered intraventricularly as well as subcutaneously. In addition it was studied the combined effect of catecholamines and chlorpromazine.

Epinephrine, norepinephrine and isoproterenol administered by subcutaneous route produced hyperthermia, but by intraventricular administration only isoproterenol produced the same effect, the other two mediators produced the reversed effect namely hypothermia. In each series of experiences a clear dose-effect relationship was observed finding that the pick of effect is gotten between 45 and 60 minutes after drug administration. Temperature came back to the normal level in about six hours.

Chlorpromazine by either way of administration produced hypothermia. When it was administered at the dose of 2.5 mg/kg. subcutaneously, at the same time that the catecholamines, antagonized the hyperthermia effect of epinephrine and norepinephrine and

potentiated the hypothermia effect of isoproterenol.

The possible mechanism of action of the catecholamines, specially of those producing antagonic effects according to the way of administration is discussed.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 FELDBERG, W. and SHERWOOD, S. L.: A permanent cannula for intraventricular injections in cats. *J. Physiol.*, **120**: 3, 1953.
- 2 FELDBERG, W.: Behavioral changes in the cat after injection of drugs into the cerebral ventricle. *Proc. Assoc. Research Nervous & Mental Dis.*, **36**: 401, 1958.
- 3 GADDUM, J. H. and VOGT, M.: Some central actions of 5-hydroxytryptamine and various antagonists. *Brit. J. Pharmacol.*, **11**: 175, 1956.
- 4 DASGUPTA, S. R. and HALEY, T. J.: Intraventricular administration of reserpine and its metabolites to conscious cats. *Brit. J. Pharmacol.*, **12**: 529, 1967.
- 5 HALEY, T. J. and McCORMICK, W. G.: Pharmacological effects produced by intracerebral injection of drugs in the conscious mouse. *Brit. J. Pharmacol. & Chemother.*, **12**: 12, 1957.
- 6 CASHIN, C. and HEADING, C. E.: The assay of anti-pyretic drugs in mice, using intracerebral injection of pyretogenins. *Brit. J. Pharmacol.*, **34**: 148, 1968.
- 7 WINTER, Ch. A., RISLEY, E. A. and NUSS, G. W.: Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin, 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindo-

- le-3-acetic acid. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **141**: 369, 1963.
- 8 WINDER, C. V., WAX, J., SCOTTI L. and col.: Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive properties of N-(2,3-XYLYL) anthranilic acid (Mefenamic acid). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **137**: 405, 1962.
- 9 SHETH, U. K. and BORISON, H. L.: Central pyrogenic action of *Salmonella typhosa* lipopolysaccharide injected into the lateral cerebral ventricle in cats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **130**: 411, 1960.
- 10 WINTER, Ch., and NUSS, G.: Pyretogenic effects of bacterial lipopolysaccharide and the assay of antipyretic drugs in rats. *Toxicol. & Appl. Pharmacol.*, **5**: 247, 1963.
- 11 BRITAIN, R. T.: The intracerebral effects of noradrenaline and its modification by drugs in the mouse. *J. Pharm. & Pharmacol.*, **18**: 621, 1966.
- 12 COWELL, P. and DAVEY, M. J.: The reversal of the central effects of noradrenaline by antidepressant drugs in mice. *Brit. J. Pharmacol.*, **34**: 159, 1968.
- 13 FRIEDMAN, J. M. and JAFFE, J. H.: A central hypothermic response to pilocarpine in the mouse. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **167**: 34, 1969.
- 14 BORISON, H. L.: Evaluation of drug activities: Pharmacometrics, ed. Laurence, D. R. & Bacharach, A. L., 1st ed., Vol. 2, pp. 505-506
- 15 HARPER, H. A.: Metabolismo de los carbohidratos. Manual de Química Fisiológica. Ed. El Manual Moderno S. A., México 11 D. F., pág. 190, 1965
- 16 HAVEL, R. J.: Catecholamines in lipid Pharmacology. Ed. R. Paoletti, Pergamon Press, New York, 1964.
- 17 NAKANO, J., KUSAKARI, T. and BERRY, J. L.: Effects of propranolol on the circulatory changes and mobilization of free fatty acids caused by isoproterenol. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **164**: 120, 1966.
- 18 GREEN, A. F. and BOURA, A. L. A.: Depressants of peripheral sympathetic nerve function. Evaluation of drug activities: Pharmacometrics. Academic Press, New York, p. 369, 1964.
- 19 JARVIK, M. E.: Drugs used in the treatment of psychiatric disorders. En: Goodman, L. S., & Gilman, A.: The Pharmacological basis of therapeutics, Momillan Co., New York, 3rd ed., p. 159, 1965.
- 20 JORI, A. and CARRARA, M. C.: On the mechanism of the hyperglycaemic effect of chlorpromazine. *J. Pharm. & Pharmacol.*, **18**: 623, 1966.
- 21 ARMENS, E. J., and SIMONIS, A. M.: A molecular basis for drugs action. *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**: 137, 1964.

ESTUDIO COMPARATIVO DE ALGUNOS METODOS DE DOSIFICACION DEL FOSFORO INORGANICO DEL SUERO

Dr. LUIS ESCALANTE

Hospital Regional Universitario. Ambato

La valoración de la concentración del fósforo inorgánico del suero tiene importancia en el estudio de algunos tipos de enfermedades, sobre todo metabólicas y endócrinas.

El fosfato inorgánico del plasma parece ser ortofosfato con una relación $\text{HPO}_4^{--} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ de 4:1 aproximadamente. Todo el fosfato inorgánico del plasma es filtrable y difusible. Hay también en el plasma pequeñas cantidades de algunos ésteres de fosfato. La concentración normal del fosfato inorgánico del suero varía entre 1.6 a 2.7 miliequivalentes por litro en los adultos y entre 2.3 a 3.5 miliequivalentes por litro en los niños. Estas cifras son variables según algunos autores. El principal depósito del fosfato es el esqueleto, la principal vía de absorción es el tubo digestivo y la vía principal de excreción, el riñón y secundariamente el tubo digestivo.

El fósforo inorgánico tiene importantes funciones relacionadas con el metabolismo graso y de los carbohidratos,

con el equilibrio ácido-básico; junto con el calcio, interviene en el metabolismo óseo. Además forma parte de importantes compuestos como los ácidos nucleicos, fosfolípidos, etc.

Las alteraciones de la concentración del fósforo están determinadas por enfermedades óseas y carenciales (raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, tumores óseos), enfermedades renales (insuficiencia renal crónica), de las paratiroides, y del metabolismo hidrocarbonado (diabetes), así como de algunos otros cuadros (sarcoïdosis, sprúe, etc.)

Los métodos para la determinación del fósforo se basan en la formación de un complejo de fosfomolibdato y la subsiguiente reducción de éste y formación de una solución coloidal de azul de molibdeno.

Como agente reductor se puede utilizar cloruro estaniOSO (Kuttner-Lichtenstein), ácido 1-amino 2-naftol 4-sulfónico. (Fiske-SubbaRow), sulfato de monometil p-aminofenol (Gomori, Desal-Manhourri). Pueden usarse otros re-

ductores, como el sulfato de hidrazina o la hidroquinona.

El objeto del presente trabajo fue el de realizar una evaluación de tres métodos de uso rutinario en laboratorios clínicos con equipo estándar, para la determinación del fósforo inorgánico del suero.

MATERIALES Y METODOS

Se eligieron los métodos de Fiske-SubbaRow¹, Gomori², y Delsal-Manhoury³. El procedimiento de cada uno de ellos se llevó a cabo de acuerdo con las referencias indicadas. Se realizaron algunos estudios sobre el método de Kuttner-Lichtenstein, pero a pesar de su gran sensibilidad, que lo hace apropiado para su utilización en micrométodos, los resultados obtenidos fueron muy variables y no bien reproducibles, por lo cual no se realizó un estudio de este método.

Las determinaciones se llevaron a cabo en sueros de pacientes recibidos en el laboratorio para exámenes químicos de rutina, separando los sueros del coágulo, lo más pronto posible. Como se trataba de hacer un estudio de metodología, no se hizo división de pacientes de acuerdo a patología o sexo. Únicamente las muestras de niños en número de ocho, no se les ha incluido en el estudio estadístico debido a la mayor variación de la concentración del fósforo en esta edad.

Cada grupo de determinaciones se las hizo junto con un estándar equivalente a una concentración de 5.82 mEq

/lt. (10 mg. %), y las concentraciones se las obtuvo por cálculo referido a este estándar. Durante el período de estudio, se realizaron tres calibraciones de cada uno de los métodos para comprobar su linealidad. Durante este mismo período se realizaron 10 determinaciones en un suero de control comercial (Labtrol DADE, Lote LT28 YN). Se realizó además un estudio sobre la influencia de la centrifugación y filtrado sobre los valores obtenidos con cada método. Esto se llevó a cabo con 10 muestras aparte de las del trabajo general.

RESULTADOS

Los valores encontrados para las muestras de suero de los pacientes, según los 3 métodos de dosificación se resumen en la tabla I. El intervalo de clase en el que se encuentra la mayor frecuencia de casos corresponde al de 2 a 2.5 mEq/l.

La amplitud de variación de los valores obtenidos con los 3 métodos en estudio es visiblemente diferente entre los adultos y los niños. En los primeros en forma general, oscila entre 1.1 y 7 mEq/l. Fig. 1.

Se observó además un apreciable grado de correlación entre los valores obtenidos por los 3 diferentes métodos, tomando como método de comparación al de Fiske-SubbaRow, tabla II. El índice de correlación entre este método y el de Gomori es de 0.815. Fig. 2. Con el método de Delsal-Manhoury es de 0.875 Fig. 3.

Se efectuaron las curvas de calibración de los 3 métodos, observándose una buena linealidad en cada una de ellas hasta la concentración de 8.5 mEq/l. Fig. 4.

Los valores de transmisión expresados en por ciento, obtenidos con los estándares de comparación durante el desarrollo de este trabajo y para cada uno de los métodos, no presenta variaciones significativas. Fig. 5.

La amplitud de variación de los valores obtenidos con los métodos de Fiske-SubbaRow y Gomori utilizando centrifugación y filtración por papel

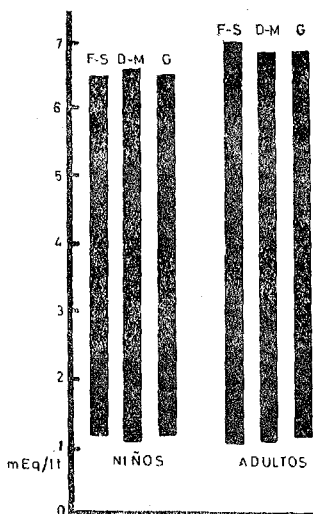


FIGURA 1.—Amplitud de la variación de los valores obtenidos con los métodos usados.

Whatman Nº 1 o papel filtro normal no presenta variaciones significativas. Fig. 6.

DISCUSION

Del estudio comparativo entre estos tres métodos, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1— Los tres métodos parecen ser igualmente confiables. Los valores obtenidos con el suero de control (Lab-trol), nos permiten sacar esta conclusión.

2— Los métodos de Gomori y Delsal-Manhourri dan en promedio valores algo más altos que los obtenidos con el método de Fiske-SubbaRow.

3— Los tres métodos presentan una buena linealidad hasta un valor de 8.5 mEq l.

4— Hay una variación diaria de la densidad óptica del estándar, por lo cual es recomendable usar la curva de calibración para comprobar la linealidad del método, y ver hasta que concentración obedece a la ley de Beer-Lambert. Junto con cada grupo de sueros es necesario hacer la determinación del estándar y obtener los valores de los sueros problema, por cálculo referido a este estándar. Usando únicamente la curva de calibración se obtienen valores erróneos y no bien reproducibles.

5— El uso de la centrifugación en los métodos de Fiske-SubbaRow y Gomori tiende a dar valores algo más altos que los obtenidos con filtrado. Además hay que cuidar la calidad del pa-

pel filtro utilizado, puesto que el uso de un papel con mucha ceniza da valores más altos. Se recomienda el uso del papel Whatman N° 1 o 42. Este hecho puede explicar en parte los valores más altos obtenidos con el método de Delsal-Manhourí, en el cual la separación de las proteínas precipitadas se hace por centrifugación.

6— El análisis de los valores estadísticos hallados, nos revela que las diferencias entre el método de Fiske-Sub-

baRow y los de Gomori y Delsal-Manhourí, no son significativas.

7— Los valores hallados no representarían indudablemente "valores normales" puesto que fueron tomados de una población hospitalaria en la que caben esperar mayores oscilaciones en los valores. Gomori, en una población hospitalaria, encontró como valor promedio 2.05 mEq l. con una oscilación entre 1.31 y 2.91 mEq l. (2). En nuestra serie hay algunos valores francamente patológicos de pacientes con afe-

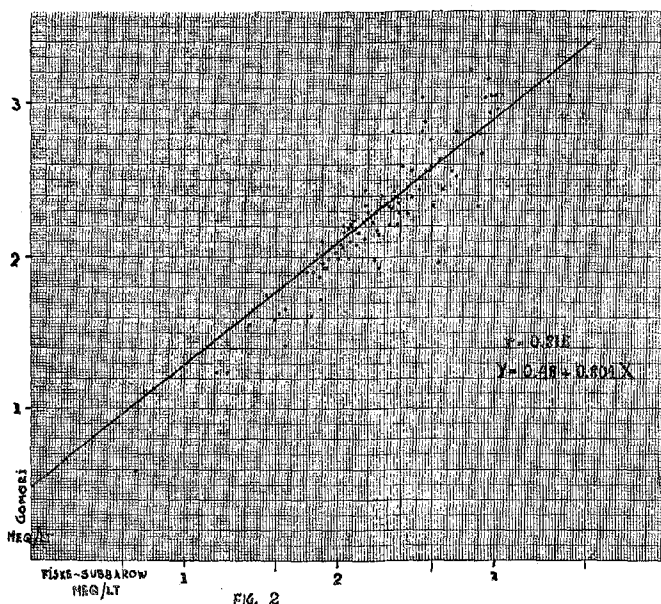


FIG. 2

FIGURA 2.—Diagrama de dispersión del método de Gomori comparado con el de Fiske-Subbarow.

ciones diversas. Como se trataba de realizar un estudio comparativo de metodología, no se hizo una selección de casos.

Los valores de fósforo inorgánico del suero en niños, presentan también algunos valores patológicos. Los casos pediátricos no se los ha incluido en la estadística general.

8— La elección del método a emplearse en un laboratorio dado dependerá de muchos factores. Sin embargo,

los métodos de Gomori y Delsal-Manhourri presentan algunas ventajas sobre el de Fiske-Subbarow en lo que se refiere al menor volumen de filtrado utilizado y a la estabilidad y facilidad de preparación de los reactivos usados.

El método de Delsal-Manhourri presenta sobre los otros, la ventaja de menor volumen de suero necesario, estabilidad de los reactivos, buena sensibilidad y rapidez de ejecución. En el momento actual en que se recurre cada

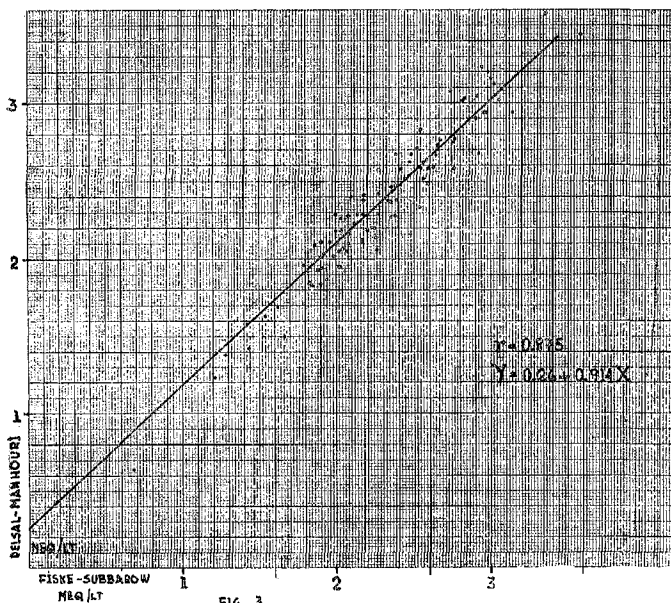


FIGURA 3.—Diagrama de dispersión del método del Delsal-Manhourri comparado con el de Fiske-Subbarow.

vez más a los micrométodos, este método presenta numerosas ventajas y puede ser adoptado como procedimiento de rutina para la determinación del fósforo inorgánico del suero.

9— Los métodos presentes, pueden adaptarse fácilmente a la determinación del fósforo lipídico del suero y a la determinación de las fosfatasas por el método de Bodansky. Además pue-

den usarse para determinar el fósforo urinario en algunos estudios de balance metabólico o endocrinológico (tasa de reabsorción tubular de fosfato).

RESUMEN

Con muestras de sueros de 100 pacientes, que adolecían de diversas afecciones, se efectuó un estudio de eva-

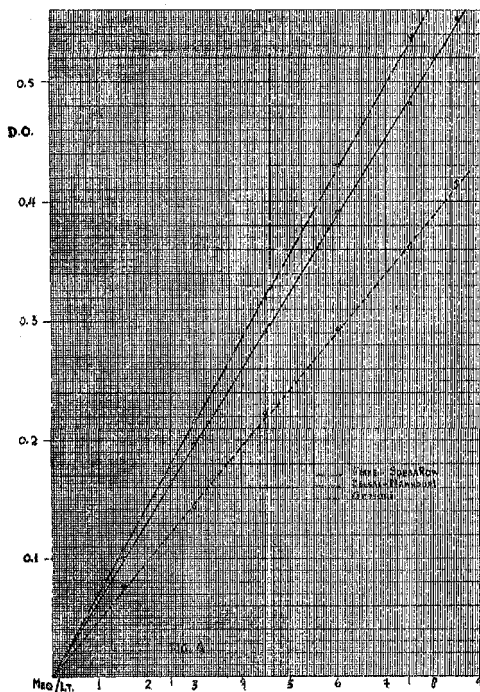


FIGURA 4.—Curvas de calibración correspondientes a cada uno los 3 métodos en estudio.

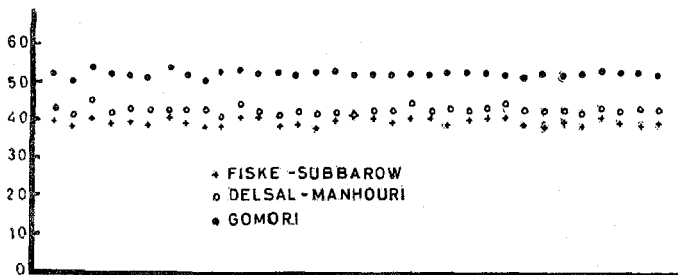


FIGURA 5.—Variación del porcentaje de transmisión del estándar durante el estudio.

luación de los métodos de Fiske-Subbarow, Gomori y Delsal-Manhourri, para la determinación del fósforo inorgánico.

Los 3 métodos resultaron igualmente confiables. Los valores promedio obtenidos fueron: 2.39, 2.40 y 2.45 mEq/l, respectivamente y sus diferencias, en cuanto a correlación, no son significativas.

Se encontró además que cada determinación debe hacerse comparativamente y referida a un estándar ya que si se utiliza solamente la curva de calibración correspondiente, se obtienen valores erróneos y no reproducibles.

El uso de la centrifugación en los métodos de Fiske-Subbarow y Gomori, tiende a dar valores algo más altos que los obtenidos por filtración. Los métodos de Gomori y Delsal-Manhourri presentan algunas ventajas en lo que se refiere al menor volumen del filtra-

do, a la estabilidad y a la facilidad de su ejecución. El método de Delsal-Manhourri requiere menor volumen de sue-

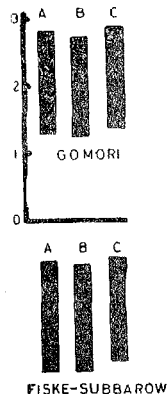


FIGURA 6.—Amplitud de la variación de los valores obtenidos con los métodos de Gomori y Fiske-Subbarow. A— Centrifugación B— Filtración por papel Whatman Nº 1 C— Filtración por papel filtro común.

TABLA I
DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE FOSFORO INORGANICO
OBSERVADOS EN 100 PACIENTES, SEGUN LOS METODOS DE
FISKE-SUBBAROW, GOMORI Y DELSAL-MANHOURI

Intervalo mEq/l.	Fiske-SubbaRow	Gomori	Delsal-Manhourri
1.00 — 1.5	4	3	4
1.51 — 2.0	21	20	13
2.01 — 2.5	39	42	44
2.51 — 3.0	27	21	24
3.01 — 3.5	5	11	10
3.51 — 4.0	3	2	3
Sobre 4	1	1	2

ro, lo que permite considerarlo como un verdadero micrométodo que puede ser adoptado en forma rutinaria para la determinación del fósforo inorgánico en el suero.

SUMMARY

We studied 100 blood samples from patients with several diseases, in order to evaluate comparatively by three methods (Fiske-SubbaRow, Gomori and Delsal-Manhourri) used in phosphorus determination.

All three methods are reliable; we had the following average values: 2.39, 2.40, and 2.45 mEq l. respectively, and their differences so far as correlation were not significant.

Each determination must be done comparatively taking a standard as reference; otherwise, if we use only calibration curves, the values are mistaken.

Centrifugation in Fiske-SubbaRow and Gomori methods gives somewhat higher values than those gotten through filtration. Gomori and Delsal-Manhourri methods have several advantages as far as less volume of filtration, stability and procedure. Delsal-Manhourri method needs less volume of serum; in other words it is a micromethod which can be used as routine procedure in determination of serum inorganic phosphorus.

TABLA II
VALORES COMPARATIVOS DE LOS DOS METODOS EN RELACION
CON EL DE FISKE-SUBBAROW (Valores en mEq/l.)

	Fiske-Subbarow	Delsal-Manhourri	Gomori
Promedio	2.39	2.45	2.40
Variansa	0.45	0.50	0.44
Desviación estandar	0.67	0.70	0.66
Coefficiente de correlación		0.875	0.815
Línea de regresión	$Y = 26 + 0.914 X$	$Y = 0.48 + 0.804 X$	

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— NAVARRO ELAYA, S.: Técnicas fotolorimétricas aplicadas a la Bioquímica Clínica. Ed. Martínez de Murguía, Madrid, 1963.
- 2— REINER, M.: Standard Methods of Clinical Chemistry. Vol. I. Academic Press.
- 3— KING, E. y WOOTON, I.: Micro-Analysis in Medical Biochemistry. 4th. Ed. Grune & Stratton, New York, 1964.
- 4— NATELSON, S.: Microtechniques of Clinical Chemistry. 2th. Ed., Charles Thomas, Publ. 1963.
- 5— BAGINSKY, E., FOA, P. y ZAK, B.: Microdetermination of inorganic phosphate, phospholipids and total phosphorus in biologic materials. Clin. Chem., Vol. 13, Nº 4, April 1967.

PROGRAMA DE SALUD OCUPACIONAL DENTRO DE MEDICINA PREVENTIVA

Dr. LUIS G. CAMACHO

Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Seguro Social, Quito

El Servicio de Medicina Preventiva del Departamento Médico del Seguro Social realiza exámenes médicos periódicos y encuesta social de los afiliados en sus locales de trabajo. Estos ambientes laborales presentan condiciones nocivas para la salud de los trabajadores, sujetos a riesgos de accidentes y enfermedades ocupacionales que deben eliminarse o reducirse.

Hemos visto que la legislación sobre salud ocupacional o higiene del trabajo es muy vaga o general. No existen normas específicas para las diversas industrias o talleres.

El Art. 19 de los Estatutos del Departamento Médico del Seguro Social dice: "... el Servicio de Medicina Preventiva tendrá por objeto mantener el nivel de salud de los afiliados, evitando las enfermedades y su propagación, especialmente las profesionales". Para cumplir con este objetivo y para resguardar los recursos económicos del Seguro Social Ecuatoriano es indispensable reducir al mínimo posible los accidentes y enfermedades ocupacionales que, además de pérdida de vidas y

salud, ocasionan subsidios e indemnizaciones especiales.

Estas realidades concretas fueron el origen del programa de salud ocupacional que trata de cumplir con la obligación estatutaria del Servicio de Medicina Preventiva.

Programa de Salud Ocupacional

Dados los antecedentes anotados se creyó indispensable que este programa debería llenar los vacíos existentes en este campo de la Salud Pública. Estos vacíos son:

- 1.—Desconocimiento de la magnitud y diversidad de los problemas.
- 2.—Falta de normas específicas sobre ambientes laborales y procesos industriales.
- 3.—Falta de asesoramiento a las industrias en materia de salud ocupacional.
- 4.—Falta de personal profesional competente.
- 5.—Falta de educación de patronos y obreros sobre salud ocupacional.

Con la concepción clara del programa que debía realizarse, el 3 de septiembre de 1966 se solicitó la ayuda de la OPS/OMS presentándole el programa ya esbozado, para beneficiarse del asesoramiento técnico y del entrenamiento y capacitación del personal que facilita la OPS/OMS.

Del 23 al 26 de abril de 1967 estuvo en Quito el consultor regional de Higiene Industrial de la OPS/OMS, Ing. John J. Bloomfield y luego de analizar conjuntamente con el jefe del Servicio de Medicina Preventiva de Quito, las condiciones existentes y el programa propuesto se presentó un proyecto cuyas etapas fundamentales fueron:

- 1.—Realizar una Encuesta de Higiene Industrial.
- 2.—Adquirir implementos para determinaciones ambientales directas.
- 3.—Entrenar personal profesional.

Estas son las etapas previas a la iniciación del trabajo con la población industrial para conseguir los siguientes objetivos:

- 1.—Mantener y fomentar la salud de la población afiliada.
- 2.—Mejorar la productividad industrial
- 3.—Reducir los costos de indemnizaciones a los trabajadores.

De acuerdo con el Ing. J. J. Bloomfield se solicitó al Director General que se incluya en el presupuesto del Servicio de Medicina Preventiva un médico, un ingeniero, dos inspectores; además se pidió una partida que cubra los costos del equipo de laboratorio de Higiene Industrial, de una camioneta y de la Encuesta de Higiene Industrial.

Este presupuesto fue aprobado por el Instituto Nacional de Previsión; pero, en 1967 solamente se nombró a un inspector en el Servicio de Medicina Preventiva. Con él se prepararon formularios e instrucciones para la Encuesta de Higiene Industrial mediante la inspección a cuarenta empresas industriales de Quito.

Entrenamiento de personal

En febrero de 1969 se consiguió que el Instituto Nacional de Previsión apruebe el nombramiento de un Ingeniero en el Servicio de Medicina Preventiva. Actualmente el ingeniero Gonzalo Moreano está trabajando en el Servicio de Medicina Preventiva luego de haberse capacitado en Chile en Higiene Industrial y Salud Pública.

Laboratorio de Higiene Industrial

Para evaluar las condiciones que afectan la salud de los trabajadores en los ambientes de trabajo es indispensable la determinación cuantitativa de condiciones físicas como temperatura, humedad, iluminación, ventilación, ruido, concentración de polvos o sustancias tóxicas, etc. en los ambientes de trabajo. También es necesario hacer determinaciones de sustancias tóxicas en la sangre, orinas, heces de los trabajadores sometidos a riesgos de intoxicación, y pruebas para valorar diversas funciones orgánicas.

Con este objeto se está tramitando la importación de un equipo para iniciar estas actividades y poder determinar

cuantitativamente los diversos riesgos a los que se hallan expuestos los trabajadores en las varias industrias.

ENCUESTA DE HIGIENE INDUSTRIAL

Objetivos

1.—Obtener la información indispensable para poder realizar un programa de Higiene del Trabajo con conocimiento de los factores que en el Ecuador afectan la salud de los trabajadores.

2.—Conocer el porcentaje de personal ocupado en las diversas ramas de actividad industrial y los riesgos específicos que cada una de estas ramas representa para la población industrial.

3.—Conocer las facilidades de atención médica y de servicios médicos indispensables y disponibles para los trabajadores.

4.— Determinar las facilidades sanitarias y de beneficio social que existan en las industrias para fomentar la salud y bienestar de los trabajadores.

5.—Averiguar si existe información sobre ausentismo por accidentes, enfermedades ocupacionales y por enfermedades generales.

6.— Conocer si existen programas de Seguridad Industrial y qué grado de desarrollo han alcanzado.

7.— Conocer los medios de protección personal y de control ambiental que existen en los diversos tipos de industrias.

Preparación

1.—Se utilizó un formulario pre-codificado para los datos generales, junto con formularios que facilitan la anotación descriptiva de riesgos ocupacionales encontrados en los varios lugares de trabajo y las medidas de protección existentes.

2.—Se elaboró un instructivo para llenar los formularios con un mismo criterio y un mismo código convencional.

3.—Se seleccionó y entrenó a los encuestadores que fueron ocho médicos (tres de Quito, tres de Guayaquil, uno de Cuenca y uno de Ibarra) y cinco funcionarios más (tres de Quito y dos de Guayaquil).

Estas personas recibieron una orientación acerca de la encuesta y realizaron parte de la encuesta en Quito bajo la supervisión del Ing. Macher, asesor de Higiene Industrial que enviado por la OPS/OMS con este objeto permaneció en Quito desde el 8 de mayo al 5 de junio de 1968.

4.—Como la posibilidad de hacer un Censo de Higiene Industrial era muy difícil por lo largo y costoso que podía resultar, la encuesta era la respuesta más adecuada, pero tenía que reflejar las condiciones reales del total de industrias ecuatorianas (ser representativa). Para conseguir ésto se recurrió a la Junta Nacional de Planificación y Coordinación Económica, allí el muestrista especializado Sr. Polivio Córdova elaboró la muestra según las técnicas de muestreo y tomando como universo las industrias inscritas en el Mi-

nisterio de Industrias y Comercio, excluyendo las que tienen menos de diez trabajadores.

En la tabla I se detalla el resultado de este trabajo.

TABLA I
REGISTRO DE INDUSTRIAS, POR PROVINCIAS E INSCRITAS EN EL
MINISTERIO DE INDUSTRIAS Y COMERCIO, ECUADOR, 1968

PROVINCIA	UNIVERSO		M U E S T R A			
	Indust.	Obrer.	Industrias		Obreros	
			Nº	% de Univ.	Nº	% de Univ.
Carchi	3	40	1		15	
Imbabura	14	1281	5		1121	
Pichincha	231	10627	64		6451	
Cotopaxi	11	249	4		113	
Tungurahua	25	876	5		463	
Bolívar	1	9	1		9	
Chimborazo	7	523	3		381	
Cañar	1	9	1		9	
Azuay	32	1346	7		690	
Loja	2	103	1		88	
TOTAL SIERRA:	327	15063	92	28.1 %	9340	67.0 %
Esmeraldas	6	211	2		90	
Manabí	14	1876	14		1876	
Los Ríos	5	289	2		168	
Guayas	208	11871	66		8130	
El Oro	2	130	2		130	
TOTAL COSTA:	235	14377	86	36.5 %	10394	72.6 %
TOTAL DE PAIS:	562	29440	178	31.7 %	19734	67.0 %

En la tabla II se demuestra que 15,8 % o 255.150 de la población económicamente activa trabaja en la industria pero solamente el 1,7% o sea 27.450

pertenece a la industria fabril; la diferencia o sea 227.700 trabaja en pequeñas artesanías y manufactura casera.

TABLA II

POBLACION ECONOMICAMENTE ACTIVA.
SEGUN ACTIVIDAD ECONOMICA, ECUADOR 1968

Rama de actividad	Número de habitantes	% de la Pobl.	econ. activa
Agricultura	785.000	48.7	
Industria	255.150	15.8	
Fabril	27.450		1.7
Peq. y artesanía	85.600		5.3
Manuf. casera	142.100		8.8
Transporte	53.700	3.3	
Servicios	247.000	15.3	
Otros	273.000	16.9	

En un próximo trabajo se analizará la información obtenida por la encuesta. En la Tabla III se anotan solamente los datos relacionados con el número

de empresas encuestadas y en las tablas IV y V, las personas ocupadas en las mismas.

TABLA III

NUMERO DE EMPRESAS ENCUESTADAS
SEGUN PROVINCIAS, ECUADOR 1968

Carchi	1
Imbabura	5
Cotopaxi	4
Pichincha	69
Loja	1
Cañar	1
Chimborazo	4
Esmeraldas	3
Manabí	17
El Oro	1
Los Ríos	1
Guayas	70
Azuay	6
Tungurahua	5
Bolívar	2
TOTAL	190

TABLE IV
PERSONAL OCUPADO EN LAS EMPRESAS
ENCUESTADAS. ECUADOR 1968

Total	Fábrica	Oficina	Hombres	Mujeres
25.240	21.224	4.016	20.495	4.745
%	84.1%	15.9%	81.2%	18.8%

TABLE V
EMPRESAS ENCUESTADAS SEGUN NUMERO DE
PERSONAS OCUPADAS. ECUADOR 1968

Personas Ocupadas	Número de empresas	Porcentaje
10	—	49
50	—	99
100	—	199
200	—	499
500	—	999
1.000 y más	—	3
TOTAL	190	160.0

TABLE VI
NUMERO DE INDUSTRIAS ENCUESTADAS POR
RAMA DE ACTIVIDAD. ECUADOR, 1968

Agrupación C. K. I. U.	R A M A D E A C T I V I D A D	Nº	%
50	Industrias manufactureras de productos alimenticios, excepto las bebidas.	57	30.0
23	Fabricación de textiles	31	16.3
31	Fabricación de sustancias y productos químicos	15	7.9
33	Fabricación de productos minerales no metálicos, exceptuando los derivados del petróleo y el carbón	11	5.8
25	Industria de la madera y del corcho, exceptuando la fabricación de muebles.	10	5.3
28	Imprentas, editoriales e industrias conexas	8	4.2
21	Industria de bebidas	12	6.3
39, 22, 35, 29	Manufacturas diversas.— Tabaco.— Productos me-		
26, 24, 36, 37	tálicos.— Cuero y piel.— Muebles y accesorios.—		
38, 51, 27, 34	Calzado y vestidos.— Maquinaria.— Aparatos y		
13, 30.	artículos eléctricos.— Material de transporte.—	46	24.2
	Electricidad, gas y vapor.— Papel y de productos		
	de papel.— Industrias Metálicas.— Petróleo crudo		
	y gas natural.— Productos de caucho.		
TOTAL DE INDUSTRIAS ENCUESTADAS		190	100.0

En las tablas III, IV, V y VI se ve que la encuesta de Higiene Industrial se hizo en 190 de las 562 empresas registradas en el Ministerio de Industrias y Comercio, excluyendo las que tienen menos de 10 trabajadores. La cobertura es de 33.5% del universo con un total de 25.240 trabajadores o sea el 85.7% de 29.440 trabajadores constantes en el universo ya citado.

El 18.8% de las personas ocupadas en las industrias son mujeres; 15.9% trabajan en oficinas administrativas; 43.7% de las industrias ocupan menos de 50 personas y 64% de las industrias ocupan menos de 100 personas.

30% de las industrias son de productos alimenticios; 16.3% son textiles; 7.9% fabrican substancias y productos químicos; 6.3 son de bebidas.

RESUMEN

La constatación por el Servicio de Medicina Preventiva del Seguro Social de factores adversos a la salud de los trabajadores, la ausencia de normas específicas de salud ocupacional para las diversas industrias, la falta de un organismo competente que asesore a las industrias sobre salud ocupacional, el desconocimiento o despreocupación de patronos y obreros de los problemas de salud ocupacional y la obligación estatutaria del Servicio de Medicina Preventiva de prevenir las enfermedades en los trabajadores, incitaron a iniciar un programa de salud ocupacional.

Este programa cuenta con el asesoramiento técnico de la OPS/OMS e incluye: 1º) Encuesta de higiene industrial; 2º) Entrenamiento de personal y 3º) provisión de equipos para determi-

naciones ambientales cuantitativas, directas.

La encuesta se hizo en todo el Ecuador seleccionando una muestra representativa que incluye 32% de los establecimientos y el 67% de los trabajadores del universo constante en el Registro de Industrias del Ministerio de Industrias y Comercio, excluyendo los establecimientos con menos de 10 trabajadores.

SUMMARY

The evidence, by the Preventive Medicine Service of the Social Security, of adverse factors to the worker's health, the absence of specific norms of occupational health for the different industries, the lack of a competent organism which should advise to the industries about the occupational health, the ignorance or careless of employers and workers regarding the occupational health problems and the statutory obligation of the Preventive Medicine Service, of preventing the sickness in the workers, have impelled to start with an occupational health program.

This program has the technic assistance of the OPS/OMS and includes: 1) investigation of industrial hygiene; 2) personnel training; 3) provision of equipments for quantitative, direct and environmental determinations.

The investigation was carried out in all the Ecuador, selecting a representative sample, which includes 32% of the companies and the 67% of workers of the universe, formed by the Industries Register of the Industries & Commerce Ministry, taking out the companies with less than 10 employees.

REACCIONES ALERGICAS Y EFECTOS INDESEABLES DE ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS

Dr. PLUTARCO NARANJO

Facultad de Medicina, Universidad Central y Laboratorios LIFE. Quito

Aunque la mortalidad por causa infecciosa ha disminuído grandemente en todo el mundo, inclusive en los países subdesarrollados, la infección sigue siendo una importante causa de morbilidad y por lo mismo, el empleo terapéutico de agentes antimicrobianos, sigue siendo muy elevado¹

Desde la introducción, en el campo terapéutico, de la penicilina se han obtenido centenares de antibióticos, unos, producidos por fermentación directa de microorganismos y otros, por semisíntesis, modificando la molécula originalmente elaborada por el microorganismo. De esta cantidad fabulosa de antibióticos son pocos los que han llegado a la fase de uso clínico, pues la mayoría ofrece insalvables problemas de toxicidad o de otras características que les vuelven inapropiados para su empleo terapéutico, éstos constituyen ya un grupo amplio, complejo y en aumento progresivo a tal punto que, para el médico resulta cada vez más difícil el recordar, al momento de la prescripción, los numerosos nombres comercia-

les de más de 30 antibióticos de uso terapéutico, recordar el espectro de actividad antimicrobiana de cada uno de ellos, sus principales propiedades farmacodinámicas y los posibles efectos indeseables.

No existe una clasificación única,² de antibióticos y quimioterápicos en general, de otro lado es necesario simplificar el conocimiento y memorización de los agentes antimicrobianos a fin de facilitar su uso terapéutico. Para el médico práctico interesa sobre todo el agrupar los antibióticos de acuerdo a sus similares propiedades antibacterianas o lo que se ha dado en denominar "espectro de acción". Antes de referirnos a los efectos indeseables de estos importantes agentes terapéuticos, es conveniente que los ubiquemos dentro de grupos sistemáticos, por más que no entremos en detalles acerca de los microorganismos sobre los cuales actúa cada droga ni sobre sus diferentes aspectos farmacológicos. En la Tabla I se presenta una clasificación de los agentes antimicrobianos atendiendo

al tipo de acción de cada uno de ellos, sea cualquiera su estructura química o la procedencia biológica o de semi-síntesis de dichas substancias. En la Tabla II, en cambio, se ha intentado un agrupamiento de antibióticos de acuerdo al mecanismo de acción, por lo menos, en conformidad de lo que se conoce hasta ahora sobre el mecanismo bioquímico de acción, aspecto que algunos autores denominan farmacología molecular. Por muchos años el único criterio que ha guiado al médico en la selección de un antibiótico a utilizarse en cada paciente, ha sido el del espectro de actividad antibacteriana de éste. Sin embargo, va siendo cada vez más evidente, que dicha selección debe basarse también sobre otros elementos de juicio como el del mecanismo de ac-

ción de dichos antibióticos. Dentro de un grupo de antibióticos que tienen el mismo espectro de actividad, en unos pacientes interesará un antibiótico y no otro, en razón del mecanismo de acción, si es un agente bacteriostático o bactericida, si se absorbe con mayor rapidez, si puede administrarse por vía oral o no, etc.; por fin, en dicha selección no debe faltar el criterio de los efectos indeseables que puede provocar el antibiótico o quimioterápico, algunos de cuyos efectos pueden estar relacionados simplemente con el estado metabólico del organismo, su capacidad de metabolización en el hígado y de eliminación renal o por otras vías, entre las cuales hay que destacar la vía biliar.

TABLA I

CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS SEGUN EL TIPO DE ACCION ANTIMICROBIANA

I. Antibacterianos

1. De espectro reducido

Atacan a pocas especies bacterianas, generalmente del grupo de cocos Gram positivos

Cefalosporinas (Ceporán y Keflin)

Lincomicina (Lincocin)

Penicilinas (excepto ampicilina y hetaciclina)

Novobiocina (Albamicina, Catomicina)

Vancomicina (Vancoicín)

2. De espectro intermedio

A. Atacan a un mayor número de bacterias, generalmente cocos y bacilos Gram positivos y algunas Gram negativas

Macrólidos:

Carbomicina (Magnamicina)

Eritromicina (Iloticina)

Espiramicina (Rovamicina)

Oleandomicina y TAO

△

- | | |
|--|---|
| <p><i>Bacitracina</i>
 <i>Estreptomycina</i>
 <i>Rifomicinas</i> (Rifocín, etc.)
 <i>Tirotricina</i></p> <p>B. Atacan más selectivamente a bacterias Gram negativas</p> <p><i>Acido nalidíxico</i> (NegGram)
 <i>Colistín</i> (Colimicina)
 <i>Bacitracina</i>
 <i>Gentamicina</i> (Garamicina)
 <i>Kanamicina</i> (Kantrex)
 <i>Neomicina</i>
 <i>Paromomicina</i> (Humatín)</p> <p>C. Atacan a bacterias Gram positivas y selectivamente a <i>M. tuberculosis</i>:</p> <p><i>Cicloserina</i> (Seromicina)
 <i>Etionamido</i> (Trecator)
 <i>Estreptomycina</i>
 <i>Viomicina</i> (Viocín)</p> <p style="text-align: center;">^</p> <p><i>Kanamicina</i> (Kantrex)
 <i>Rifamicinas</i> (Rifacín)</p> <p>3. De amplio espectro</p> <p><i>Ampicilina</i> (Pentrexil)
 <i>Cloranfenicol</i> (Cloromicetina)
 <i>Tetraciclinas</i> naturales y sintéticas</p> | <p>II. <i>Antiamebianos</i></p> <p><i>Cabimicina</i> (Tricomicina)
 <i>Fumagilina</i> (Fugilina)
 <i>Paromomicina</i> (Humatín)
 <i>Tetraciclinas</i></p> <p>III. <i>Antiflagelados</i></p> <p><i>Cabimicina</i> (Tricomicina)</p> <p>IV. <i>Antifúngicos</i></p> <p>1. <i>Antimonilídsicos</i>
 <i>Cabimicina</i> (Tricomicina)
 <i>Nistatín</i> (Micotatín)</p> <p>2. <i>Antidermatofíticos</i>
 <i>Griseofulvín</i> (Fulcín)
 <i>Pirrobitrín</i> (Piroace)</p> <p>3. <i>Para micosis internas</i>
 <i>Anfootericina B</i> (Fungizone)</p> <p style="text-align: center;">△</p> <p><i>Antibióticos antineoplásicos</i>
 <i>Bleomicina</i>
 <i>Dactinomicina</i> (Actinomicina D)
 (Cosmegón)
 <i>Estreptonigrina</i>
 <i>Mitomicina C</i>
 <i>Sarcomicina A</i></p> |
|--|---|

Efectos y reacciones indeseables

En las diferentes estadísticas, los agentes antimicrobianos, ocupan el primer puesto como sustancias produc-

toras de efectos o reacciones indeseables¹⁻¹⁰. Combinando algunas de estas estadísticas⁷⁻¹⁰ se encuentra que del total de dichos efectos corresponde, la mayoría, a los siguientes grupos medicamentosos:

Agentes antimicrobianos	25%
Drogas tranquilizantes	20%
Hipnóticos	12%
Analgésicos	4%

Es decir que más del 60% de las reacciones indeseables son ocasionadas por estos cuatro grupos de medicamentos y menos del 40% por los centenares de drogas pertenecientes a otros grupos farmacodinámicos.

La alta frecuencia de efectos indeseables producidos por los antibióticos se debe de una parte a la alta frecuencia de su uso terapéutico y, de otra a las características físicas y químicas de estas substancias¹¹⁻¹³.

Desde el punto de vista químico los antibióticos constituyen una familia farmacológica sumamente heterogénea; unos tienen estructura química relativamente sencilla, son de bajo peso molecular, tienen como base un solo anillo químico, mientras otros, son moléculas policíclicas como las tetraciclinas y otros aún más complejos como las rifamicinas; unos son polipeptídicos, mientras otros son glucosídicos y otros pertenecen a otras agrupaciones químicas. Si dos o más antibióticos tienen una estructura química semejante, como sucede con las tetraciclinas naturales o semisintéticas o el grupo de las penicilinas, el espectro de actividad antibacteriana es también semejante, con ciertas diferencias relacionadas precisamente con las diferencias estructurales de las moléculas; también son semejantes sus otras propiedades farmacodinámicas y sus efectos indeseables, por lo que éstos pueden ser

descritos en forma colectiva para todo un grupo. En cambio, si la estructura química difiere radicalmente, lo más probable es que cada antibiótico produzca efectos indeseables muy diferentes.

Categorías de efectos y reacciones indeseables

Una simple enumeración, indiscriminada, de todos los efectos y reacciones indeseables que provoca cada agente antimicrobiano, es de poca utilidad y conduce fácilmente a la confusión, cuando no a la fatiga mental. Tal como han hecho ya algunos autores²⁻¹¹⁻¹¹⁻¹⁵, es necesario establecer por lo menos tres categorías de tales efectos; la primera, correspondiente a aquellos efectos indeseables más frecuentes y, por regla general de poca importancia, como trastornos gastrointestinales o trastornos poco frecuentes pero que implican tal gravedad que deben ser tenidos en cuenta, en primer lugar. La segunda categoría, de aquellos efectos colaterales que se presentan de modo ocasional, sólo en ciertos pacientes, y por fin un tercer grupo de efectos que aparecen muy raramente. Con este criterio y basándonos en trabajos previos¹⁻³⁻⁷⁻¹⁵, hemos elaborado la Tabla III, en la cual se indica también, aunque en forma muy escueta, el espectro de actividad antimicrobiana de cada antibiótico. Para no exagerar el tamaño de esta tabla, en el caso de las penicilinas y tetraciclinas, los efectos y reacciones indeseables se mencionan para todo el grupo, aunque hay peque-

ñas diferencias individuales, por ejemplo, la ampicilina puede inducir la sobre-infección en tanto que las otras penicilinas pueden considerarse como libres de este inconveniente. Para no dejar estos grupos de antibióticos, que son los más importantes con sólo una denominación tan ambigua, en la Tabla IV se enumeran las penicilinas naturales y sintéticas, con indicación de algunas de sus características

sobresalientes y en la Tabla V se enumera el grupo de las tetraciclinas.

La mayoría de los efectos y reacciones indeseables que se enumeran en la Tabla III, de acuerdo a muchos autores¹⁻¹³⁻³⁸, se deben principalmente a: 1) efectos colaterales de las drogas; 2) efectos de carácter tóxico; 3) idiosincrasia; 4) superinfección y 5) sensibilización alérgica.

TABLA II

CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS SEGUN
EL MECANISMO DE ACCION

I. *Bactericidas*

1. *Actúan en la fase de crecimiento; inhiben la síntesis de la pared bacteriana*

BACITRACINA
CEFALOSPORINAS (Ceporán y Keflin)
CICLOSERINA (Seromicina)
NOVOBIOCINA (Albamicina)
PENICILINAS
RISTOCETIN (Spontín)
VANCOMICINA (Vancoín)

2. *Actúan en la fase de reposo; alteran permeabilidad y por éste u otro mecanismo interfieren función de la membrana citoplasmática*

ANFOTERICINA B. (Fungizone)
BACITRACINA

CABIMICINA (Tricomocina)
COLISTIN (Colimicina)
ESTREPTOMICINA
GRAMICIDINAS
NISTATIN (Micostatín)
POLIMIXINAS

II. *Bacteriostáticos*

(A las dosis que se usan clínicamente sólo inhiben la multiplicación bacteriana).

1. *Interfieren la síntesis proteica*

BACITRACINA
CLORANFENICOL (Cloromicetina)
COLISTIN (Colimicina)
ERITROMICINA (Iloticina)
ESPIRAMICINA
ESTREPTOMICINA

- | | |
|---|---|
| GENTAMICINA (Garamicina) | MITOMICINA |
| KANAMICINA (Kantrex) | NOVOBIOCINA (Albamicina) |
| LINCOMICINA (Lincocín) | SARCOMICINA |
| MACROLÍDOS, en general | |
| NEOMICINA | 4. <i>Inhiben la respiración</i> |
| PAROMOMICINA (Humatín) | |
| RIFAMICINAS (Rifacín) | RIFOMICINAS (Rifocín) |
| TETRACICLINAS | |
| VIOMICINA (Vioceín) | 5. <i>Alteran la fosforilización oxidativa</i> |
| 2. <i>Interfieren el metabolismo de los ácidos ribonucleicos (ARN)</i> | |
| ESTREPTOMICINA | GRAMICIDINAS |
| GRISEOFULVIN (Fulcín) | TETRACICLINAS |
| KANAMICINA (Kantrex) | |
| NEOMICINA | 6. <i>Inhiben síntesis de purinas y pirimidinas</i> |
| NOVOBIOCINA (Albamicina) | AZASERINA |
| 3. <i>Interfieren el mecanismo de los ácidos desoxirribonucleicos (ADN)</i> | SARCOMICINA |
| ACTINOMICINA | 7. <i>Actúan por otros mecanismos</i> |
| COLISTIN (Colimicina) | |
| GRISEOFULVIN (Fulcín) | NOVOBIOCINA (quelación del Mg ⁺⁺) |
| | TETRACICLINAS (quelación de cationes: Mg, Mn, Ca, Fe) |

1) *Efectos colaterales*

Lo ideal, en el campo de la antibióticoterapia, sería que el agente antimicrobiano se comportase, en el organismo humano, como una sustancia totalmente inerte y su acción fuera tan selectiva que sólo afecte al organismo microbiano. En la práctica, ésto no sucede; los antibióticos ejercen también ciertas acciones farmacodinámicas sobre el organismo huésped. Algunas de estas acciones pueden estar relaciona-

das con el mecanismo de acción antibacteriano; otras, dependiendo de la particular estructura química de cada antibiótico, son totalmente desvinculadas de la actividad antimicrobiana. Los efectos que derivan de estas acciones, en la mayoría de los casos, resultan inconvenientes o indeseables para el paciente. Por ejemplo, varios de los antibióticos polipeptídicos y algunos otros, tienen cierta acción anticolinesterásica y probablemente, relacionada con dicha acción, producen un efecto de

TABLA III

EFFECTOS Y REACCIONES INDESEABLES PRODUCIDOS POR LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Nombres genérico y comerciales*	Efectos y reacciones indeseables			
	Espectro acción antimicrobiana	Frecuentes o graves	Ocasionales	Raros
ACIDO NALIDIXICO (Neg.-Gram)	Bacterias Gram negativas	Trastornos gastrointestinales, eritema, reacciones de fotosensibilidad	Trastornos nerviosos centrales; hipertensión intracraneal en niños	Convulsiones, discrasia sanguínea, ictericia
ACIDO P-AMINO SALICILICO (PAS)	M. tuberculosis	Trastornos gastrointestinales	Reacciones alérgicas, con fiebre y eritema; alteraciones hepáticas; irritación renal, discrasia sanguínea	Acidosis, hipocalcemia; agrandamiento tiroideo, síndrome de mala absorción
ANFOTERICINA (Fungizone)	Antimicótico (micosis internas)	Trastornos renales con o sin acidosis; hipocalcemia, reacciones febriles, tromboflebitis en el sitio de inyección	Hipomagnesemia; anemia normocítica y normocromica discrasias sanguíneas	Gastroenteritis hemorrágica, alteraciones hepáticas, eritema máculopapuloso, visión borrosa, neuropatías periféricas, convulsiones
BACITRACINA	Gram positivas	Trastornos renales, irritación cutánea	Discrasias sanguíneas	
CAMBIMICINA (Tricomicina)	Trichomonas, Candida, otros hongos	Trastornos gastrointestinales, especialmente náusea. Cefalea	Irritación por aplicación tópica	Discrasias sanguíneas
CEFALORIDINA (Ceflorin, Ceporán, Ceporin)	Algunas bacterias Gram negativas y positivas	Dolor e induración en sitio inyección. Otros, como penicilina	Trastornos renales con dosis más altas de 4 gm. por día; reacciones alérgicas	Discrasias sanguíneas, tromboflebitis en el sitio de inyección
CEFALOTINA (Keflin)	Algunas Gram positivas y negativas	Dolor e induración en sitio inyección. Otros, como penicilina	Test de Coombs positivo Reacciones alérgicas, tromboflebitis en sitio de inyección	Discrasias sanguíneas

* Para la descripción de los efectos indeseables se han ordenado los antibióticos y quimioterápicos en orden alfabético, según su nombre científico o genérico, al pie de esta tabla se los reordena también alfabéticamente por sus nombres comerciales.

CICLOSERINA (Seromicina, Farmiserina)	Para Tb	Confusión mental, coma	Neuropatías periféricas; anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico; trastornos hepáticos	Ataques convulsivos, psicosis, síndrome de malabsorción
CLORANFENICOL (Cloromicetina y muchos otros)	Amplio	Discrasias sanguíneas, especialmente agranulocitosis y anemias aplásticas; síndrome "gris" en infantes; sobre infección.	Trastornos gastrointestinales; Irritación y dolor en sitio de inyección intramuscular. Amargor boca por inyección i-v.	Reacciones alérgicas y febriles, neuropatía periférica, neuritis óptica
COLISTIN, COLISTIMETATE (Colimicina)	Gram negativas		Alteración renal y neuropatías (en administración parental)	Bloqueo neuromuscular, reacciones alérgicas
ERITROMICINA (Eritrocín, Ilosone, Iloticina, Pantomicina)	Gram positivas y algunas negativas	Trastornos gastrointestinales moderados	Estomatitis; ictericia colestática	Reacciones alérgicas
ESPIRAMICINA (Rovamicina)	Idem	Como eritromicina	Como eritromicina	Como eritromicina
ESTREPTOMICINA	Gram negativas. M. tuberculosis	Lesiones vestibulares, algunas veces permanente (dihidroestrepomicina ocasiona pérdida del oído	Reacciones alérgicas. Por vía oral, trastornos intestinales	Discrasias sanguíneas. Administración i-p e intra pleural produce miastenia neuromuscular
ETIONAMIDA (Trecator)	M. tuberculosis	Trastornos gastrointestinales	Trastornos hepáticos; neuropatía periférica; reacciones alérgicas; ginecomastia; trastornos psíquicos	Impotencia, amenorrea; púrpura, acné, dificultad en control de diabetes
FRAMICETINA (Sofromicina)	Gram negativas y positivas	Como neomicina	Como neomicina	Como neomicina
GENTAMICINA (Gentamicina, Gentalyn)	Gram negativas, algunas Gram positivas		Por vía intravenosa: lesión vestibular; trastornos renales, eritema	En administración tópica: reacciones alérgicas, irritación de la piel
GRISEOFULVIN (Fulcín, Fulvicín, Griseovín, Sporsatín)	Hongos, epidermofito:	Inhibición de la actividad de drogas anticoagulantes orales	Trastornos gastrointestinales; reacciones alérgicas y fotosensibilizantes, metabolismo porfirínico enormal	Trastornos renales, discrasias sanguíneas, lupus, confusión mental
ISONIAZIDA	M. tuberculosis		Neuropatía periférica, glositis	Reacciones alérgicas, discrasias sanguíneas, deficiencia de

**EFFECTOS Y REACCIONES INDESEABLES PRODUCIDOS POR LOS
AGENTES ANTIMICROBIANOS**

(Niconil, Nidrazida y otros)			y trastornos gastrointestinales; trastorno hepático	ácido fólico y vitamina B6
KANAMICINA (Kantrex)	Gram negativas y positivas	Ototoxicidad especialmente en deshidratados; tinitus, trastornos equilibrio	Reacciones alérgicas; fiebre, trastornos renales, generalmente reversibles	Neuropatía periférica, discrasias sanguíneas, en administración i-p e intrapleural miastenia neuro-muscular
LINCOMICINA (Lincoocin)	Gram positivas	Trastornos gastrointestinales ligeros	Cefalea; prurito, vaginitis, proctitis; reacciones alérgicas	Discrasias sanguíneas, ictericia
NEOMICINA	Gram negativas y positivas	Similares a kanamicina	Similares a kanamicina	Similares a kanamicina
NISTATIN (Micoestatin)	C. albicans (monilias)	Trastornos gastrointestinales ligeros	Reacciones alérgicas	Irritación, por aplicación tópica
NITROFURANTOINA (Furadantina)	Gram negativas y positivas	Trastornos gastrointestinales	Reacciones alérgicas, incluso infiltración pulmonar; discrasias sanguíneas	Ictericia colestática, neuropatía periférica, algunas veces grave
NOVOBIOCINA (Albamicina, Cato-micina)	Gram positivas	Hipersensibilidad cutánea, alteración hepática; ictericia; trastornos gastrointestinales	Irritación por aplicación tópica, discrasias sanguíneas, reacciones alérgicas	
OLEANDOMICINA	Gram positivas y algunas Gram negativas	Trastornos gastrointestinales y hepáticos; ictericia en tratamiento prolongado	Trastornos nerviosos periféricos	Reacciones alérgicas
PAROMOMICINA (Humatin)	Gram negativas y positivas	Trastornos gastrointestinales; trastornos renales	Afecta al 8º par y da trastornos de la audición, vértigo, cefalea, dolor abdominal	Alteraciones hepáticas, reacciones alérgicas
PENICILINAS** (Naturales y sintéticas)	Gram positivas	Reacciones alérgicas tardías y aceleradas	Shock anafiláctico, test de Coombs positivo	Anemia hemolítica, en dosis altas; hiperpotasemia, irritabilidad muscular, ataques convulsivos, la meticilina: lesiones de médula ósea e irritación renal. La oxacilina: ictericia colestática

** Ver Tabla IV.

POLIMIXINA B (Aerosporin)	Gram negativas	Irritación tisular. Por vía parental: vahidos, parestesias, ataxia	Alteraciones renales, proteinuria	Reacciones alérgicas, miastenia neuromuscular
RIFAMICINA (Rifocina, Rifamicina)	Gram positivas	Trastornos hepáticos especialmente cuando se le asocia a isoniazida	Alteraciones sanguíneas, anorexia, depresión psíquica	Reacciones alérgicas
RISTOCETIN (Spontin)	Gram positivas y negativas		Flebitis, discrasias sanguíneas especialmente neutropenia	Alergia cutánea
SULFONAMIDAS Absorbibles. De acción prolongada. (Las "no absorbibles" pueden excepcionalmente provocar efectos indeseables debido a absorción parcial)	Gram positivas y negativas	Reacciones alérgicas (eritema, fotosensibilidad y fiebre); kernicterus en recién nacidos; trastornos gastrointestinales; artralgias	Alteraciones renales, trastornos hepáticos, ictericia, discrasias sanguíneas, vasculitis diseminada, síndrome de enfermedad sérica	Eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens-Johnson, más con sulfonamidas de acción prolongada), dermatitis exfoliativa
TETRACICLINAS*** Naturales y sintéticas	Amplio	Trastornos gastrointestinales, sobre infección; lesiones óseas, coloración y deformidad de dientes en niños menores de 8 años y en recién nacidos cuando se ha administrado a la embarazada después del 4º mes	Malabsorción, enterocolitis, reacciones de fotosensibilidad (más frecuente con demetil-clortetraciclina). Por vía parenteral: lesiones hepáticas, más en embarazadas y pacientes con trastornos renales	Reacciones alérgicas, discrasias sanguíneas, interfiere metabolismo proteico, aumento de presión intracraneal en infantes, síndrome de Fanconi con tetraciclina deterioradas
TROLEANDOMICINA (Etramicina, Ciclamidina; TAO)	Stafilococo resistente a otros	Estomatitis; trastornos gastrointestinales	Ictericia colestática después de 2ª semana de tratamiento, otros trastornos hepáticos	Reacciones alérgicas, cefalea, ardor en recto, pérdida de heces
VANCOMICINA (Vancocin)	Cocos Gram positivos	Pérdida de audición por grandes dosis o por más de 10 días o en alteraciones renales	Alteraciones renales, generalmente reversibles, calofríos. Irritación endotelio vascular y dolor en sitio inyección	Neuropatía periférica, reacciones alérgicas, tromboflebitis, por solución concentrada
VIOMICINA (Vinactane; Viocin)	M. tuberculosis y Gram positivos	Similar a vancomicina	Eritema, alteración renal, pérdida de potasio y otros trastornos electrolíticos	Reacciones alérgicas, discrasias sanguíneas.

*** Ver Tabla V.

TABLA III (continuación)

Nombre comercial	Nombre genérico	Nombre comercial	Nombre genérico
Acromicina	Tetraciclina	Negbram	Acido nalidixico
Aerosporin	Polimixina B	Niconil	Isoniazida
Albamicina	Novobiocina	Nidrazida	Isoniazida
Ancilina	Difenicilina	Cimocilina	Ampicilina
Aureomicina	Clortetraciclina	Cibacina	Cloxacilina
Bendralán	Feneticilina	Penomicina	Eritromicina
Benzetacil	Penicilina benzatínica	Penbritin	Ampicilina
		Pentrexil	Ampicilina
Benzil penicilina A	Penicilina G	Pollicilina	Ampicilina
Bristacetin A	Rolitetraciclina	Prostafilina	Oxacilina
Bristaciclina	Tetraciclina	Prostafilina A	Cloxacilina
Bristaciclina A	Tetraciclina fosfato	Rezipopén	Oxacilina
Calomicina	Novobiocina	Reverin	Rolitetraciclina
Ceflorin	Cefaloridina	Rifamicina	Rifamicina
Ceforán	Cefaloridina	Rifecina	Rifamicina
Ceporin	Cefaloridina	Rondomicina	Metaciclina
Ciclamicina	Troleandomicina	Rovamicina	Espiramicina
Cloromicetina	Cloranfenicol	Seromicina	Cicloserina
Colimicina	Colistín, Colistimetate	Sincelina	Feneticilina
		Sinfetrin	Rolitetraciclina
Dareil	Feneticilina	Sofromicina	Framicetina
Declomicina	Demeciclorotetraciclina	Spontin	Ristocetin
		Sporostatin	Griseofulvin
Dicloclil	Dicloxacilina	Staphicillin	Meticilina
Dimocillin	Meticilina	Tegopén	Cloxacilina
Eritrocín	Eitromicina	Terramicina	Oxitetraciclina
Eyramicina	Troleandomicina	Tetracín	Tetraciclina
Farmiserina	Cicloserina	Tetralysal	Tetraciclina - metilén - lisina
Penicilina V	Fenoximetil penicilina	Tetrex	Tetraciclina fosfato
Fulefn	Griseofulvin	Trecator	Etionamida
Fulviefn	Griseofulvin	Tricomina	Cabimicina
Fungizone	Amfotericina B	Unipén	Nafcilina
Fuzadantina	Nitrofurantoina	Vancoefn	Vancomicina
Gabromicina	Aminosidina	Vibramicina	Doxiciclina
Garamicina	Gentamicina	Vinactane	Viomicina
Gentalyn	Gentamicina	Vioefn	Viomicina
Gentamicina	Gentamicina	-----	Acido p-amino salicilico (PAS)
Griseovfn	Griseofulvin	-----	Bacitracina
Humatfn	Paromomicina	-----	Estreptomocina
Ilosone	Eritromicina	-----	Hetacina
Hoticina	Eritromicina	-----	Neomicina
Kantrex	Kanamicina	-----	Oleandomicina
Keffin	Cefalotina	-----	Sulfonamidas
Lincocin	Lincomicina	-----	
Micostatfn	Nistatfn	-----	

bloqueo neuro muscular que se manifiesta por lo que algunos autores han denominado *miastenia neuromuscular*¹⁹⁻²¹. De acuerdo a la dosis, a la frecuencia de la administración y especialmente a la posibilidad de disminución de la eliminación renal por una nefropatía pre-existente o concomitante a la enfermedad infecciosa, antibióticos como la kanamicina, las polimixinas, la colistina, la estreptomycinina, pue-

den producir un síndrome miasténico, con sensación de impotencia muscular, flaccidez y aún parálisis. Las tetraciclinas tienden a fijarse en el tejido dentario en formación y como estos antibióticos son de color amarillo, pueden pigmentar los dientes de los niños. Otros antibióticos, por mecanismos aún no conocidos, como el griseofulvín, por ejemplo, producen cefaleas.

TABLA IV
GRUPO DE LAS PENICILINAS

I. **Penicilina de espectro de acción reducido**

1. **Penicilina G** o benzil penicilina
2. **Penicilina benzatínica** (Benzetacil)

a) **Resistentes al ácido clorhídrico**

1. **Penicilina V** o fenoximetil penicilina
2. **Feneticilina** (Bendralán, Sincilina, Darcil)
Se absorbe mejor con estómago vacío.

b) **Resistentes al ácido clorhídrico y penicilinas**

1. **Meticilín** — Staphicillin, Democillin)
Menos potente que penicilina G.
2. **Oxacilina** (Prostafilina, Resistopen)
Más utilizada contra neumococo y estreptococo.
3. **Nafcilina** (Unipen)
Niveles séricos bajos pero prolongados

4. **Cloxacilina** (Orbenina, Prostafilina A, Tegopen)
Niveles séricos altos, pero se elimina pronto.

5. **Dicloxacilina** (Diclocil)
Más potente que Oxacilina, buena absorción intestinal.
6. **Difenecilina** (Ancilina)
Propiedades parecidas a oxacilina.

II **Penicilinas de amplio espectro de acción**

1. **Ampicilina** (Pentrexil, Policilina, Penbritina, Omnicilina).
Es inactivada por penicilinasas. Menos potente que penicilina G. Parcialmente se elimina por bilis. En bilis se concentra hasta 300 veces más que en plasma.
2. **Hetacilina** (derivado de ampicilina)
Como ampicilina pero da concentraciones séricas más altas.

TABLA V

GRUPO DE LAS TETRACICLINAS

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Tetraciclina (Acromicina, Tetracina, Bristaciclina). 2. Tetraciclina fosfato (Bristaciclina A, Tetrex)
Poco soluble. Uso oral solamente. 3. Clortetraciclina (Aureomicina)
Más tóxica que tetraciclina. 4. Oxitetraciclina (Terramicina). 5. Demetilclortetraciclina (Declomicina)
Eliminación lenta 6. Metaciclina (Rondomicina) | <ol style="list-style-type: none"> 7. Doxiciclina (Vibramicina)
Produce niveles sanguíneos prolongados. 8. Rolítetraciclina (Bristacín A, Reverín, Sintetrin).
Muy soluble, se absorbe bien. Puede administrarse por vía intravenosa. 9. Tetraciclina-metilen-lisina (Tetrallysal).
Se absorbe bien por administración intramuscular. |
|---|---|

2) *Efectos tóxicos*

Toda droga es capaz de provocar efectos tóxicos¹¹. Uno de los primeros parámetros que se establece, en el estudio de una nueva droga, es precisamente la dosis capaz de producir la muerte en el 50% de animales de experimentación (LD_{50}). Teóricamente cualquier antibiótico es capaz de producir efectos tóxicos leves o graves, dependiendo sobre todo de la dosis y la duración del tratamiento. Si se consideran esas dosis letales medias, puede decirse que hay antibióticos poco tóxicos como la penicilina, otros, mucho más tóxicos como el cloranfenicol. En el campo clínico, cuando es preciso utilizar dosis altas o prolongar el tratamiento por muchos días y semanas, como sucede en el tratamiento de la sífilis, la tuberculosis y otras infecciones, hay muchas probabilidades de que

aparezcan efectos de carácter tóxico. En otras ocasiones, los efectos tóxicos no se deben a la administración de altas dosis ni a un tratamiento prolongado sino a algún problema hepático o renal del paciente²⁰⁻²⁷⁻³⁰; el uno relacionado con la incapacidad de metabolizar al antibiótico y el otro con la posible disminución de su eliminación renal.

3) *Idiosincrasia*

Algunos pacientes pueden presentar efectos tóxicos con dosis que no son nocivas para la generalidad de los enfermos¹¹. Hoy se conoce ya que en muchos casos esta especial susceptibilidad se debe a ciertas anomalías de carácter genético que han impedido que se desarrolle, por ejemplo, ciertos sistemas enzimáticos, que intervienen en la detoxificación y por lo tanto estos pacien-

tes pueden intoxicarse con dosis terapéuticas. La agranulocitosis que, ocasionalmente, produce el cloranfenicol puede estar ligada a un mecanismo idiosincrático, aunque algunos autores consideran que puede producirse por un mecanismo alérgico.

En muchos pacientes el cloranfenicol produce leucopenia. Este efecto parece de carácter tóxico, pues guarda bastante relación con la dosis y duración del tratamiento. En pocos pacientes la leucopenia puede ser tan intensa que llega a la agranulocitosis, con la circunstancia de que puede aparecer en pacientes que recibieron dosis muy pequeñas; por lo tanto, en estos pacientes, no es un fenómeno estrictamente tóxico sino idiosincrático, dependiendo más bien de la naturaleza bioquímica de tales pacientes. Algo semejante sucede con otras manifestaciones indeseables producidas por algunos antibióticos, por ejemplo la náusea y el vómito. Es observación común el que mientras la mayoría de los pacientes toleran muy bien la administración de un antibiótico, en otros, la náusea y el vómito pueden impedir la continuación del tratamiento.

4) Superinfección

A raíz de la introducción en el campo terapéutico de los antibióticos de amplio espectro se descubrió que, en algunos pacientes, como consecuencia, se producía una infección secundaria por *Cándida albicans* (monilias). Se habló entonces de la "superinfección" o "sobre-infección" para referirse a este fenómeno. Posteriormente se ha

descubierto que también pueden producirse otros fenómenos de desequilibrio microbiológico. No solamente que existe un cierto equilibrio entre bacterias y monilias sino también entre bacterias de diferentes grupos o especies. El empleo de antibióticos que destruyen la flora Gram positiva, puede traer como consecuencia una masiva proliferación de gérmenes Gram negativos que, ordinariamente, no provocan un estado patológico y se mantienen en equilibrio con los gérmenes Gram positivos. Pero bajo las nuevas condiciones biológicas los gérmenes Gram negativos son capaces de invadir territorios orgánicos, comunmente vedados y desarrollar un estado infeccioso.

Algunos individuos hospedan en su organismo a gérmenes "resistentes" a un determinado antibiótico. Son los llamados "portadores crónicos". El germen resistente se mantiene en equilibrio con el resto de la flora bacteriana y no produce enfermedad. Al administrar un antibiótico que destruye la flora que controlaba al germen "resistente", éste puede entrar en una fase de activa proliferación, volverse virulento y ocasionar una infección secundaria.

De lo que antecede se deduce que, en la actualidad, cuando se habla de superinfección o sobre-infección, no se refiere exclusivamente a la proliferación de monilias sino a cualquier infección que puede aparecer secundariamente a la administración de un antibiótico, por el rompimiento del equilibrio microbiológico previamente existente.

5) *Sensibilización alérgica*

Las sustancias antimicrobianas pueden actuar también como agentes alerzizantes, especialmente en los pacientes atópicos, es decir genéticamente predispuestos al desarrollo de afecciones alérgicas¹²⁻¹⁶. Teóricamente cualquier antibiótico puede actuar como un alérgeno, en la práctica se sabe ya que a más de la predisposición hereditable del paciente, la sustancia candidata a alérgeno, debe reunir ciertos requisitos que le permitan actuar como un antígeno. Uno de estos requisitos es que el antibiótico pueda reaccionar irreversiblemente con proteínas del or-

ganismo, de preferencia, formando uniones covalentes.

La penicilina es uno de los antibióticos que mejor cumple con aquellos requisitos que le permiten volverse un antígeno. Tanto *in-vitro* como *in-vivo* se abre, con facilidad, su anillo lactámico, pudiendo formarse varios derivados, de los cuales, el más activo alérgeno es el derivado peniciloílico. Este se combina con proteína del organismo humano y actúa como un determinante antigénico.

En la Tabla VI se enumeran los agentes antimicrobianos, responsables del mayor número de reacciones alérgicas.

TABLA VI

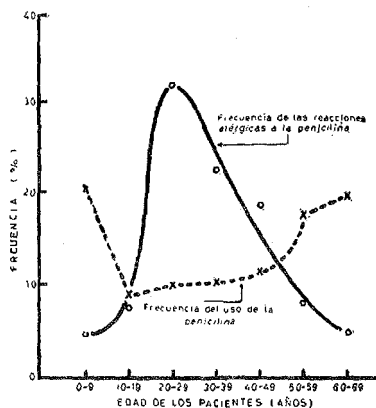
AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE PRODUCEN MAS FRECUENTEMENTE REACCIONES ALÉRGICAS

- | | |
|--|--------------------------------------|
| 1. PENICILINAS | 7. NITROFURANTOINA (Furadantína). |
| 2. SULFONAMIDAS | 8. ACIDO P-AMINOSALICILICO (PAS). |
| 3. CEFALOTINA (Keflin) | 9. NISTATIN (Micoconstatin). |
| 4. NOVOBIOMICINA (Albamicina, Catomicina). | 10. GRISEOFULVIN (Fulvicín, Fulcín). |
| 5. ESTREPTOMICINA | |
| 6. LINCOMICINA (Lincocín). | |

El paciente atópico o predispuesto se sensibiliza a diferentes sustancias que pueden ingresar a su organismo a través de las mucosas y epitelio pulmonar. Puede, por consiguiente, sensibilizarse a antibióticos y quimioterápicos administrados por vía oral. La administración por vía parenteral, según parece, es mucho más efectiva para sensibilizar, alérgicamente, aún a pa-

cientes no predispuestos por factores hereditarios. De todos modos, tanto de acuerdo a nuestras propias experiencias¹² cuanto a las estadísticas de otros autores⁷⁻¹⁶⁻⁴⁰⁻⁴⁵, el 60 a 70% de los pacientes que presentan reacciones alérgicas a la penicilina, son pacientes atópicos.

La edad es otro factor importante en el desarrollo de la alergia medicamen-



topatías, que abarcan más del 95% de las reacciones alérgicas y sólo una proporción inferior al 5% corresponde a trastornos circulatorios de tipo grave, conocidos como shock anafiláctico o shock alérgico. Si se adopta el criterio de Finke⁴¹, para la clasificación de es-

Fig. 1.— FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LA PENICILINA EN RELACION A LA EDAD. En las reacciones alérgicas a la penicilina y otros antibióticos y quimioterápicos son mucho más frecuentes en pacientes de 20 a 40 años de edad. En una muestra de población hospitalaria la frecuencia de administración de penicilina, en cambio, fue mayor en niños y viejos.

tosas. Las reacciones alérgicas a la penicilina son poco frecuentes entre los niños y los ancianos¹²⁻⁴¹. El mayor número de reacciones alérgicas se presenta en pacientes comprendidos entre los 20 y 30 años de edad (Fig. 1). Esta frecuencia relativa de reacciones alérgicas escasas en la infancia y en la vejez, no se debe a que en estas edades no se usaran los antibióticos, por el contrario de acuerdo a nuestras estadísticas hospitalarias se encuentra que en esas edades, precisamente, el uso de los antibióticos y en particular, de la penicilina, ha sido superior al correspondiente a la edad adulta. Se trata, pues, de un fenómeno de sensibilidad ligado a condiciones biológicas dependientes de la edad.

Las manifestaciones clínicas varían de un paciente a otro y aún, en el mismo paciente; de una ocasión a otra, pero la mayoría corresponden a derma-

tas reacciones alérgicas (Fig. 2) se encuentra que las formas de reacción inmediata, es decir aquellas que se manifiestan después de minutos hasta 2 horas después de la administración de la penicilina, corresponden de un 10 a un 14% del total. Estas manifestaciones de *tipo inmediato* corresponden a dos formas clínicas: la una, la más frecuente, de tipo eritematoso y urticariano y la otra, menos frecuente, que corresponde al shock. La *forma acelerada* que también es de tipo urticariano acompañada o no de manifestaciones artríticas, aparece entre las 2 y 48 horas después de la administración del antibiótico. La *forma urticariana retardada*, con manifestaciones clínicas similares, pero que aparece entre 3 y 14 días después. Estas dos formas clínicas, cada una abarca aproximadamente un 25% de las reacciones alérgicas a la penicilina. Es menos frecuen-

te la llamada *alergia tardía*, en la cual las manifestaciones clínicas son de carácter maculo-papular o vesículo-papular, es decir que la lesión dominante es la pápula, con infiltración linfocítica. Este tipo de erupción aparece entre 1 y 17 días después de la administración de la droga. Por fin, la *reacción localizada*, corresponde a una induración estéril (mayor de 5 cm. de diámetro), usualmente dolorosa, que aparece en el sitio de la inyección.

El sexo es otro factor que influye en la frecuencia de las diferentes formas clínicas de reacción alérgica a la penicilina. Como puede verse en la Fig. 3, mientras las reacciones de tipo inmediato se producen por igual entre hombres y mujeres, la reacción de tipo local es casi exclusiva de las mujeres. Del total de reacciones alérgicas producidas por la penicilina, por lo menos el 60% corresponden al sexo femenino.

La inyección de la penicilina, da lugar a la formación de varios tipos de anticuerpos¹²⁻¹¹⁻⁴⁶⁻⁴⁷. Es muy común que se produzcan las inmunoglobulinas M (IgM) y la inmunoglobulina G

(IgG) y en pacientes alérgicos, además, se produce la reagina o inmunoglobulina E (IgE). La curva de producción de cada uno de estos anticuerpos, después de la estimulación antigénica es diferente y por consiguiente el tiempo-curso del fenómeno, es independiente el uno del otro¹². Igual cosa sucede con las manifestaciones clínicas que derivan de la presencia de cada uno de estos anti-cuerpos. Las manifestaciones de tipo urticariano, en la mayoría de los pacientes llegan a su máximo al tercer día de la administración de la penicilina y remiten en 2 a 3 semanas; la anemia hemolítica⁴⁸⁻⁵², la cual aparece excepcionalmente, llega a su climax alrededor del 10º día de la administración de la droga y cede en varias semanas. El shock anafiláctico, en cambio, comienza después de minutos de la inyección de la penicilina y si no produce el desenlace fatal, cede en muy pocas horas.

La hemaglutinación, que está relacionada con la producción de la IgM es mayor durante las primeras semanas después de una reacción alérgica, va disminuyendo en intensidad en las siguientes semanas y desaparece después de 2 o 3 meses. La sensibilidad cutánea, que se la creía relacionada con la presencia de la YgA o la IgG,

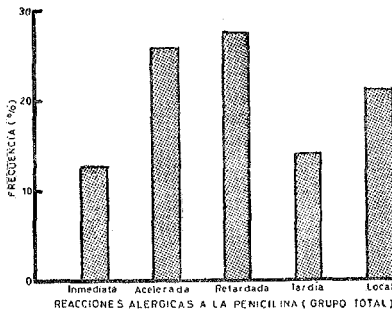


Fig. 2.— CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A PENICILINA Y SU FRECUENCIA RELATIVA. Con excepción del shock alérgico que es una de las formas "inmediatas" de reacción, todas las demás se localizan a nivel de la piel.

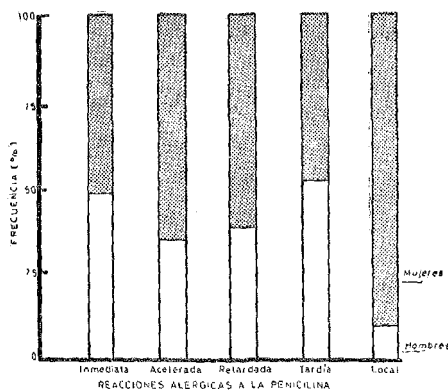


Fig. 3.—FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS DE ACUERDO AL SEXO. La forma inmediata y la tardía son igualmente frecuentes en hombres y mujeres, las otras formas son más frecuentes en mujeres.

pero que actualmente se considera que depende de la fijación tisular de la IgE y se manifiesta, experimentalmente, cuando se administra por vía intracutánea un antígeno apropiado, sea la propia penicilina G o mejor la peniciloil-pollisina, es positiva en más del 80% de los pacientes que han presentado alguna manifestación alérgica o son atópicos y han recibido antes penicilina aunque todavía no hubieren presentado ninguna manifestación clínica de sensibilización. Esta prueba puede volverse negativa muy lentamente, a lo largo de un lapso que, según los pacientes, demora entre 5 a 10 años¹².

Trastornos a nivel de tejidos u órganos

Si para simplificar aún más las múltiples y variadas manifestaciones indeseables ocasionadas por la adminis-

tración de agentes antimicrobianos, consideramos no el mecanismo de acción ni otros factores sino la localización del trastorno o lesión, los más prominentes serían: 1) trastornos gastrointestinales; 2) trastornos hepáticos con o sin ictericia colestática; 3) trastornos renales; 4) neuropatías; 5) trastornos sanguíneos.

1) Trastornos gastrointestinales.

Estos efectos indeseables son bastante frecuentes y, como se mencionó ya antes, son producidos, en especial, por los agentes antimicrobianos que se administran por la vía oral. Consisten sobre todo en náuseas, menos frecuentemente vómito, gastritis, pirosis, diarrea y en la mayoría de los casos se debe a irritación local producida por el antibiótico.

TABLA VII

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE PRODUCEN MAS FRECUENTEMENTE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

- | | |
|--|--|
| 1. ACIDO P-AMINOSALICILICO (PAS). | 7. CABIMICINA (Tricomicina). |
| 2. TETRACICLINAS | 8. PAROMOMICINA (Humatín). |
| 3. ETIONAMIDA (Trecator) | 9. CLORANFENICOL Cloromicetina). |
| 4. ACIDO NALIDIXICO (Gram negativos). | 10. ERITROMICINA (Iloticina, Pantomicina). |
| 5. NITROFURANTOINA (Furadantina). | 11. GRISEOFULVIN (Fulvicín, Fulcín). |
| 6. NOVOBIOCINA (Albamicina, Catomicina). | 12. RIFAMICINA (Rifocina). |
| | 13. LINCOMICINA (Lincocín). |

Los trastornos gastrointestinales, por regla general, son de poca significación clínica y no implican riesgo para la salud del paciente pero en ocasiones pueden obligar a suspender la administración de un determinado antibiótico.

Los agentes antimicrobianos responsables de la mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales se enumeran en la lista de la Tabla VII. El orden en el que se enumeran intenta también representar el orden de frecuencia con que dichas substancias producen tales efectos indeseables.

2) *Alteraciones hepáticas con o sin ictericia*

Algunos antibióticos y quimioterápicos son capaces de alterar la funcionalidad hepática, cosa que puede reconocerse mediante las correspondientes pruebas de laboratorio. Por regla general, estos trastornos son de mayor significación clínica que los gastrointestinales y por lo mismo, exigen que el médico esté alerta cuando, necesariamente, debe administrar alguno de estos agentes que, según se conoce ya, producen hepatopatías.

TABLA VIII

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE PRODUCEN MAS FRECUENTEMENTE TRASTORNOS HEPATICOS CON O SIN ICTERICIA COLESTATICA

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1. NOVOBIOCINA (Albamicina, Catomicina). | 5. ETIONAMIDA (Trecator). |
| 2. ERITROMICINA (Iloticina, Pantomicina). | 6. TETRACICLINAS |
| 3. CICLOSERINA (Seromicina). | 7. SULFONAMIDAS |
| 4. ISONIAZIDA (Hidracida, Rimifon). | 8. PIRAZINAMIDA |
| | 9. TROLEANDOMICINA (Ciclamicina). |
| | 10. RIFAMICINA (Rifocina). |

Algunos antibióticos y quimioterápicos se eliminan en una proporción relativamente alta a través del tracto biliar y, según parece, vinculado con este fenómeno farmacocinético tales antibióticos son capaces de producir alteraciones hepáticas, en ocasiones acompañadas de ictericia colestática, la cual aparece un poco tardíamente, después de varios días de tratamiento y a veces cuando el tratamiento ya ha terminado y por lo mismo puede llevar al médico a la creencia de que sea otro factor el causante de tal ictericia.

Los antibióticos y quimioterápicos que más frecuentemente producen alteraciones hepáticas se encuentran en la lista de la Tabla VIII.

3) Alteraciones renales.

La mayoría de antibióticos y quimioterápicos se eliminan, de modo preferente, a través del riñón, ya sea en forma de la molécula original o en forma de los distintos metabolitos en los que son transformados por la acción enzimática del organismo humano. Algunas de estas drogas o sus metabolitos pueden provocar trastornos de tipo inflamatorio o de otro orden o empeorar un trastorno renal previamente existente. Los trastornos renales son menos frecuentes que los gastrointestinales y las drogas responsables del mayor número de dichos efectos se encuentran en la lista de la Tabla IX.

TABLA IX

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE PRODUCEN MÁS FRECUENTEMENTE ALTERACIONES RENALES

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 1. ANFOTERICINA B (Fungizone). | 7. VIOMICINA (Viocin). |
| 2. BACITRACINA | 8. POLIMIXINA B |
| 3. NEOMICINA | 9. COLISTIMETATE (Colimicina). |
| 4. PAROMOMICINA (Humatin). | 10. GENTAMICINA |
| 5. KANAMICINA (Kantrex). | 11. SULFONAMIDAS. |
| 6. CEFALORIDINA (Loridina). | 12. VANCOMICINA (Vancocin). |

4) Neuropatías.

Las neuropatías son relativamente frecuentes. Se manifiestan por disminución o pérdida de la audición, trastornos vestibulares, tinitus, simples neuritis u otros trastornos nerviosos centrales y periféricos. Varios antibióticos, especialmente los de carácter polipeptídico, parecen tener un tropismo

especial por el tejido nervioso y son capaces de provocar las distintas neuropatías. Usualmente estos trastornos dependen de la administración de dosis altas y en especial de que el tratamiento sea prolongado. En la Tabla X se enumeran los agentes antimicrobianos responsables de las principales neuropatías.

TABLA X

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE PRODUCEN MAS
FRECUENTEMENTE NEUROPATIAS

- | | |
|---|---------------------------------|
| 1. ESTREPTOMICINA, DIHIDRO-
ESTREPTOMICINA | 7. CICLOSERINA (Seromicina). |
| 2. KANAMICINA (Kantrex). | 8. ETANBUTOL (Myambutol). |
| 3. NEOMICINA | 9. ETIONAMIDA (Trecator). |
| 4. ISONIAZIDA (Nidrazida). | 10. POLIMIXINA B |
| 5. VANCOMICINA (Vancocin). | 11. COLESTIMETATE (Colimicina). |
| 6. VIOMICINA (Viocin). | 12. GENTAMICINA |
| | 13. PAROMOMICINA (Humatin). |

5) *Discrasias sanguíneas.*

También las discrasias sanguíneas aparecen con bastante frecuencia. Como se ha mencionado anteriormente algunos antibióticos inhiben la multiplicación o el crecimiento bacterianos y aunque son sustancias bastante selectivas, en ocasiones pueden también atacar a otras células o tejidos en cariogénesis, como sucede con la médula ósea, el tejido linfoideo, etc. Por otra parte ya sea por el contacto inmediato o por un tropismo especial los elementos figurados de la sangre pue-

den ser fácilmente el blanco de una reacción inmune provocada por un antibiótico, como el caso ya mencionado de la anemia hemolítica producida por la penicilina, con reacción de Coombs positiva. Las discrasias sanguíneas consisten en anemia, especialmente de tipo hemolítico o de tipo aplásico, leucopenia de diverso grado, agranulocitosis, trombocitopenia y púrpura. En la Tabla XI se enumeran los antibióticos y quimioterápicos que han producido, más frecuentemente, dichos trastornos sanguíneos.

TABLA XI

AGENTES ANTIMICROBIANOS QUE PRODUCEN MAS
FRECUENTEMENTE DISCRASIAS SANGUINEAS

- | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1. CLORANFENICOL (Cloromicetina). | 5. BACITRACINA |
| 2. NOVOBIOCINA (Albamicina). | 6. ACIDO P-AMINOSALICILICO (PAS) |
| 3. ESTREPTOMICINA | 7. TETRACICLINAS |
| 4. NITROFURANTOINA (Furadantina). | 8. PENICILINAS |
| | 9. KANAMICINA (Kantrex). |

RESUMEN

Aunque la mortalidad por causa infecciosa ha disminuído considerablemente, la infección es aún causa frecuente de enfermedad y el uso de agentes antimicrobianos es crecido. Tanto por esta frecuencia de uso, cuanto por propiedades particulares de algunos antibióticos y quimioterápicos, este grupo de agentes terapéuticos son responsables del mayor número de reacciones y efectos indeseables observados en la práctica médica.

No existe una clasificación única de antibióticos y quimioterápicos aunque estas sustancias pueden ser agrupadas de acuerdo a su mecanismo de acción, a su naturaleza química, al espectro de actividad antimicrobiana, etc. Desde el punto de vista de las reacciones y efectos indeseables es conveniente distinguir varias categorías en razón de su frecuencia o gravedad. Hay ciertas reacciones o efectos graves que pueden poner en peligro la vida del paciente u otros que sin ser graves son muy comunes, estos dos grupos de reacciones y efectos constituirían una primera categoría, la segunda estaría constituida por aquellos que se producen de modo ocasional y por fin una tercera categoría de aquellos efectos que aparecen muy raramente.

La mayoría de las reacciones y efectos indeseables producidos por los agentes antimicrobianos se deben a: 1) efectos colaterales; 2) efectos de carácter tóxico; 3) idiosincrasia; 4) superinfección; 5) sensibilización alérgica.

La mayoría de antibióticos y quimioterápicos se comportan en el organismo humano no como sustancias inertes sino que producen diferentes efectos farmacodinámicos, la mayoría de los cuales resultan indeseables desde el punto de vista clínico-terapéutico, tales como trastornos gastrointestinales, trastornos hepáticos, etc., éstos son los efectos colaterales de las drogas. Los efectos de carácter tóxico, se deben a sobredosificación o a procesos patológicos previos que impiden o la metabolización o la eliminación del antibiótico o quimioterápico. La idiosincrasia es una condición biológica de susceptibilidad a ciertos antibióticos o quimioterápicos, en muchos casos, debida a una causa genética. En este caso se producen trastornos de tipo tóxico, pero con dosis terapéuticas o aún subterapéuticas. La superinfección o sobreinfección se debe a la alteración del equilibrio microbiológico existente en el organismo humano, entre diferentes microorganismos. Los antibióticos de amplio espectro, al destruir la flora bacteriana, permiten el crecimiento de las monilias, mientras otros antibióticos al destruir selectivamente a bacterias Gram-positivas, permiten la proliferación y agresión por parte de gérmenes Gram-negativos y por fin, en otros casos, al destruir a las bacterias antibiótico-sensibles, en portadores crónicos, permiten que proliferen las bacterias antibiótico-resistentes y se sobreagregue una infección de difícil tratamiento. Por fin algunos antibióticos y quimioterápicos, en particular las penicilinas y las sulfonamidas son

capaces de sensibilizar alérgicamente a muchos pacientes, en particular a los atópicos, es decir con predisposición con carácter hereditario. Del 60 al 70% de pacientes sensibilizados a los agentes antibacterianos, son atópicos. Los niños se sensibilizan menos que los adultos, la mayoría de reacciones alérgicas a los antibióticos y quimioterápicos se producen entre los 20 y 30 años de edad. Mayor número de reacciones alérgicas se produce entre las mujeres que entre los hombres. El mayor número de manifestaciones clínicas son de carácter cutáneo, especialmente de tipo urticariano. La reacción alérgica más grave es el shock, con colapso circulatorio y riesgo de muerte, fenómeno que corresponde a menos del 2% del total de reacciones alérgicas.

De acuerdo a la localización de los principales efectos indeseables, éstos pueden clasificarse en: 1) trastornos gastrointestinales; 2) trastornos hepáticos con o sin ictericia colestática; 3) trastornos renales; 4) neuropalías; 5) trastornos o discrasias sanguíneas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 GALLEGO FERNANDEZ, A.: Algunos problemas de los antibióticos en su uso diático. Arch. Fac. Med. Madrid 16: 17, 1969.
- 2 VELASCO MARTIN, A. y VELASCO MARTIN, J. L.: Farmacología clínica de los antibióticos. Arch. Fac. Med. Madrid 15: 457, 1969.
- 3 VELASCO MARTIN, A. y VELASCO MARTIN, J. L.: Farmacología molecular de los antibióticos. Arch. Fac. Med. Madrid 16: 157, 1969.
- 4 SMITH, J. W., JOHNSON, J. B. & GLUFF, L. E.: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. New Eng. J. Med. 274: 998, 1966.
- 5 DOLL, R.: Recognition of un wanted drug effects. Brit. Med. J. 5649: 69, 1969.
- 6 REIDENBERG, M. M.: Registry of adverse drug reaction. J. A. M. A. 203: 31, 1968.
- 7 MACDONALD, M. G. & MACKAY, B. R.: Adverse drug reactions. J. A. M. A. 190: 1071, 1964.
- 8 Food and Drug Administration Tabulation of Reports to Adverse Reaction Program, Junio 1º 1961 — Junio 30, 1962, informe mimeografiado a los hospitales participantes, Agosto 31, 1962.
- 9 BARR, D. P.: Hazards of modern diagnosis and therapy: price we pay. J. A. M. A. 159: 1452, 1955.
- 10 SCHIMMEL, E. M.: Hazards of hospitalization. Ann. Int. Med. 60: 100, 1964.
- 11 NARANJO, P.: Manual de Farmacología. 2ª edición. Edit. Fournier S. A., México, 1968.
- 12 NARANJO, P.: Alergia medicamentosa e inmunoglobulinas. An. Univ. Central, 351: 11, 1968.
- 13 NARANJO, P.: Undesirable effects produced by antimicrobial agents. Proceedings of the VI International Congress of Chemotherapy. En Prensa, Tokio, 1969.
- 14 Principal toxic, allergic, and other adverse effects of antimicrobial drugs. Medical Letter, 10: 73, 1968.
- 15 New drugs. Evaluated by A. M. A. Council on Drugs. 1968. Edition. A. M. A., Chicago, 1968.
- 16 SAMTER, M. & BARRIMAN, G. H.: Drug allergy. Rev. Pharmacol. 4: 265, 1964.
- 17 ZANUSSI, C. & MAZZEI, D.: Nuovi orientamenti della patologia allergica da antibiotici. VI Congress. Naz. Soc. It. Allergol. Pavia, 20-21 Ottobre 1963. Folia Allergol. 10: 6, 1963.
- 18 MARTIN, W. J.: Nuevos antimicrobianos de aplicación clínica corriente o probable. En: Clínicas Médicas de Norteamérica, 1ª edición, Edit. Interamericana S. A., México, 1964.

- 19 RYAN, K. J. & collab.: Colistimethate toxicity. *J. A. M. A.* 207: 2039, 1959
- 20 TAPP, E. & LOWE B.: Tetracycline toxicity in haemoglobinuria. *Brit. Med. J.* 5480: 143, 1966.
- 21 HARIAN MOSER, R.: Reactions to tetracycline. *Clin. Pharmacol. & Therap.* 7: 147, 1968.
- 22 PETZ, L. D. & RUDENBERG, H. H.: Coombs-positive hemolytic anemia caused by penicillin administration. *New Eng. J. Med.* 274: 171, 1966.
- 23 POHMAN, G.: Respiratory arrest and polymixin B sulfate. *J. A. M. A.* 196: 181, 1966.
- 24 FAUVERT, R.: Effets de la novobiocine sur le fonctionnement du foie. I. Etude clinique. *Canad. M. A. J.* 94: 900, 1966
- 25 ROGERS, A. I., VLOEDMAN, D. A., BLOOM, E. C. & KALSER, M. H.: Neomycin-induced steatorrhea. *J. A. M. A.* 197: 185, 1966.
- 26 WESTERMAN, G., CORMAN A., STELOS, P. & NODINE, J. H.: Adverse reactions to penicillin. *J. A. M. A.* 198: 173, 1966
- 27 FEKETY, F. R.: Complications of antibiotic therapy. *J. A. M. A.* 203: 210, 1968.
- 28 SCHOLAND, J. F., TENNENBAUM, J. I.: Anaphylaxis to cephalothin. *J. A. M. A.* 206: 130, 1968.
- 29 NOVI, C & ORTOLANI, C.: Reazione allergiche agli antibiotici: considerazione casistiche e ricerche sierologiche. *Min. Med.* 55: 4005, 1964.
- 30 MARTIN, W. J.: Penicilinas nuevas. En: *Clínicas Médicas de Norteamérica*. 1ª edición, Edit. Interamericana S. A., México, 1967.
- 31 HOEPRICH, P. D.: Nuevos antimicrobianos para tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos. En: *Clínicas Médicas de Norteamérica*. 1ª Edición, Edit. Interamericana S. A., México, 1967.
- 32 STEINER, M.: Medicamentos nuevos de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis infantil resistente a los fármacos. En: *Clínicas Médicas de Norteamérica*. 1ª edición, Edit. Interamericana S. A., México, 1967.
- 33 MARTIN, W. J.: Nuevos antimicrobianos de aplicación clínica corriente o probable. En: *Clínicas Médicas de Norteamérica*. 1ª edición, Edit. Interamericana S. A., México, 1964.
- 34 DEMERS, P. & collab.: Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition: a report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society. *Canad. M. A. J.* 99: 349, 1968.
- 35 DAVIS, J. S. & KAUFMAN, R. H.: Tetracycline toxicity. *Am. J. Obst & Gynecol.* 95: 523, 1966. (9 (27): 107, 1966.
- 36 LEW, H. T., & FRENCH, S. W.: Tetracycline nephrotoxicity and nondiuric acute renal failure. *Arch. Int. Med.* 118: 123, 1966.
- 37 CURTIS, J. R., & EASTWOOD, J. B.: Colistin sulphomethate sodium administration in the presence of severe renal failure and during haemodialysis and peritoneal dialysis. *Brit. Med. J.* 1: 484, 1968.
- 38 WEKSLER, M. E., BOURKE, E., SCHREINER, G. E.: Phenylalanine tolerance tests in patients receiving chloramphenicol. *Clin. Pharmacol. Therap.* 9: 647, 1968.
- 39 EINHEBER, A., ROSEN, H., WREN, R. E., & BEAUDRY, N. N.: The role of microbial flora in the hepatotoxicity of chlorotetracycline in vivo: a study with germfree mice. *Biochem. Pharmacol.* 15: 1093, 1966. (9 (35): 15, 1966).
- 40 PARKER, C. W., SHAPIRO, J., KERN, M., & EISEN, H.: Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J. Exp. Med.* 115: 821, 1962.
- 41 FINKE, S. R. & collab.: Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Am. J. Med.* 38: 71, 1965.
- 42 MILLER, F. F.: History of drug sensitivity in atopic persons. *J. Allergy* 40: 1967.
- 43 THIERS, H., et CUFFIA, M.: L'allergie a la pénicilline. *Rev. Prat.* 15: 4357, 1965.
- 44 BROWN, W.: An evaluation of the inci-

- dence of reactions to penicillin. Brit. J. Ven. Dis. 36: 30, 1960.
- 45 LOWELL, F. C.: Allergic reactions to sulfonamide and antibiotic drugs. Ann. Int. Med. 43: 333, 1955.
- 46 DE WECK, A. L.: Etudes sur l'allergie a la penicilline. IV. Les tests cutanés dans l'allergie a la penicilline. Dermatologica 125: 283, 1962.
- 47 PARKER, C. W., & THEEL, J. A.: Skin testing in penicillin allergy. Presented at the Fourty-Fourth Annual Session of the American College of Physicians, Denver, Colorado, April 1-5, 1963. (Abstract). Ann. Int. Med. 58: 763, 1963.
- 48 SWANSON, M. A., CHANMOUGAN, D., & SCHWARTZ, R. S.: Immuno-hemolytic anemia due to antipenicillin antibodies: report of a case. New Eng. J. Med. 274: 178, 1966.
- 49 DAWSON, R. B., & SEGAL, B. L.: Penicillin-induced immunohemolytic anemia. Arch. Int. Med. 118: 575, 1966.
- 50 NESMITH, L. W., & DAVIS, J.: Hemolytic anemia caused by penicillin. J. A. M. A. 203: 27, 1968.
- 51 BIERMAN, C. W. & VAN ARSDEL Jr., P. P.: Penicillin allergy in children: the role of immunological tests in its diagnosis. J. Allergy 43: 267, 1969.
- 52 LEVINE, B. B.: Immunologic mechanism of penicillin allergy. New Eng. J. Med. 275: 1115, 1966.

INDICE DE MATERIAS

	Pág.		Pág.
"A"		"I"	
ACIDIMETRIA (en la úlcera gastro-duodenal)	136	INDISESEABLES, reacciones, por antibióticos y quimioterápicos	184
ACIDO EPSILON-AMINOCAPROICO utilización clínica	16	INTRAURICULAR (comunicación) hemodinámicas de la —,	93
ACTUALIZACION (en Hematología)	53	INTRACEREBRAL (administración de drogas)	153
ALERGIA por antibióticos y quimioterápicos	184	ISOPROTERENOL antagonismo con propranolol	7
ALFA RECEPTORES	5	"L"	
ANTAGONISMO entre drogas simpático miméticas	7	LABORATORIO (métodos) nuevos exámenes	151
ANTIBIOTICOS reacciones indeseables	184	para dosificación de fósforo	168
"B"		LUMBO SACRO (segmento) radiología del —,	115
BETA RECEPTORES	5, 7	"M"	
"C"		MANO (problemas tendinosos) ...	109
CIRUGIA (a corazón abierto)	101	MEDICINA y relación con migración	48
CLINICA (de las urticarias)	124	y salud ocupacional	177
COMUNICACION INTERAURICULAR hemodinámica de la —,	93	y seguro social	69
CORAZON ABIERTO cirugía a—,	101	METHIODAL SODICO (en radiología)	115
"D"		MIGRACION (relación médico social)	48
DINAMICA (de la población)	39	MORTALIDAD (y salud)	33
"E"		"P"	
ECUADOR (fecundidad en el —) ...	24	PARACOCCEIDIOIDOMICOSIS pulmonar	71
ESTRUCTURA (de la población) ...	39	POBLACION (dinámica de la —) ..	39
EVALUACION CLINICO-QUIRURGICA de la úlcera gastro-duodenal	136	PREVENTIVA (Medicina) y salud ocupacional	177
EXAMENES DE LABORATORIO nuevos	151	PROPRANOLOL antagonismo con isoproterenol	7
"F"		PROTEINAS (transporte de tiroxina por —)	130
FACTOR REUMATOIDE y hepatitis reactiva	86	PULMONAR (Paracoccidiodomiasis)	71
FECUNDIDAD (en el Ecuador)	24	"Q"	
FOSFORO INORGANICO, dosificación	168	QUIMIOTERAPICOS reacciones indeseables	184
"H"		"R"	
HEMATOLOGIA (actualización en —)	53	RADICULOGRAFIA de segmento lumbosacro	115
HEMODINAMICA de la com. interauricular	93	RECEPTORES ADRENERGICOS ..	5
HEPATITIS REACTIVA y factor reumatoide	86	REUMATOIDE (factor)	86

	Pág.		Pág.
		"S"	
SALUD		TENDINOSOS (trastornos en ma-	
y medicina preventiva	177	nos	109
y mortalidad	31	TIREOPATIAS (tiroxina en las —).	130
SEGURO SOCIAL (y Medicina)	69	TIROXINA (en las tireopatias)	130
SEMPATICOMMETICAS (amínas)		TRATAMIENTO con ácido épsilon-	
efecto sobre temperatura	153	aminocaproico	16
SOCIAL (relación con la migración).	48		
		"U"	
		ULCERA GASTRO-DUODENAL	
TEMPERATURA CORPORAL		acidimetría en la —	136
modificación por drogas	153	URTICARIAS (estudio clínico)	124

INDICE DE AUTORES

— A —		— N —	
ARCOS, L.	71	NARANJO, P.	24, 184
ARCOS, R.	93, 101		
— B —		— O —	
BARRERA, H. E.	31	ONTANEDA, M.	86
BONILLA, O.	101		
— C —		— P —	
CALERO, E.	101	PAREDES, M.	130
CALLE, R.	48	PÉREZ ANDA, R.	101
CAMACHO, L.	177	PROAÑO, H.	124
CAÑIZARES, C.	53		
— D —		— Q —	
DAVALOS, P.	101	QUIJANO, G.	93
DUEÑAS, R.	115		
— E —		— R —	
ENDERICA, R.	39	RAMOS, H.	109
ESCALANTE, L.	168	RODRIGUEZ, F.	71
ESCALERAS, R.	7, 153		
— G —		— T —	
GARCIA, R.	101	TELLO, F.	101
GARCES, G.	130		
GRANJA, L.	136	— V —	
		VAREA TERAN, J.	130
		VILLACIS, E.	93
		— W —	
		WEILBAUER, F.	16



OVULASTATICO

CICLOMIMETICO

NODIOL

NO ALTERA EL RITMO FISIOLÓGICO DE LAS FASES
ESTROGENICA Y PROGESTACIONAL