

# Manual de **FARMACOSOLOGÍA**

Reacciones Indeseables por Drogas



PLUTARCO NARANJO

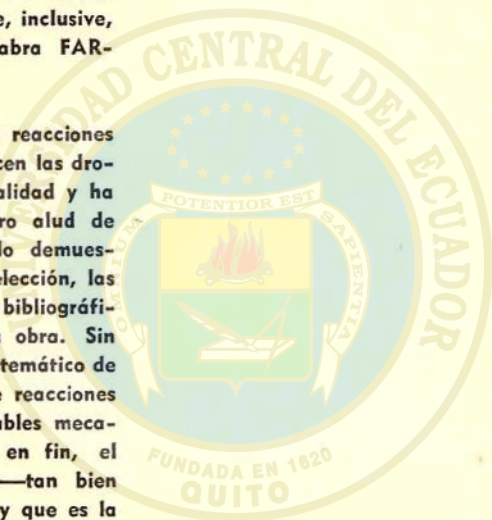
## MANUAL DE FARMACOSOLOGIA

Es, quizá, el primer libro que se publica sobre esta materia. Su autor ha tenido que, inclusive, acuñar la nueva palabra FARMACOSOLOGIA.

El problema de las reacciones indeseables que producen las drogas, es tema de actualidad y ha motivado un verdadero alud de publicaciones, como lo demuestran, a pesar de la selección, las numerosas referencias bibliográficas que contiene esta obra. Sin embargo, el estudio sistemático de los diferentes tipos de reacciones indeseables, sus probables mecanismos y patogenia, en fin, el estudio de síntesis —tan bien logrado en esta obra y que es la contribución original del Prof. Naranjo— es lo nuevo, lo que se ha intentado por primera vez.

Este corto Manual constituirá una invaluable guía para el médico y el estudiante.

EDITORIAL UNIVERSITARIA.





Ed. 7.



Nr. 066

204-752  
Cód. 43922  
515 628

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| BIBLIOTECA CENTRAL<br>QUITO - ECUADOR |            |
| COLECCIONES G. N.                     |            |
| No. 137                               | AÑO 1981   |
| PRECIO                                | DONACIÓN X |



## Sistema Integrado de Bibliotecas Biblioteca digital UCE

Calle Jerónimo Leyton y Gato Sobral – Cda. Universitaria  
+593 2230757 ext: 808 [biblioteca.general@uce.edu.ec](mailto:biblioteca.general@uce.edu.ec)

### BASE LEGAL PARA DIGITALIZACIÓN DE LIBROS CON DERECHOS DE AUTOR

El Sistema Integrado de Bibliotecas de la Universidad Central del Ecuador, digitalizará su acervo bibliográfico siempre y cuando sea para fines educativos y de investigación. No se permite la reproducción y distribución para la comercialización directa e indirecta del mismo.

La digitalización del material bibliográfico se lo realiza de acuerdo al Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación Art. 212 numeral 9, Literal ii “(...) Una biblioteca o archivo podrá, además, realizar los siguientes actos (...) La reproducción electrónica y comunicación pública de obras de su colección para ser consultadas gratuita y simultáneamente hasta por un número razonable de usuarios, sólo en terminales de redes de la respectiva institución o para usuarios de esa institución bajo su control, en condiciones que garanticen que no se puedan hacer copias electrónicas de esas reproducciones” y literal vii “La reproducción, adaptación, traducción, transformación, arreglo, distribución y comunicación de una obra protegida por derechos de autor o una prestación protegida por derechos conexos, en uno o más formatos accesibles para el uso exclusivo de personas con discapacidad”.

Este material se considera un producto intelectual a favor de su autor; por tanto, la titularidad de sus derechos se encuentra protegida por el Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación. La violación a dichos derechos constituye un delito que será responsabilidad del usuario.

Este libro está disponible físicamente en:

|                                |  |             |         |  |
|--------------------------------|--|-------------|---------|--|
| BIBLIOTECA                     |  |             | PISO    |  |
|                                |  |             | ESTANTE |  |
|                                |  |             | BANDEJA |  |
| CONVENIO<br>INTERINSTITUCIONAL |  | UNIVERSIDAD |         |  |



# Manual de Farmacosología







615.788  
Nº 18  
9.11

Nº ALTA 3111721  
30223653 puy

# MANUAL DE FARMACOSOLOGIA

(REACCIONES INDESEABLES POR DROGAS)



10-41493

QUITO

EDITORIAL UNIVERSITARIA  
1965

ECUADOR

Queda hecho el depósito que  
determina la Ley.

Se autorizan reproducciones  
parciales, con la respectiva  
cita bibliográfica.



**AGRADECIMIENTOS:** A LA DRA. ENRIQUETA DE NARANJO, POR SU  
CUIDADOSA REVISION DE LOS ORIGINALES Y  
PRUEBAS DE IMPRENTA.

AL DR. RUPERTO ESCALERAS, POR SU PA-  
CIENTE ELABORACION DEL INDICE ALFABE-  
TICO.



## PROLOGO:

### La Farmacosología

La **Farmacología**, tratado o estudio de los fármacos, tiene una acepción amplísima. Comprende desde la **farmacognosia**, que trata sobre las fuentes de origen de las drogas y sus características físicas, hasta la **farmacoterapéutica** que estudia el empleo de las drogas para el tratamiento de los enfermos y las enfermedades.

La **toxicología** o **farmacotoxicología**, es la parte de la Farmacología que estudia los efectos nocivos provocados por altas dosis de medicamentos o por venenos.

Los efectos tóxicos son indeseables y deben evitarse. Lo ideal sería disponer de drogas atóxicas. Ahora bien, los efectos tóxicos no son los únicos efectos indeseables producidos por las drogas. Los hay también de otra índole. Más aún, lo **indeseable** de las drogas no se restringe a sólo "efectos" de éstas. El efecto es lo que sigue a una causa. En el caso de la droga, es la consecuencia directa de la "acción" de la misma. El efecto es un tipo de "**reacción**" del organismo o de respuesta a la ac-



ción directa de la droga. Pero el organismo puede reaccionar también, de modo adicional, independientemente de la acción farmacodinámica de la droga. Es decir, que hay reacciones que no constituyen efecto directo del medicamento. Por ejemplo, el **ácido acetilsalicílico** (Aspirina) puede desarrollar su acción farmacodinámica, cuyo efecto será la analgesia; pero independientemente de esta acción y este efecto, el organismo puede reaccionar alérgicamente ante la presencia de la droga, produciéndose eritema cutáneo, urticaria, etc. Por consiguiente, el concepto más amplio y general sería el de: **reacciones indeseables provocadas por las drogas.**

No existe una palabra que signifique el estudio de tales reacciones. En la semántica farmacológica, para formar palabras compuestas se prefiere el uso del prefijo **farmaco** (de: *Φαρμακον*). En griego, lo deseable se expresa con la palabra **epizimetós** (*Επιθυμητός*) y para significar lo indeseable habría que anteponer el prefijo negativo o la palabra *ουκ*, que significa "lo contrario", con lo cual resultaría un neologismo largo, difícil de pronunciar y poco eufónico.

Se habla, en la actualidad, de **enfermedades iatrogénicas** (de: *Ιατρός* = médico) para denominar los procesos morbosos inducidos por la acción del médico, ya sea por la prescripción impropia de medicamentos o por el empleo prolongado de éstos lo que puede ocasionar profundas e irreversibles alteraciones o ya, simplemente, por la perjudicial influencia psicológica que puede ejercer, imprudentemente, el médico sobre el paciente. Si los graves trastornos, calificables como una "enferme-



dad", son ocasionados por drogas, su estudio podría llamarse **farmaconosología** (de: *Νοσημα* = enfermedad). Pero en este caso, se limitaría el problema sólo a un aspecto: el de las alteraciones graves y duraderas; en tanto que no quedarían incluídas las alteraciones leves y transitorias que son las más comunes y frecuentes. Por otra parte, sería muy forzado incluir las reacciones alérgicas o las idiosincrasias congénitas dentro de la categoría de iatrogenopatías.

Por todas estas razones hemos preferido utilizar la palabra **farmacós** (*Φαρμακός*), que no solamente significa "envenenador", sino que también tiene las acepciones de "detestable", "indeseable" y de "sacrificado en expiación". De donde, **farmacosología**, sería el estudio de las reacciones indeseables provocadas directa o indirectamente por las drogas.

Mac Donald y MacKay [1] han encontrado, que las reacciones indeseables que se habían producido en un hospital, podían clasificarse en:

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| Efectos de tipo tóxico.....                 | 25% |
| Efectos colaterales.....                    | 26% |
| Reacciones consideradas como alérgicas..... | 40% |
| Otras reacciones.....                       | 9%  |

La frecuencia relativa de cada tipo de reacción indeseable, varía según la frecuencia del uso de determinadas drogas lo que, a su vez, depende del tipo de enfermedades que atiende un determinado hospital. En el que hicieron sus observaciones los mencionados autores, el orden de frecuencia de las drogas causantes de dichas reacciones, fue:



PENICILINA  
 WARFARINA  
 CLORPROMAZINA (Largactil)  
 FENOBARBITAL (Luminal)

IMIPRAMINA (Tofranil)  
 SECOBARBITAL (Seconal)  
 DIGITAL  
 SULFISOXAZOL (Gantrisin)

Combinando los datos estadísticos de varios autores [1-4], se encuentra que los grupos de drogas que producen más frecuentemente y más intensas o graves reacciones indeseables son:

|                                    |     |                                    |    |
|------------------------------------|-----|------------------------------------|----|
| Antibióticos . . . . .             | 25% | Diuréticos . . . . .               | 4% |
| Tranquilizantes . . . . .          | 20% | Hormonas . . . . .                 | 4% |
| Hipnóticos . . . . .               | 12% | Antihistamínicos . . . . .         | 4% |
| Analgésicos y narcóticos . . . . . | 4%  | Medios de diagnóstico . . . . .    | 3% |
| Anticoagulantes . . . . .          | 4%  | Drogas antihipertensivas . . . . . | 3% |
| Drogas cardíacas . . . . .         | 4%  | Drogas hipoglicemiantes . . . . .  | 2% |
| Psicoestimulantes . . . . .        | 4%  | Otras drogas . . . . .             | 3% |

Las hormonas, particularmente los corticosteroides, los anticoagulantes y otras drogas nuevas tienden a producir, una frecuencia cada vez más alta de reacciones indeseables, lo cual no es sino una manifestación del aumento de su empleo terapéutico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] MacDONALD, M.G., y MacKAY, B.R.: Adverse drug reactions. J.A.M.A. **190**: 1071, 1964.
- [2] Food and Drug Administration Tabulation of Reports to Adverse Reaction Program, July 1, 1961-June 30, 1962, mimeographed report to participating hospitals, Aug. 31, 1962.
- [3] BARR, D.P.: Hazards of modern diagnosis and therapy: price we pay. J.A.M.A. **159**: 1452, 1955.
- [4] SCHIMMEL, E.M.: Hazards of hospitalization. Ann. Int. Med. **60**: 100, 1964.

## INDICE GENERAL

|                                                                                       | <b>Págs.</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Prólogo:                                                                              |              |
| LA FARMACOSOLOGIA . . . . .                                                           | V            |
| Indice general . . . . .                                                              | XI           |
| <br>Capítulo I:                                                                       |              |
| INTRODUCCION: <b>La importancia de la Farmacosología</b> . . . . .                    | 1            |
| <br>Capítulo II:                                                                      |              |
| LAS REACCIONES INDESEABLES: <b>Clasificación</b> . . . . .                            | 6            |
| A. Las reacciones indeseables . . . . .                                               | 6            |
| B. Clasificación de las reacciones indeseables . . . . .                              | 7            |
| <br>Capítulo III:                                                                     |              |
| REACCIONES DE TIPO TOXICO: <b>Generalidades</b> . . . . .                             | 10           |
| I. Reacciones por intoxicación . . . . .                                              | 10           |
| II. Reacciones idiosincráticas:                                                       |              |
| A. Variaciones cuantitativas de la reactividad a drogas:<br>susceptibilidad . . . . . | 11           |
| B. La idiosincrasia . . . . .                                                         | 14           |



## Capítulo IV:

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| REACCIONES DE TIPO TOXICO: <b>Idiosincrasia de origen genético</b> . . . . .                      | 19 |
| I. Reacciones por alteración de la estructura química . . . . .                                   | 20 |
| A. Hemoglobinas atípicas y anemia por drogas . . . . .                                            | 20 |
| B. Pseudocolinesterasa atípica e intoxicación por succinilcolina . . . . .                        | 23 |
| II. Reacciones idiosincráticas por variaciones cuantitativas de enzimas . . . . .                 | 25 |
| A. Deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-FD) y anemia inducida por drogas . . . . . | 26 |
| B. Deficiencia de acetiltransferasa y polineuritis por isoniazida . . . . .                       | 30 |
| C. Deficiencia de catalasa y necrosis por peróxido de hidrógeno . . . . .                         | 34 |
| D. Exceso de sintetasa y porfiria hepática por barbitúricos . . . . .                             | 34 |
| E. Otras alteraciones genéticas . . . . .                                                         | 37 |

## Capítulo V:

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| EFFECTOS COLATERALES: <b>Generalidades</b> . . . . .                 | 44 |
| I. Concepto . . . . .                                                | 44 |
| II. Sistematización del estudio de los efectos colaterales . . . . . | 46 |

## Capítulo VI:

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| EFFECTOS COLATERALES: <b>Alteraciones de la médula ósea y discrasias sanguíneas</b> . . . . . | 50 |
| A. Hiperplasia de la médula ósea . . . . .                                                    | 56 |
| B. Hipoplasia de la médula ósea . . . . .                                                     | 57 |

**Págs.**

Capítulo VII:

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>EFFECTOS COLATERALES: Los antibióticos . . . . .</b>       | <b>67</b> |
| A. Alteraciones del equilibrio microbiológico . . . . .       | 69        |
| B. Reacciones alérgicas o anafilácticas . . . . .             | 76        |
| C. Idiosincrasia . . . . .                                    | 76        |
| D. Propiedades farmacodinámicas de los antibióticos . . . . . | 76        |

Capítulo VIII:

**EFFECTOS COLATERALES: Los corticoesteroides:**

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| A. Generalidades . . . . .                                                       | 82 |
| B. Factores que influyen en la intensidad de los efectos<br>colaterales. . . . . | 84 |
| C. Principales efectos colaterales . . . . .                                     | 88 |
| D. Otros efectos colaterales . . . . .                                           | 93 |
| E. Efectos indeseables en el uso local de los corticoeste-<br>roides . . . . .   | 96 |
| F. Contraindicaciones . . . . .                                                  | 96 |

Capítulo IX:

**EFFECTOS COLATERALES: Drogas tranquilizantes:**

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| A. Generalidades . . . . .                       | 102 |
| B. Los principales efectos colaterales . . . . . | 108 |

Capítulo X:

**EFFECTOS COLATERALES: Los antihistamínicos:**

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| A. Generalidades . . . . .                               | 128 |
| B. Factores que influyen en la intensidad de los efectos |     |



|                                              | <b>Págs.</b> |
|----------------------------------------------|--------------|
| indeseables . . . . .                        | 129          |
| C. Principales efectos indeseables . . . . . | 132          |
| D. Intoxicación y embriotoxicidad . . . . .  | 140          |

#### Capítulo XI:

##### **EFFECTOS COLATERALES: Drogas antirreumáticas, analgésicas y antimaláricas:**

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| A. Generalidades . . . . .                            | 146 |
| B. Los derivados salicílicos . . . . .                | 148 |
| C. Derivados fenilquinolínicos y anilínicos . . . . . | 154 |
| D. Derivados pirazolónicos . . . . .                  | 158 |
| E. Antimaláricos de síntesis . . . . .                | 159 |

#### Capítulo XII:

##### **REACCIONES POR ACOSTUMBRAMIENTO: Hábito y adicción:**

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| A. Definición de adicción . . . . . | 166 |
| B. Acostumbramiento . . . . .       | 168 |
| C. Dependencia . . . . .            | 168 |

#### Capítulo XIII:

##### **REACCIONES POR SENSIBILIZACION: Alergia a drogas:**

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Generalidades . . . . .                                                | 181 |
| II. Frecuencia de las reacciones alérgicas . . . . .                      | 184 |
| III. Las drogas como antígenos . . . . .                                  | 185 |
| IV. Alergia y anafilaxis . . . . .                                        | 189 |
| V. Las reacciones por sensibilización . . . . .                           | 192 |
| A. Reacciones de tipo inmediato . . . . .                                 | 194 |
| B. Reacciones tardías . . . . .                                           | 194 |
| VI. Drogas que más frecuentemente producen reacciones alérgicas . . . . . | 198 |
| VII. Trastornos alergo-símiles por liberación de histamina . . . . .      | 204 |

**Págs.**

Capítulo XIV:

REACCIONES FOTOINDUCIDAS

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Generalidades . . . . .                                         | 221 |
| II. Las reacciones fotoinducidas: farmaco-fotodermatosis . . . . . | 213 |

Capítulo XV:

REACCIONES TERATOGENICAS Y EMBRIOTOXICAS:

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| I. Teratogenicidad . . . . .                             | 220 |
| A. Teratogenicidad en la especie humana . . . . .        | 221 |
| B. Teratogenicidad en animales de laboratorio . . . . .  | 229 |
| II. Toxicidad embriotrópica . . . . .                    | 236 |
| A. Mecanismos de la toxicidad embriotrópica . . . . .    | 236 |
| B. Drogas que producen toxicidad embriotrópica . . . . . | 238 |
| III. Toxicidad neonatal . . . . .                        | 243 |
| IV. Toxicidad selectiva sobre el recién nacido . . . . . | 245 |

Epílogo:

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| PREVENIR ANTES QUE REMEDIAR . . . . . | 258 |
|---------------------------------------|-----|

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Indice alfabético . . . . . | 261 |
|-----------------------------|-----|





## Capítulo I

### INTRODUCCION:

### Importancia de la Farmacosología

El viejo aforismo latino, que al propio tiempo debe constituir la primera promesa del médico, "**primum non nocere**" (lo primero, no hacer daño) cobra hoy más actualidad que en la remota época de su origen.

El empleo de drogas potentes al propio tiempo que ofrece la maravillosa perspectiva de la rápida curación de una dolencia, ofrece también el riesgo de serias reacciones indeseables que, a veces, pueden ocasionar más daño que la enfermedad misma.

El médico está obligado a conocer no sólo las propiedades terapéuticas de una droga, no sólo su posología sino también y quizá, en primer lugar, los peligros que encierra el uso de cada una de ellas. Igual o mayor entusiasmo que en conocer las indicaciones de un medicamento ha de poner en el estudio de sus efectos colaterales y, en general, de las reacciones indeseables que puede producir dicha substancia.

Es cierto que las casas farmacéuticas ponen hoy especial cuidado en el estudio de los posibles efectos indeseables de cada una de las nuevas drogas y que los organismos estatales que autorizan el uso terapéutico de éstas son más exigentes en pruebas de inocuidad. Sin embargo esto no siempre es suficiente. Con ciertas drogas ha sucedido que, por mucho tiempo dieron la impresión de estar libres de



efectos indeseables, hasta que se administró a cientos de miles o millones de pacientes y sólo entonces se descubrió que parte de la población era portadora de una anomalía genética y en ésta la droga era capaz de provocar graves efectos tóxicos.

La mayoría de drogas, actualmente en uso, no han pasado por pruebas apropiadas como para descartar, de hecho, la posibilidad de que, administradas durante el embarazo, no produzcan efectos teratogénicos o embriotóxicos.

En fin, el médico, debe tener siempre no sólo el "ojo clínico" para intuir lo patológico, sino también para distinguir lo indeseable en la acción de las drogas.

Lo que constituiría la **Farmacología** es ya sumamente extenso y se amplía cada día. Para tratar sobre los efectos colaterales de sólo antibióticos, quimioterápicos, anticoagulantes, drogas citostáticas, vitaminas y hormonas, Kuemmerle y colaboradores [1] han necesitado un volumen de 1.286 páginas.

El presente trabajo no intenta, ni lejanamente, ser un "tratado" sobre las reacciones indeseables ocasionadas por las drogas. Modestamente, pretende ofrecer breves y compactos **esquemas** sobre dichas reacciones. Es el esquema que puede revisarse en escasos minutos y refrescar la memoria, antes de prescribir una droga sospechosa y puede ser también el esquema que excite y guíe hacia la consulta del texto o del tratado completo.

En el apretado decurrir del tiempo en la práctica profesional, el médico, apenas puede asimilar brevemente las propiedades más salientes de una droga, sus indicaciones y su posología. Muchas de las publicaciones que llegan a las manos del médico, aunque él no las haya solicitado, son



trabajos destinados a la "promoción" de un medicamento, en los que no siempre se describen los efectos indeseables, cuando no se los oculta.

En el texto, en el informe clínico publicado en revistas científicas serias, pueden encontrarse descripciones y aun detalladas de las reacciones indeseables, pero comúnmente, se describe de cada droga y puede al médico práctico darle la falsa impresión de que todas las drogas de un grupo producen los mismos efectos colaterales o éstos son tan variados que confunden e inclinan al profesional a correr el riesgo de "ver con los propios ojos".

Los capítulos que siguen intentan presentar en forma sencilla y comprensible tablas comparativas entre las drogas de varios grupos terapéuticos. En dos aspectos se ha puesto un poco más de énfasis por constituir problemas relativamente nuevos. El uno, el de la **farmacogenética**, término acuñado por Vogel [2] y que trata sobre las diferencias de efecto de ciertas drogas, por diferencias genéticas entre los individuos. Desde el punto de vista de los efectos indeseables de drogas, la **farmacogenética** interesa extraordinariamente, en cuanto se refiere a efectos de naturaleza tóxica que producen algunas drogas en pacientes con ciertas anomalías genéticas, anomalías descubiertas precisamente, gracias al uso de las drogas. Son pacientes genéticamente susceptibles a determinados agentes químicos. El otro, es el relacionado con los efectos **teratogénicos** y **embriotóxicos** de algunas drogas.

Probablemente no existe una sola droga que no produzca alguna reacción indeseable. Los esquemas que se presentan a continuación son, en este sentido, incompletos. No incorporan la totalidad de drogas en uso terapéutico.

El objetivo más amplio de este trabajo, es presentar el problema de las reacciones indeseables, en conjunto, en



visión global, tratando luego de sistematizar su estudio. Se analiza brevemente la naturaleza y características de los principales tipos de reacciones indeseables y casi sólo como ejemplos, se enumeran las drogas que más comúnmente producen tales reacciones.

\* \* \*

Los fenómenos indeseables que pueden aparecer durante la administración de drogas, no siempre son causados por la droga en sí. Antes de calificar como "reacción por la droga", como llaman la atención Kautz y colaboradores [3], es preciso analizar si los síntomas adversos no se deben:

- 1) a la propia enfermedad, su naturaleza, sus complicaciones, etc.;
- 2) a los diferentes procedimientos terapéuticos a los que se ha sometido al paciente: intubaciones, punciones, hidratación, dieta, etc.;
- 3) al carácter y personalidad del paciente.

Es indispensable un análisis cuidadoso de todos estos factores antes de llegar a conclusiones definitivas.

En relación con el último aspecto, Pogge y Coats [4], han encontrado que los placebos, en la misma forma que pueden producir efectos terapéuticos: analgesia, sedación, etc. hasta en un 30% de pacientes, pueden también provocar "efectos colaterales", aún en individuos no enfermos a quienes se administran "dosis altas" (varias tabletas) de un placebo.

Asimismo en la evaluación de datos de exámenes de laboratorio [5,6], por ejemplo de pruebas funcionales hepáticas [7], hay que considerar los otros factores que pueden

alterar tales resultados, sin que la droga sea la causante de ello, ya que de lo contrario, puede falsamente atribuirse a la droga propiedades hepatóxicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] KUEMMERLE, H.P., SENN, A., RENTCHNICK, P., und GOOSENS, N.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.
- [2] VOGEL, F.: Moderne probleme der Humangenetik. *Ergebn. inn. med. u. Kinderh. (n.s.)*, **12**: 52, 1959.
- [3] KAUTZ, H.D., GWINN, R.P., and BERRYMAN, G.H.: Suspected adverse effects of drugs. *J.A.M.A.* **189**: 269, 1964.
- [4] POGGE, R.C., and COATS, E.A.: Placebo as source of side effects in normal people: influence of gradually increasing doses, *Nebraska Med. J.* **47**: 337, 1962.
- [5] CAFFREY, E.M., Jr., ROSENBLUM, M.P., and KLETT, C.J.: Side effects and laboratory findings in study of antidepressant drugs. *Dis. Nerv. Syst.* **23**: 444, 1962.
- [6] FISCH, R.O., et al.: Methemoglobinemia in Hospital Nursery-Search for causative factors: *J.A.M.A.* **185**: 760, 1963.
- [7] GOLDNER, J.C., and KULESH, M.H.: Review of tests of liver function. *Nebraska Med. J.* **48**: 447, 1963.



## Capítulo II

### LAS REACCIONES INDESEABLES:

#### Clasificación

Los grandes progresos de la Química moderna, tanto en lo que se refiere a la síntesis de compuestos orgánicos como a los procesos fermentativos para obtener agentes antimicrobianos, permiten al médico de hoy disponer de poderosos agentes terapéuticos. Las dosis

de los nuevos medicamentos se indican, salvo excepción, en miligramos y aun en microgramos. Esto mismo, de por sí, obliga al médico a un manejo cuidadoso y, cada vez, más preciso de dichas sustancias químicas.

#### A. Reacciones indeseables

Las drogas pueden provocar diferentes tipos de reacciones indeseables o adversas [1,2]. Ciertas reacciones pueden ser, en sentido estadístico, fácilmente previsibles en tanto que otras pueden ser difícilmente previsibles o, como llaman algunos autores, "inesperadas" [3]. Pero previsibles o inesperadas, lo que tienen de común es que son indeseables por inconvenientes, por peligrosas, por nocivas.

Algunas de estas reacciones son de carácter tóxico y dependen más de la droga en sí y de su dosis que del paciente mismo, en cambio otras, dependen más bien del paciente en sí, como las reacciones alérgicas, muchas de las cuales son inesperadas. Pero no toda reacción inespe-



rada es de naturaleza alérgica. Se ha abusado frecuentemente del calificativo de "alérgicas", utilizado para denominar la mayoría de las reacciones inesperadas.

Muchas veces, ante la imposibilidad momentánea de encontrar otra explicación de una reacción inesperada, se ha recurrido al fácil, aunque arbitrario procedimiento, de calificarla como alérgica [4]. Algunas de tales reacciones comienzan a ser desglosadas de la alergia para pasar a la categoría de reacciones idiosincráticas, tóxicas **sensu stricto**, por liberación de histamina, etc.

### **B. Clasificación de las reacciones indeseables**

No existe una clasificación ya establecida de las reacciones indeseables. Teniendo en cuenta su naturaleza, su mecanismo de producción, podrían dichas reacciones agruparse en las siguientes categorías:

#### **I GRUPO:**

##### **Reacciones de tipo tóxico**

1. Reacciones por intoxicación
2. Reacciones idiosincráticas

#### **II GRUPO:**

##### **Efectos colaterales o secundarios**

1. Un mismo efecto producido por distintas drogas
2. Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico

#### **III GRUPO:**

##### **Reacciones por acostumbamiento**

1. Hábito (dependencia psíquica)
2. Adicción (dependencia física)

#### **IV GRUPO:**

##### **Reacciones por sensibilización**

1. Reacciones alérgicas:
  - a) Reacciones de tipo inmediato
  - b) Reacciones de tipo tardío
2. Reacciones anafilácticas.



3. Trastornos alergo-símiles por liberación de histamina

#### V GRUPO:

##### **Reacciones foto-inducidas**

1. Fenómenos fototóxicos
2. Fotosensibilización

#### VI GRUPO:

##### **Reacciones teratogénicas y embriotóxicas**

1. Efectos teratogénicos
2. Toxicidad embriotrópica
3. Toxicidad neonatal
4. Toxicidad selectiva en el recién nacido.

En el primer grupo de reacciones se engloban todas aquellas dependientes, por una parte, de la acción de altas dosis de una droga y, por otra, de variaciones cuantitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. Esta variabilidad puede deberse a muchas causas [5,6]. Unas son adquiridas, y, por consiguiente pueden ser ocasionales y temporales, como la insuficiencia hepática que impide momentáneamente el metabolizar una droga, en cuyo caso, con dosis terapéuticas pueden producirse reacciones tóxicas; otras, son de carácter permanente por alteraciones congénitas, por carácter racial, o por la presencia de genes atípicos.

El segundo grupo, muy rico en reacciones, abarca a aquellas dependientes de las propiedades farmacodinámicas de las drogas, y que, en veces, no están directamente relacionadas con sus propiedades terapéuticas.

El tercer grupo de reacciones, depende del acostumbramiento y el desarrollo de **dependencia**, sea de carácter psíquico o de carácter físico.

El cuarto grupo, está constituido por los trastornos dependientes de variaciones cualitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. En esencia, es el tipo de reacción inesperada. Está condicionada a la sensibilización

previa. Es la reacción violenta y a veces fatal, que desconcierta al médico, como en el caso de una inyección de penicilina que ocasiona shock y muerte. Es cierto, desde luego, que una vez que se produjo la primera reacción alérgica, las subsiguientes son previsibles y deben evitarse.

En las reacciones por sensibilización se agrupan las de naturaleza alérgica y las anafilácticas y, por extensión, se han colocado también las reacciones producidas por simple liberación de histamina, sin que medie un proceso anti-génico.

En el quinto grupo, por sus características singulares, se han colocado en grupo aparte a las reacciones fotoinducidas. Tienen de común el que la luz, directa o indirectamente condiciona la producción de la reacción indeseable. Por su naturaleza, en cambio, unas son alérgicas y otras de tipo tóxico.

Finalmente, el sexto grupo incluye drogas que al administrar a la madre embarazada o al recién nacido, pueden provocar una variedad de reacciones indeseables —y en extremo— como las alteraciones teratogénicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] ALEXANDER, H.L.: Reactions with drug therapy, Philadelphia, W. B. Saunders Company, p. 3, 1955.
- [2] FRIEND, D.G.: Adverse reactions to drugs. Clin. Pharmacol. & Therap. 5: 257, 1964.
- [3] WAYNE, E.J.: Problems of toxicity in clinical medicine. En: The evaluation of drug toxicity. Churchill Ltd., London, pp. 1-11, 1958.
- [4] NARANJO, P.: Tolerancia e idiosincrasia y alergia a drogas. Alergia 3: 3, 1955.
- [5] GOODMAN, L.S., and GILMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. The MacMillan Company, New York, 1830 pp., 1955.
- [6] KRANTZ, Jr., M.C., and CARR, C.J.: Pharmacologic principles of medical practice. Williams & Wilkins, 5th edition, Baltimore, pp. 1.498, 1961.



## Capítulo III

### REACCIONES DE TIPO TOXICO:

#### Generalidades

Buen número de reacciones indeseables se encuentran dentro de la categoría de reacciones de tipo tóxico, unas, dependientes de la excesiva dosis, por encima de la dosis terapéutica y otras, que aparecen con dosis terapéuticas y aún subterapéuticas y que dependen de

la propia naturaleza biológica del paciente: las reacciones idiosincráticas.

#### I. REACCIONES POR INTOXICACION

Son aquellas provocadas por dosis relativamente grandes de una droga y consisten en cambios bioquímicos o tisulares que interfieren el normal funcionamiento de un tejido, órgano o sistema o del organismo en su conjunto.

Cualquier droga puede causar fenómenos tóxicos si se administra la dosis apropiada para producirlos. No existen drogas **atóxicas**. Las hay poco o muy tóxicas. Por ejemplo, la **morfina** es mucho más tóxica que la **atropina**, pues mientras la primera es mortal a una dosis apenas 15 veces mayor que la dosis terapéutica, la segunda lo es recién a una dosis 100 veces mayor.

La intoxicación puede ser aguda o crónica. La primera depende de la administración de una dosis alta de la droga.



Los efectos son violentos y puede producirse la muerte. La intoxicación crónica depende de la administración, de pequeñas pero frecuentes dosis de una sustancia y los trastornos pueden ser de leve intensidad, pero de tipo progresivo. Algunas de las intoxicaciones crónicas entran en la categoría de enfermedades profesionales.

Las reacciones por intoxicación deben considerarse, por consiguiente, como fenómenos naturales y previsibles, pero producidas ya por dosis varias veces más altas que las terapéuticas o por administración crónica de pequeñas dosis. Sin embargo, las reacciones de tipo tóxico pueden ser producidas también y en forma aguda por dosis terapéuticas, cayendo así dentro de la categoría de las reacciones inesperadas e indeseables. Esto se debería a una excesiva susceptibilidad de ciertos individuos. Por esta razón, algunos autores distinguen la **intoxicación verdadera** o en sentido estricto, la provocada por dosis superiores a las terapéuticas, de las otras reacciones de tipo tóxico, como las **idiosincráticas**, producidas por dosis terapéuticas o subterapéuticas.

## II. REACCIONES IDIOSINCRATICAS

### A. Variaciones cuantitativas de la reactividad a drogas: susceptibilidad

La capacidad del organismo para reaccionar ante una droga varía cuantitativamente entre los distintos individuos y puede variar también cualitativamente.

Si a un grupo preseleccionado de individuos, cuya reactividad a las drogas sea aproximadamente igual, se le administran dosis progresivas de un determinado agente químico, se producirán respuestas de intensidad progresiva que pueden calificarse como efectos: subterapéuticos, terapéuticos, tóxicos y letal [1] (Fig. 1 y 2).



Los efectos útiles y dirigidos a corregir un estado patológico pueden producirse con dosis que varían entre dos límites: máximo y mínimo, entre los cuales se encuentra la llamada **dosis terapéutica media**, la cual tiene un sentido estadístico y no el de una medida absoluta. La distancia entre esta dosis y la tóxica media, es lo que se denomina el **margen de seguridad** (Fig. 2) y el cuociente entre la dosis letal y una dosis efectiva para producir un determinado efecto farmacodinámico, es el llamado **índice terapéutico**.

Si se administra la dosis terapéutica media a un grupo grande de individuos, no seleccionados previamente, se encuentra que el efecto producido por la misma droga y por la misma dosis, proporcionalmente al peso, varía grande-

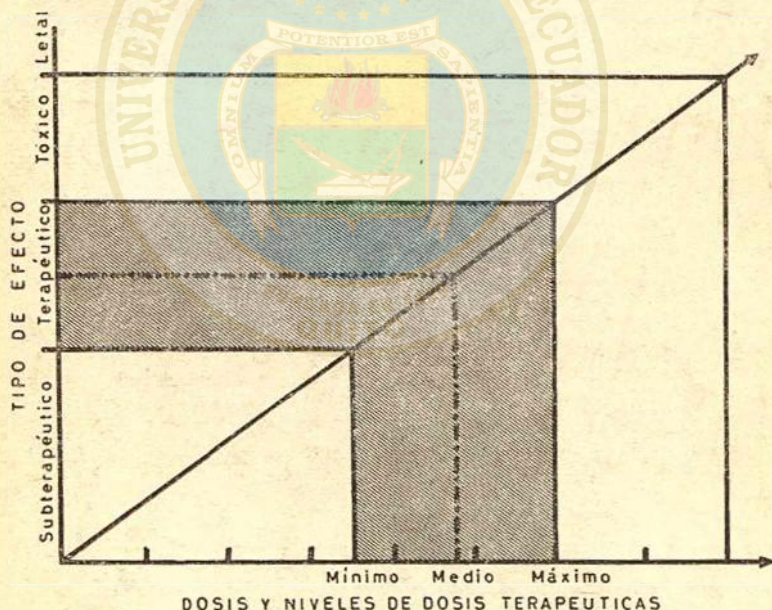


Fig. 1.—Relación dosis-efecto.—A un aumento de dosis corresponde un aumento de la intensidad del efecto y sucesivamente pueden obtenerse efectos subterapéuticos, terapéuticos, tóxicos y letal.

mente (Fig. 3). En la mayoría se producen, efectivamente, los esperados efectos terapéuticos, pero en unos pocos el efecto es mínimo, es subterapéutico, mientras en otro pequeño grupo de individuos se producen ya efectos tóxicos.

Podrían pues distinguirse tres tipos de reactividad individual:

- Normo-reactividad (normalidad)
- Hipo-reactividad (tolerancia)
- Hiper-reactividad (idiosincrasia).

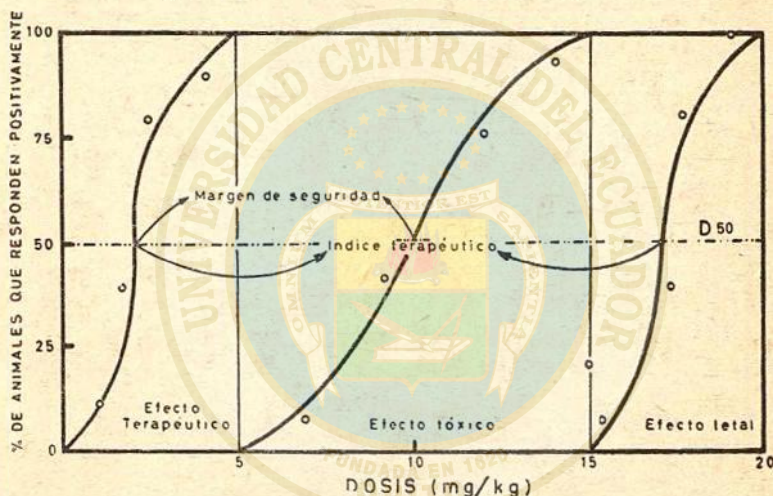


Fig. 2.—Curvas de efecto terapéutico, tóxico y letal.—Experiencias realizadas en cobayos con difenidramina. La primera curva corresponde a protección por 10 minutos contra el "asma histamínica". La segunda curva corresponde a uno de los efectos tóxicos: la completa anorexia durante las 24 horas siguientes a la administración, y la tercera curva al efecto letal. Puede observarse gráficamente las relaciones del margen de seguridad y el índice terapéutico. (Tomado de Naranjo [1])

El hipo-reactivo o tolerante requiere dosis más altas para que se produzcan los efectos terapéuticos, por el contrario los hiper-reactivos requieren, para igual fin, dosis más bajas que la media.



## B. La idiosincrasia

La palabra **idiosincrasia** ha sido empleada con varios y distintos significados. Debería restringirse a la acepción de capacidad cuantitativamente aumentada de la reactividad ante agentes químicos [1].

Hay que diferenciar claramente, por su distinta significación biológica, estas variaciones cuantitativas, debidas a susceptibilidad individual a las drogas, de los fenómenos de **hipersensibilidad**, debidos a sensibilización antigénica.

La **idiosincrasia** o **hiper-reactividad** se debe a muchas causas. Unas son conocidas y fácilmente comprensibles [2],

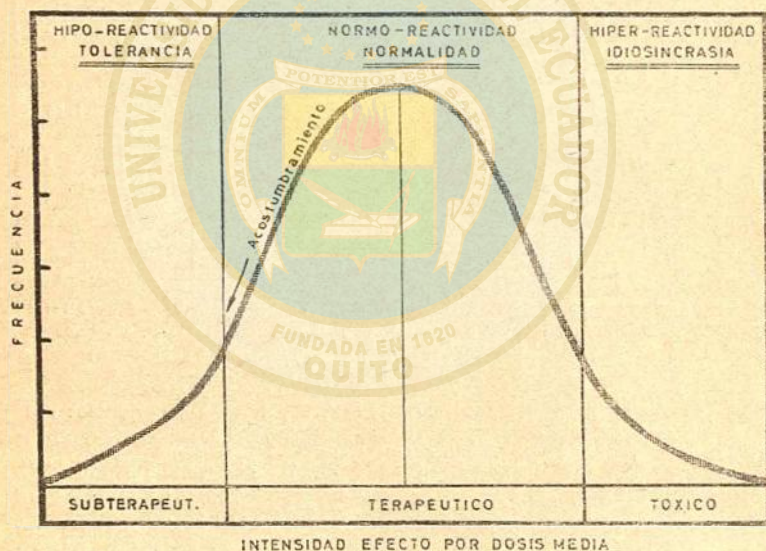


Fig. 3.—Efectos provocados por la dosis terapéutica media.—Curva de frecuencia en la que puede verse la distribución de pacientes hiporeactivos o tolerantes en los que la dosis terapéutica provoca efectos subterapéuticos, los normoreactivos, en los que se provocan los efectos terapéuticos y los hiperreactivos o idiosincráticos, en los que la misma dosis provoca efectos tóxicos. (Tomado de Naranjo [1]).



en tanto que otras escapan aún a una explicación clara y convincente. El estado idiosincrático puede ser adquirido y de carácter ocasional o de naturaleza genética y de carácter permanente.

1) **Reacciones idiosincráticas adquiridas.**—Bajo este título intentaríamos mencionar a aquellas reacciones indeseables no imputables directamente a la droga sino más bien a condiciones circunstanciales del paciente.

Los efectos de una droga dependen no sólo de la dosis en sí, sino en relación a varios factores biológicos e individuales. Entre éstos tienen gran importancia dos: eliminación y metabolismo de la droga.

Una dosis terapéutica que en el mismo paciente no había provocado ninguna reacción tóxica o indeseable, en caso de disminución de la eliminación renal, ya sea por alteración o lesión del propio riñón o ya por disminución del volumen-minuto circulatorio del riñón, puede provocar tales reacciones. No es preciso que la función renal esté profundamente alterada. Aun con trastornos poco evidentes que produzcan escasa o ninguna sintomatología, puede ya disminuir selectivamente la eliminación de ciertas drogas y aparecer reacciones "inesperadas".

En cuanto al metabolismo, es sabido que los pacientes con alteraciones hepáticas toleran muy mal muchas drogas [3]. El hígado es el principal órgano que transforma químicamente las drogas, ya sea por acetilación o metilación, por conjugación, oxidación, etc. Algunas drogas, al sufrir esta transformación química pierden actividad farmacodinámica y disminuye también su toxicidad. Es explicable entonces, que individuos con alteraciones hepáticas que interfieran el metabolismo de ciertas drogas, por más que dichas alteraciones aún no hubieran dado manifestaciones clínicas, se comporten como hiper-reactivos. Se trata en



este caso de una idiosincrasia temporal o circunstancial. Cosa parecida sucede en pacientes en los que por una razón cualquiera está aumentada la absorción de un medicamento.

La reactividad a las drogas varía de acuerdo a factores que modifican la velocidad de absorción o de eliminación o de metabolización de las mismas. También varía, para algunas de ellas, en relación a la raza, la edad y el sexo [2-5].

Desde hace mucho tiempo se conocen diferencias de susceptibilidad a las drogas en relación al sexo [5]. Hanzlik [6] demostró hace más de 50 años una diferente susceptibilidad a los **salicilatos** entre el sexo masculino y fe-

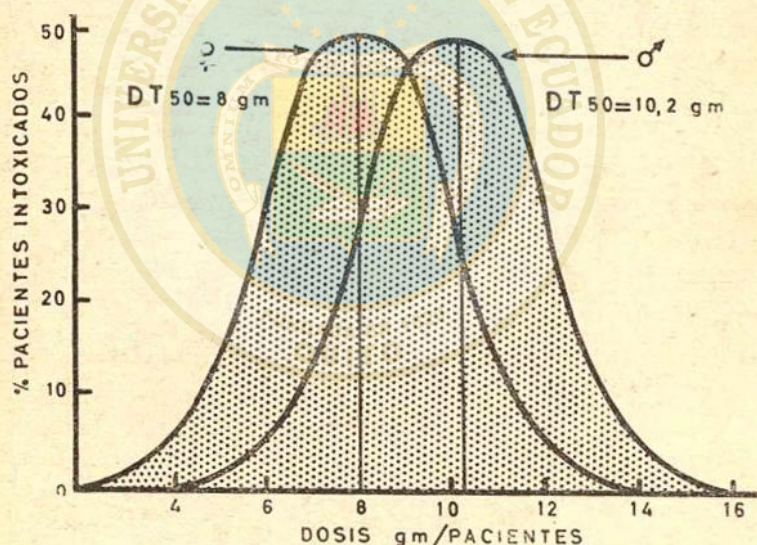


Fig. 4.—**Diferencia de toxicidad del salicilato de sodio en hombres y mujeres.**—Curvas de frecuencia de pacientes que presentaron síntomas tóxicos. Puede observarse que en las mujeres la dosis tóxica media fue, aproximadamente, 25% menos que en los hombres. (Datos tomados de Hanzlik [5]).

menino. Como puede verse en la Fig. 4, elaborada con los datos del mencionado autor y correspondiente a 489 pacientes, la dosis tóxica media en la mujer es, aproximadamente, un 25% menor que en el hombre y, con dosis tan bajas como 4 gm., pueden observarse fenómenos tóxicos agudos, en el 6% de las mujeres. En la Tabla I, tomada de Hurst [5], se enumeran algunas drogas con las cuales se ha observado, experimentalmente, diferencias en toxicidad, ligadas al sexo.

**Tabla I**  
TOXICIDAD SELECTIVA DE VARIAS DROGAS  
EN RELACION AL SEXO [1]

| Substancia                        | Especie | SEXO SUSCEPTIBLE |          |
|-----------------------------------|---------|------------------|----------|
|                                   |         | Masculino        | Femenino |
| ADRENALINA . . . . .              | Rata    | +                |          |
| ACIDO FOLICO . . . . .            | Ratón   |                  | +        |
| ALCALOIDES CORNEZUELO . . . . .   | Rata    | +                |          |
| ALCOHOL . . . . .                 | Ratón   | +                |          |
| ALOXAN . . . . .                  | Rata    |                  | +        |
| AMINOPIRINA (Piramidón) . . . . . | Humana  | (sobre 40 años)  | +        |
|                                   | Ratón*  | +                |          |
| BARBITURICOS . . . . .            | Rata*   |                  | +        |
| (Algunos) . . . . .               | Cobayo  | +                |          |
| CLOROFORMO . . . . .              | Ratón*  | +                |          |
| DIGITOXINA . . . . .              | Perro*  | +                |          |
| DINITROFENOL . . . . .            | Gato    |                  | +        |
| ERGOSTEROL . . . . .              | Ratón   | +                |          |
| ESTRICNINA . . . . .              | Rata    |                  | +        |
| NICOTINA . . . . .                | Ratón   | +                |          |
| NEOARSFENAMINA . . . . .          | Rata    |                  | +        |
| (Neosalvarsán) . . . . .          | Ratón   |                  | +        |
| OUABAINA . . . . .                | Rata    | +                |          |
| PENICILAMINA . . . . .            | Ratón   |                  | +        |
| PICROTOXINA . . . . .             | Rata*   |                  | +        |
| PLOMO . . . . .                   | Rata    | +                |          |
| POTASIO . . . . .                 | Rata    | +                |          |
| SULFANILAMIDA . . . . .           | Rata    |                  | +        |
| TETRACLORURO DE CARBONO . . . . . | Rata    | +                |          |

\* Se ha demostrado que la diferencia en toxicidad depende de las hormonas sexuales.

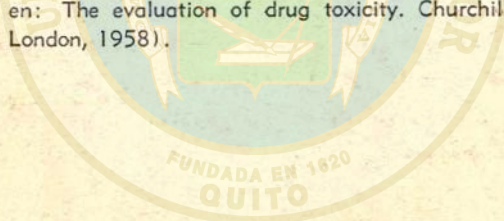
[1] Basada en la Tabla de Hurst [5].



- 2) **Reacciones idiosincráticas congénitas.**—Las reacciones idiosincráticas congénitas, debidas a mutaciones o "anomalías" genéticas, por su importancia y novedad, se ha preferido estudiarlas en capítulo independiente. Constituye pues, la materia del capítulo IV.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] VOGEL, F.: Moderne probleme der Humangenetik. *Ergebn. inn. med. u. Kinderh. (n.s.)* **12**: 52, 1959.
- [2] EVANS, D.A.: Pharmacogenetics, *Am. J. Med.* **34**: 639, 1963.
- [3] RUMLER, W.: Pharmakogenetik und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, *Med. Klin.* **59**: 1170, 1964.
- [4] YI-YUNG HSIA, D.: Genetic erros of metabolism and environmental interaction: a synthesis. *Ann. N.Y. Acad. Scien.* **91**: 674, 1961.
- [5] HURST, E.W.: Sexual differences in the toxicity and therapeutic action of chemical substances. En: *The evaluation of drug toxicity*, by A. Walpole & A. Spinks, Churchill Ltd., London, 1958.
- [6] HANZLIK, P.J., *J.A.M.A.* **60**: 957, 1913 (citado por Wayne, E.J., en: *The evaluation of drug toxicity*. Churchill Ltd., pp. 1-11, London, 1958).



## Capítulo IV

### REACCIONES DE TIPO TOXICO:

#### Idiosincrasia de Origen Genético

Estamos quizá en los albores de una nueva era: la **Farmacogenética** [1-3] la cual, en términos bioquímicos va a explicar, entre otros difíciles problemas, algunos relacionados con la idiosincrasia.

Las diferencias en susceptibilidad, ligadas al sexo, son seguramente, de origen genético. Tales diferencias pueden estar relacionadas con las diferencias metabólicas entre hombre y mujer, debidas a las hormonas sexuales.

Pero la farmacogenética trata no precisamente de las variaciones de reactividad a drogas, ligadas al sexo, cuanto de las dependientes de "anomalías genéticas".

Ciertas drogas son capaces de provocar efectos de carácter tóxico en individuos portadores de alguna anomalía genética. Muchos de éstos son aparentemente normales. La anomalía genética no determina alteraciones morfológicas, especialmente macroscópicas. Puede ocasionar solamente una alteración bioquímica, dando lo que algunos autores llaman un "error metabólico" [4]. La anomalía genética se manifiesta cuando estos individuos entran en contacto con determinadas drogas, produciéndose anemia, polineuritis, etc.



Este hecho pone de manifiesto que existen, seguramente, muchas mutantes, muchos genes "atípicos", especialmente recesivos, que determinan numerosas variedades de "anomalías" bioquímicas, como la presencia de un aminoácido o un radical químico dentro de una molécula, en el sitio que debía "normalmente" estar otro aminoácido u otro radical. Es probable que conforme se vayan introduciendo en la terapéutica humana nuevas sustancias, nuevas moléculas, de estructura química antes no conocida, se pongan en evidencia nuevas anomalías genéticas.

En la Tabla II, basada en los datos de Clarke [5] y otros autores [6-11] se clasifican algunas de las reacciones idiosincráticas de acuerdo al tipo de alteración genética.

#### **I. REACCIONES IDIOSINCRATICAS POR ALTERACION DE LA ESTRUCTURA QUIMICA DE CIERTOS COMPUESTOS ORGANICOS**

La síntesis de las macromoléculas que constituyen el organismo requiere de la actividad de varias enzimas, las cuales deben intervenir en una secuencia determinada, catalizando específicamente una reacción química. A su vez, la presencia de estas enzimas está determinada genéticamente.

Por una anomalía cromosómica puede no sintetizarse una enzima o en la secuencia de acción de las enzimas puede intervenir una por otra dando como resultado final el que la sustancia en formación, por ejemplo hemoglobina, tenga una estructura química distinta de la normal.

##### **A. Hemoglobinas atípicas y anemia inducida por drogas.**

1) **Hemoglobina Zurich.**—Hitzig y colaboradores [12,13] descubrieron que la administración de sulfonamidas producía, en varios miembros de una misma familia, anemia hemolítica grave, en tanto que en los otros miembros, no



**Tabla II****REACCIONES IDIOSINCRATICAS DE ORIGEN GENETICO Y DROGAS QUE LAS PRODUCEN**

1. **Por alteraciones de la estructura química:**
  - a) **Hemoglobina de distinta estructura química**  
Anemia grave (sulfonamidas)
  - b) **Pseudocolinesterasa atípica**  
Fenómenos tóxicos por falta de inactivación metabólica (succinilcolina y otros ésteres de la colina).
2. **Por deficiencia enzimática:**
  - a) **Por deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-FD)**  
Anemia hemolítica (varias drogas; ver Tabla III)
  - b) **Por deficiencia de una acetil-transferasa**  
(a partir de la coenzima A)  
Polineuritis (isoniazida)
  - c) **Por deficiencia de la catalasa, en varios tejidos**  
Necrosis (peróxido de hidrógeno)
3. **Por superproducción enzimática:**
  - a) **Por exceso de sintetasa del ácido delta-aminolevulínico**  
Porfiria hepática (pentobarbital y otros barbitúricos).



**UNIVERSIDAD CENTRAL**  
**CONTROL DE BIENES**



**3111724**



provocó ningún trastorno. La investigación electroforética ha demostrado que en estos individuos hay dos tipos de hemoglobinas: la una, de tipo normal, a la que se ha llamado hemoglobina A, y que contiene dos cadenas alfa y dos beta de polipéptidos (alfa 2 beta 2) y la otra, a la que se le llamó hemoglobina Zurich, que difiere de la primera, en que en las dos cadenas polipeptídicas beta tienen **argi-**  
**nina**, en vez de **histidina** [14,15].

La presencia de hemoglobina Zurich no ofrece, por sí sola, gran peligro, aunque puede haber anemia e ictericia moderadas, pues el eritrocito es menos resistente [14]. En cambio si el paciente recibe **sulfamidas** o drogas emparentadas con las sulfas, se produce una gran anemia, debido a la labilidad de los hematíes frente a estas sustancias. Frick y colaboradores [14], encontraron, además, que estos hematíes **in-vitro** se lisan rápidamente, en presencia de **primaquina**.

La anomalía es de carácter genético. Seguramente se trata de una mutación que determina un cambio en la actividad enzimática que, en último término, coloca arginina donde debía ir histidina [15].

El nuevo gene es co-dominante, no ligado al sexo, es decir, que aparece por igual en hombres y mujeres. Hay pacientes homocigóticos y heterocigóticos. En estos últimos se encuentra tanto hemoglobina A, como hemoglobina Zurich.

2) **Hemoglobina H.**—Otro tipo de mutación ha dado lugar a la formación de un nuevo tipo anómalo de hemoglobina, el tipo H, que se caracteriza por poseer las cuatro cadenas polipeptídicas beta. Esta hemoglobina se desnaturaliza y precipita con facilidad sobre todo cuando previamente se ha transformado en metahemoglobina y constituye unas inclusiones insolubles intracelulares. El glóbulo rojo que contiene esta hemoglobina, a la edad de 40 a 45 días, es



fácilmente destruido por el bazo. Los individuos que poseen hemoglobina H sufren de anemia, en parte, debido a las características anormales de la hemoglobina y en parte sobre todo, a que el eritrocito es muy susceptible de destrucción ante la presencia de ciertas drogas [16], como las sulfonamidas, en particular el **sulfisoxazol** (Gastrisín), los nitritos, nitratos, etc.

#### B. Pseudocolinesterasa atípica e intoxicación por succinilcolina

Bourne y colaboradores [17] encontraron que, en cerca del 1% de los pacientes, la **succinilcolina** (Suxametonio), a dosis terapéuticas, producía fenómenos tóxicos caracterizados por apnea prolongada, que revelaba que la droga no había sido, en dichos pacientes, inactivada a una velocidad normal. La succinilcolina, es destruida, en la sangre, por la pseudocolinesterasa.

Las investigaciones posteriores [18-25] han puesto en evidencia que en los pacientes en quienes se había producido la reacción tóxica, existía una pseudocolinesterasa atípica, cuya actividad bioquímica es muy inferior a la de la enzima normal.

La anomalía es de carácter genético y se debe a un gene recesivo autosómico (no ligado al sexo, es decir localizado en un cromosoma que no es ni el X ni el Y). En la población se encuentran tres genotipos: homocigóticos, que producen la pseudocolinesterasa normal; homocigóticos que producen la pseudocolinesterasa atípica y heterocigóticos, que producen simultáneamente ambas pseudocolinesterasas.

Determinada la actividad colinesterásica de los sueros sanguíneos de individuos de los tres genotipos se ha encontrado, como puede verse en la Fig. 5, basada en los datos de Kalow y Genest [21] y Lehmann y colaboradores [26], que el valor medio, entre homocigóticos con pseudocolines-



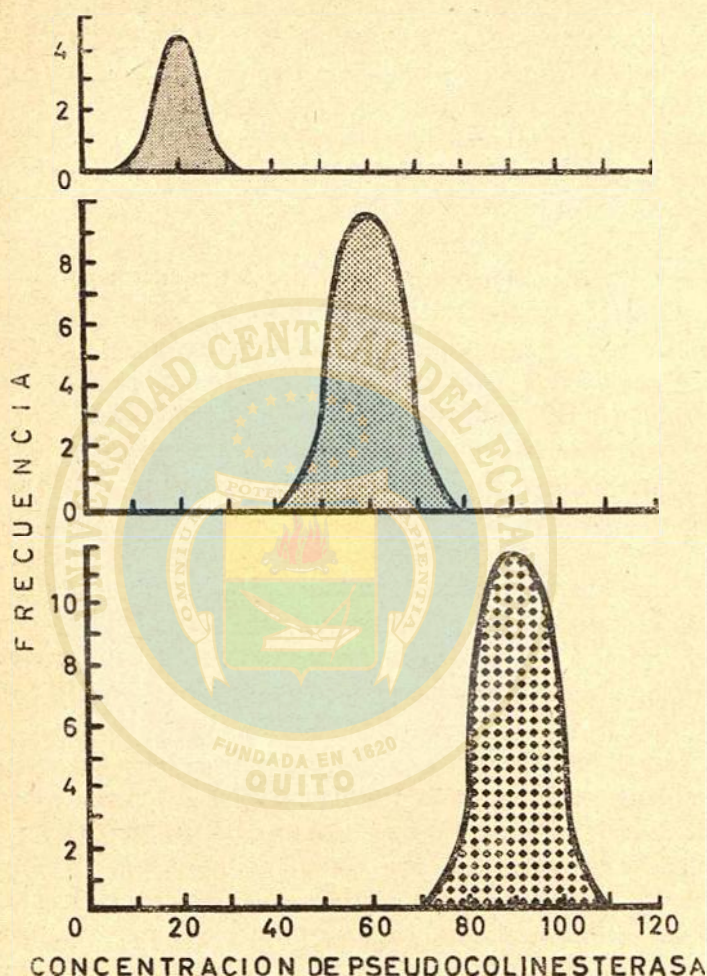


Fig. 5.—Concentración de pseudocolinesterasa de acuerdo al genotipo.

En I, homocigotos con pseudocolinesterasa atípica (susceptibles al efecto tóxico de la succinilcolina); en II, heterocigotos (contienen los dos tipos de pseudocolinesterasa) y en III, homocigotos normales. (Basado en los datos de Lehmann, Silk y Liddell [26]).

terasa atípica, es de 20 unidades, en tanto que sube a 60 unidades en los heterozigóticos y a 90 unidades entre homozigóticos normales. Las pseudocolinesterasas se separan fácilmente por cromatografía y puede estudiarse la actividad biológica de cada una. Ambas enzimas pueden ser inhibidas por el flúor o por la **dibucaína** (Nupercaína), pero Harris y Whittaker [27] han encontrado que si bien en la mayoría de individuos la pseudocolinesterasa se comporta en forma semejante en las dos pruebas, en unos pocos individuos el comportamiento es distinto, lo que hace pensar en la posible intervención de otro gene que determina el carácter de la pseudocolinesterasa sintetizada [19].

Los nuevos descubrimientos [28] parecen indicar que el problema es más complejo. Todavía habría el compromiso de otro gene u otra combinación alélica que determinaría la completa ausencia de pseudocolinesterasa, como efectivamente se ha demostrado en muy pocos pacientes, hasta ahora.

Diferentes sustancias, como la **dibucaína**, la **procaína** (Novocaína), el **fenol**, extractos de solanáceas (probablemente debido a los gluco-alcaloides solanina y solanidina) son capaces de inhibir en diferente grado o proporción a las dos pseudocolinesterasas (típica y atípica).

Aunque la reacción idiosincrática ha sido típicamente descrita en relación a la succinilcolina es posible que en los portadores del gene atípico, muchos otros ésteres como: anestésicos locales, drogas anticolinérgicas, etc., puedan también determinar reacciones tóxicas, por la disminuída actividad pseudocolinesterásica.

## II. REACCIONES IDIOSINCRATICAS POR VARIACIONES CUANTITATIVAS DE ENZIMAS

Los fenómenos idiosincráticos de origen genético mejor conocidos, son los debidos a alteraciones cuantitativas de



ciertas enzimas, es decir condicionadas por el déficit o la superproducción de alguna de las tantas enzimas.

**A. Deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-FD) y anemia inducida por drogas**

Desde la introducción de la **primaquina** en el campo terapéutico, en 1926, se han relatado muchos casos de anemia hemolítica secundaria a la administración de esta droga. Hay individuos susceptibles, en quienes dosis terapéuticas de primaquina produce algunos trastornos a partir de las 48 a 72 horas de la administración. La orina se vuelve oscura, hay dolor abdominal, ictericia y rápida caída de la concentración de hemoglobina en la sangre.

Los diferentes estudios efectuados han demostrado que el fenómeno se debe a una deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, en los glóbulos rojos, deficiencia que es relativamente más marcada en los hematíes viejos. De entre las anomalías genéticas hasta ahora descubiertas, ésta ha sido la más abundantemente estudiada y mejor conocida. Beutler [29,30], Evans [2] y varios otros autores [3,31], han efectuado excelentes revisiones de la literatura relacionada con este problema.

En la Fig. 6 se esquematiza el ciclo de reacciones químicas en el cual interviene la G-6-FD. Esta enzima cataliza la reducción del trifosfopiridín nucleótido al deshidrogenar la glucosa y convertirle en gluconato. El trifosfopiridín nucleótido reducido (TFNH), es una coenzima que interviene en varias reacciones de reducción en el glóbulo rojo, impidiendo el efecto nocivo de sustancias oxidantes. La reducción puede hacerlo directamente o, más comúnmente reduciendo el glutatión oxidado, en cuyo caso es esta sustancia la que actúa como agente más selectivo de reducción. Para el eritrocito maduro la transformación de la glucosa

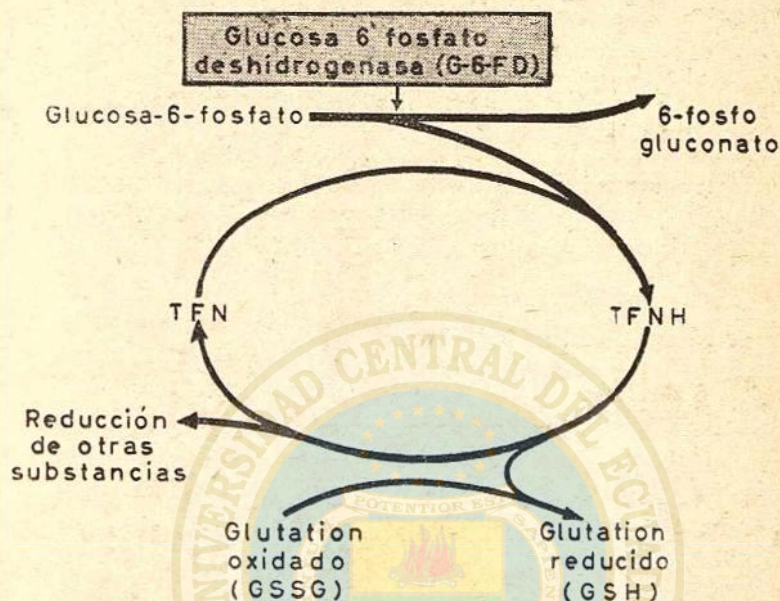


Fig. 6.—Ciclo de reacciones en el que interviene la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-FD).—El déficit de la enzima limita la producción del trifosfo-piridin nucleótido reducido, el cual directamente o a través del glutatión reducido impide el efecto oxidante tóxico de muchas sustancias sobre el eritrocito.

en gluconato, en la cual la G-6-FD, es el punto crucial, es la única fuente de TFNH.

La deficiencia de G-6-FD, vuelve menos operativo el ciclo de la pentosa (gluconato) y mientras menor cantidad de TFNH se produzca, la protección de la integridad del eritrocito es menor y muchos agentes químicos pueden desintegrarlo, produciendo **anemia hemolítica**. Algunas de estas drogas se enumeran en la Tabla III.

El déficit del G-6-FD es de origen genético. Efectivamente, según las investigaciones de Childs y colaborado-



Tabla III

## DROGAS QUE PRODUCEN ANEMIA HEMOLITICA POR DEFECTO GENETICO

(por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, G6FD).

|                                                                                        |                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ACETANILIDA<br>(Antifebrin)<br>(Fenilacetamida)                                        | MEFENESINA<br>(Myanesin)<br>(Tolserol)<br>(Tolosate) |
| ACIDO PARA-AMINO-SALICILICO<br>(P.A.S.)<br>(Aminox)<br>(Parasalicil)                   | FENILHIDANTOINA<br>(Mesantoína)<br>(Fenantion)       |
| P-AMINOFENOL<br>(Rodinal)<br>(Activol)<br>(Azol)                                       | NAFTALENO<br>(Naftalina)<br>(Naftene)                |
| ANFETAMINA<br>(Benzedrina)<br>(Adipan)<br>(Actedron)                                   | NITROFURANTOINA<br>(Furadantin)<br>(Chemiofuran)     |
| ACIDO ACETIL-SALICILICO<br>(Aspirina)<br>(A.S.A.)<br>(Acetosol)                        | PAMAQUINA<br>(Plasmoquina)<br>(Quipenil)             |
| CLORANFENICOL<br>(Chloromycetin)<br>(Quemicetina)<br>(Sintomicetina)                   | PRIMAQUINA<br>(Neoquipenil)                          |
| DIFENIDRAMINA<br>(Benadryl)<br>(Amidryl)<br>(Dibendrin)                                | PROCAINAMIDA<br>(Pronestyl)<br>(Procardyl)           |
| FENOTIAZINAS:<br><b>Clorpromazina</b><br>(Largactil)<br><b>Promazina</b><br>(Fenergán) | TRIPLEENAMINA<br>(Piribenzamina)<br>(Azaron)         |
|                                                                                        | QUININA                                              |
|                                                                                        | SULFONAMIDAS                                         |

res [32] y otros [33-40], la síntesis normal de la enzima depende de un gene ligado al sexo, localizado en el cromosoma X. Una mutación ha producido el gene atípico y éste determina el déficit de G-6-FD. El nuevo carácter es dominante y de escasa penetración.

En la mujer heterocigótica puede encontrarse tanto un nivel normal de actividad enzimática como un nivel intermedio [34-36,41] en tanto que en el hombre que posee el gene atípico es notoria la deficiencia de G-6-FD y Escobar y colaboradores [42], han descrito, inclusive, un caso de deficiencia "total".

Según Childs y colaboradores [32], en la población negra de Estados Unidos la frecuencia del gene es de 0.14, siendo la proporción de heterocigotes en relación a homocigotes, de 12 a 1.

Hay una importante diferencia de esta anomalía genética entre la población blanca y la negra. En la blanca, la deficiencia en G-6-FD es mayor que en la negra. En el blanco la deficiencia de G-6-FD se detecta no sólo en los eritrocitos sino también en las plaquetas [43], los leucocitos [44], en el hígado y la piel [45] y aún en la saliva [46].

En cambio en el negro, la deficiencia de la enzima afecta sólo a las células no nucleadas como los hematíes y plaquetas [47]. Pero además es probable que haya diferencias cuantitativas en la concentración de G-6-FD en los eritrocitos de blancos y negros ya que las mismas drogas que en la población blanca causan anemia severa, pueden no producirla en negros que son portadores de la anomalía genética [31].

En el eritrocito deficiente en G-6-FD, la presencia de alguna de las sustancias enumeradas en la Tabla III, produce una rápida caída de la concentración de glutatión, cosa que no sucede en los individuos normales. En cambio, si a los eritrocitos normales se les pone en contacto con subs-



tancias que inactiven el grupo sulfhidrílico, se comportan como los alterados genéticamente.

Se ha sugerido que los pacientes con el déficit genético de G-6-FD, son más susceptibles al efecto hemolítico de las habas (favismo) [31], a la infección causada por **Clostridium welchii** y la influenza [48].

Matulsky [49] y Allison [50,51] han estudiado la distribución del gene atípico en la población del viejo continente (Fig. 7) y han sugerido que quizá la deficiencia de G-6-FD, es una condición favorable que crea cierta resistencia contra el **Plasmodium falciparum**, pues encontraron en las mismas áreas de la presencia del gene atípico menor frecuencia del paludismo producido por el **P. falciparum**. Pero trabajos posteriores de Wilson [52] y otros [53,54] no han confirmado la mencionada teoría y dudan que efectivamente la deficiencia en G-6-FD cree resistencia contra dicho hemoparásito.

#### B. Deficiencia de acetiltransferasa y polineuritis por isoniazida

Poco tiempo después de la introducción de la **isoniazida** (Rimifón, Nydrazid), en el campo terapéutico, Bönicke y Rief [55] y otros [56,57] descubrieron que existían amplias variaciones en el metabolismo de esta droga antituberculosa. Los diagramas de concentración de isoniazida en la orina de pacientes en tratamiento, elaborados por Biehl [58,59], demostraban que la eliminación de la droga, cuando se estudiaba en una población, era bimodal, es decir, se distribuía en dos curvas normales, lo que llevaba a la conclusión de que la población, desde el punto de vista del metabolismo de la isoniazida, se dividía en dos grupos: inactivadores "rápidos" e inactivadores "lentos". La distribución bimodal ha sido, posteriormente confirmada por nume-



Fig. 7.—Distribución del gene ligada a la deficiencia en G-6-FD, en la población del Hemisferio Oriental. En las zonas sombreadas la frecuencia del gene es mayor de 0,02. (Tomado de Allison [51]).





Fig. 8.—**Distribución bimodal del fenotipo relacionado con la inactivación metabólica de la isoniazida.**—En la curva de la izquierda están los pacientes “inactivadores rápidos” y a la derecha, los “inactivadores lentos”, que permanecen con altas concentraciones plasmáticas de la droga. (Tomado de Evans y Colab. [2])

rosos autores [60,62] (Fig. 8). Michell y colaboradores [63] sugirieron que la diferencia en el metabolismo de la isoniazida era genéticamente determinada. Desde entonces, se considera como un indicio de diferencia genética el que la concentración de una droga, en la sangre o en la orina corresponda a dos o más curvas de distribución, cuando el fenómeno es estudiado en una población determinada.

Evans y colaboradores [61] encontraron que la isoniazida se inactiva y disminuye su toxicidad en el organismo por acetilación y que, aproximadamente, el 50% de pacientes ingleses y norteamericanos, acetilan rápidamente dicha droga, en tanto que el otro 50% acetilan lentamente. Otros autores [64,65] han encontrado que esta proporción varía en otros países: entre los japoneses y esquimales el 90%, son inactivadores “rápidos”, igualmente un alto porcentaje

de chinos, en tanto que en varias zonas de Africa, como en el Sudán, predominan los inactivadores "lentos". La lenta acetilación de la isoniazida se debe a la escasa cantidad de la enzima que cataliza la transferencia del grupo acetílico desde la coenzima A a la droga. La acetil-transferasa se encuentra en el hígado y su producción está condicionada hereditariamente, por un gene no ligado al sexo. Un gene recesivo es el causante de que no **se produzca** la enzima y depende de su frecuencia, en una población dada, para que sea mayor o menor el número de inactivadores "lentos". Ahora bien, los inactivadores lentos presentan manifestaciones idiosincráticas ante la administración de isoniazida, una de cuyas manifestaciones más importantes es la polineuritis.

Muchas otras drogas, como las sulfonamidas, ciertos antibióticos, el ácido para-amino salicílico (PAS) son también acetilados en el organismo. Resultaba interesante conocer si en aquellos pacientes con deficiencia de la acetil-transferasa, es decir en los inactivadores "lentos" de isoniazida, también otras drogas se acetilaban lentamente. Varios autores [2,3] han encontrado **in-vitro**, que los eritrocitos de los inactivadores "lentos", sí eran capaces de acetilar el PAS, a una velocidad normal.

Posteriormente Janne y colaboradores [62], y otros [66], confirmaron, en investigaciones directas sobre pacientes que tanto el PAS como el ácido para-aminobenzoico eran normalmente acetilados, pese a la deficiencia de acetilación de la isoniazida, lo que revela que aunque el proceso bioquímico sea uno, por ejemplo, "acetilación", el mecanismo enzimático puede diferir según cada sustrato, y una mutación o falla genética puede afectar, selectivamente, una reacción química de un solo y determinado sustrato.



### C. Deficiencia de catalasa y necrosis por peróxido de hidrógeno

Takahara [67], descubrió que en ciertos pacientes japoneses, el peróxido de hidrógeno o agua oxigenada, en contacto con las mucosas nasales y gingivales, producía necrosis. El fenómeno se debe a ausencia parcial o total de la catalasa de los hematíes, distinguiéndose, entonces, la **hipocatalasia** y la **acatalasia**. Los estudios posteriores han revelado que se trata de un carácter hereditario ligado a un gene autosómico recesivo. Los hipotalasémicos son heterocigotos.

La falta de catalasa impide que el peróxido de oxígeno se transforme rápidamente en agua y oxígeno, lo que trae como consecuencia un prolongado contacto de la mucosa con el peróxido y finalmente, su necrosis.

En los acatalásicos hay ausencia de la catalasa en las mucosas bucal y nasal, en la médula ósea y en el hígado. Además, la excreción urinaria de coproporfirina y bilirrubina es, aproximadamente, 5 veces mayor que en los normales.

La proporción del gene responsable de la acatalasia, varía según las poblaciones. Las investigaciones de Aebi y colaboradores [68], parecen demostrar que es más frecuente entre europeos que entre asiáticos.

### D. Exceso de sintetasa y porfiria hepática por barbitúricos

Desde hace mucho tiempo es conocido el hecho de que ciertos pacientes desarrollan un agudo cuadro de dolor abdominal y ciertas alteraciones nerviosas, a consecuencia de la ingestión de **barbitúricos**. A veces la reacción es fatal. Otros miembros de la misma familia pueden presentar trastornos cutáneos debidos a una exagerada sensibilidad a la

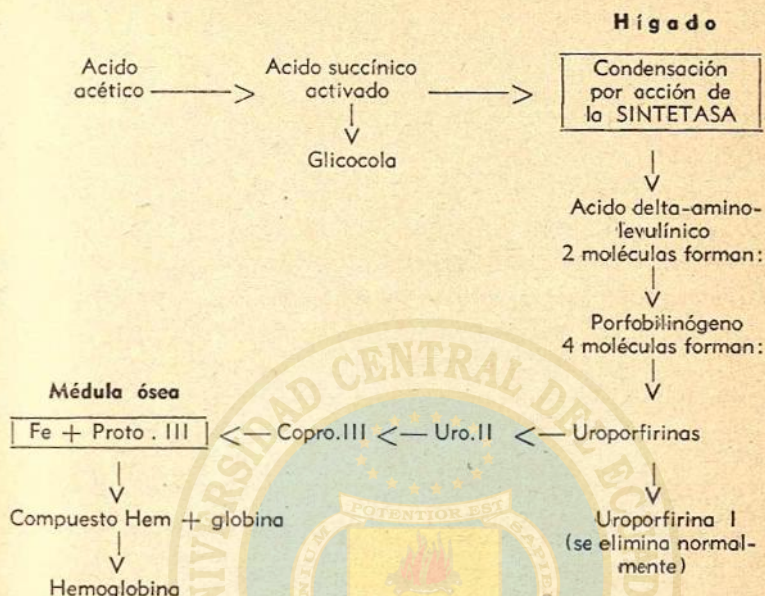


Fig. 9.—**Metabolismo de las porfirinas.**—Los barbitúricos en pacientes portadores de la anomalía genética pueden determinar el aumento de ácido delta-aminolevulínico y los demás precursores de porfirinas, produciendo la porfiria hepática.

luz. Estas reacciones están asociadas a una gran eliminación de varios precursores de la porfirina y el cuadro patológico ha sido denominado: **porfiria hepática**, o **porfiria cutánea tarda**.

En los pacientes genéticamente predispuestos, los barbitúricos desencadenan la porfiria gracias a que el hígado comienza a producir a una velocidad exagerada la enzima sintetasa del ácido delta-aminolevulínico, Fig. 9. Esta enzima cataliza a un ritmo acelerado la síntesis de precursores de la porfirina, en cantidades que la médula ósea no puede utilizar todo en la síntesis del compuesto hem de la hemoglobina, este exceso provoca trastornos patológicos y se elimina por la orina.



Este carácter no es ligado al sexo y es dominante. Se cree que el defecto no está propiamente en el gene estructural sino que depende más bien de una alteración en la jerarquía de los genes cuya función es regular la actividad de los genes estructurales.

Clásicamente se han considerado dos tipos de porfiria cutánea: adquirida o secundaria, debido al efecto hepatotóxico de ciertas sustancias y primitiva, que es de carácter hereditaria; pero la validez de esta clasificación no ha sido definitivamente establecida [69].

Se conoce, en la actualidad, que varias drogas [69,70] son capaces de desencadenar la porfiria cutánea (Tabla IV), aunque no se ha establecido todavía, para cada droga, si la porfiria es por causa genética o por lesión directa del hígado. Algunas de las sustancias que han provocado la porfiria cutánea, como el **hexaclorobenzeno** y el **cloracne**, no son medicamentos, pero tienen gran importancia porque siendo utilizados como fungicidas o yerbicidas, hay la posibilidad de que sean ingeridos en los alimentos.

**Tabla IV**

**DROGAS QUE PUEDEN PRODUCIR PORFIRIA CUTANEA**

**BARBITURICOS**

FENOBARBITAL  
(Luminal)  
(Gardenal)

SECOBARBITAL  
(Seconal)  
Etc.

ALCOHOL

ALIL-ISOPROPILACETIL-CARBAMIDA  
\* (Sedormid)

CLORACNE

GRISEOFULVIN  
(Fulcín)  
(Sporostatín)  
(Griseovín)

HEXACLOROFENO  
(Gamofén)  
(pHisoHex)

PLOMO

### E. Otras alteraciones genéticas

Hay indicios de que otras reacciones desfavorables a drogas o variaciones en su actividad terapéutica están ligadas a modificaciones genotípicas.

Los trabajos de Azima y Sarwer [71] y otros autores [72,73], hacen pensar que los trastornos extrapiramidales producidos por los tranquilizantes fenotiazínicos, especialmente, los que contienen en su cadena lateral un anillo piperazínico, puede deberse a una anomalía genética, y no son trastornos que necesariamente aparecen en todos los individuos tratados con estas drogas.

Las apreciables diferencias cuantitativas de efecto de drogas antidepresoras [74], sobre todo del grupo de la **imipramida**, parecen deberse también a una anomalía genética.

Asimismo, desde hace mucho tiempo se ha especulado sobre las bases genéticas de la diabetes mellitus [75]. Las más recientes investigaciones [76,77] demuestran que en el plasma sanguíneo de los diabéticos se encuentra un antagonista de la insulina que consiste en una fracción albumínica. La presencia de este antagonista se debería a un gene dominante que se comporta de acuerdo a las leyes mendelianas [78]. La concentración del antagonista en la sangre determinaría apreciables diferencias cuantitativas de efecto de la insulina en los diabéticos.

También en el caso de las drogas antidiabéticas de síntesis hay grandes diferencias de efecto, a tal punto que Butterfield y colaboradores [79,80] han dividido a los pacientes en "respondedores" y "no respondedores", de acuerdo al efecto producido por la **fenformina** (DBI) y la **tolbutamida** (Orinasa).



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] VOGEL, F.: Moderne probleme der Humangenetik. *Ergebn. inn. med. u. Kinderh. (n.s.)* **12**: 52, 1959.
- [2] EVANS, D.A.: Pharmacogenetics, *Am. J. Med.* **34**: 639, 1963.
- [3] RUMLER, W.: Pharmakogenetik und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, *Med. Klin.* **59**: 1170, 1964.
- [4] YI-YUNG HSIA, D.: Genetic errors of metabolism and environmental interaction: a synthesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **91**: 674, 1961.
- [5] CLARKE, C.A.: Pharmacogenetics. A study of inherited variability in the response to drugs. *J. Pharm. & Pharmacol.* **14**: 20, 1962.
- [6] MOTULSKY, A.G.: Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *J.A.M.A.* **165**: 835, 1957.
- [7] BEUTLER, E.: Drug-induced hemolytic anemia (primaquine sensitivity). In: *Metabolic basis of inherited disease*, by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, & D.S. Frederickson, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1960.
- [8] KALOW, W.: *Pharmacogenetics — heredity and the response to drugs*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1962.
- [9] MOTULSKY, A.G.: In *proceedings of the conference on genetic polymorphisms and geographic variations in disease*, by B. Blumberg, Grune & Stratton, Inc., New York, 1961.
- [10] EVANS, D.A.P., and CLARKE, C.A.: Pharmacogenetics. *Brit. M. Bull.* **17**: 234, 1961.
- [11] EVANS, D.A.P.: Pharmacogenetique. *Med. et Hyg.* **20**: 905, 1962.
- [12] HITZIG, W.H., FRIK, P.G., BETKE, K., and HUISMAN, H.T.J.: Hämoglobin Zurich: eine neue Hämoglobinanomalie mit Sulfonamidinduzierter Innenkörperanämie. *Helvet. paediat. acta* **15**: 499, 1960.
- [13] HITZIG, W.H.: Hämoglobin Zurich-Syndrom. *Haemoglobin Colloquium Wein*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961.
- [14] FRICK, P.G., HITZIG, W.H., and BETKE, K.: Hemoglobin Zurich. I. A new hemoglobin anomaly associated with acute hemolytic episodes with inclusion bodies after sulfonamide therapy, *Blood* **20**: 261, 1962.
- [15] BACHMAN, F., and MARTI, H.R.: Hemoglobin Zurich. II. Physicochemical properties of the abnormal hemoglobin, *Blood* **20**: 272, 1962.
- [16] RIGAS, D.A., and KOLER, R.D.: Decreased erythrocyte survival in



- hemoglobin H disease as a result of the abnormal properties of hemoglobin H: The benefit of splenectomy. *J. Hemat.* **18**: 1, 1961.
- [17] BOURNE, J.G., COLLIER, H.O.J., and SOMERS, G.F.: Succinylcholine (Succinoylcholine): a muscle relaxant of short action *Lancet* **1**: 1225, 1952.
- [18] HANZLIK, P.J., J.A.M.A. **60**: 957, 1913 (citado por Wayne, E.T., en: *The Evaluation of Drug Toxicity*. Churchill Ltd., pp. 1-11, Londres, 1958.
- [19] EVANS, F.T., GRAY, P.W.S., LEHMANN, H., and SILK, E.: Sensitivity to succinylcholine in relation to serum-cholinesterase. *Lancet* **1**: 1.229, 1952.
- [20] FORBAT, A., LEHMANN, H., and SILK, E.: Prolonged apnoea following injection of succinylcholine. *Lancet* **2**: 1.067, 1953.
- [21] KALOW, W., and GENEST, K.: A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucaine numbers. *Canad. J. Biochem. & Physiol.* **35**: 339, 1957.
- [22] KALOW, W.: Cholinesterase types. In: *Ciba Foundation Symposium on Biochemistry and Human Genetics*, J. & A. Churchill Ltd., London, 1959.
- [23] HARRIS, H., and WHITTAKER, M.: Differential inhibition of the serum cholinesterase phenotypes by solanine and solanidine. *Ann. Human Genet.*, **26**: 73, 1962.
- [24] LEHMANN, H., and DAVIES, D.: Identification of the pseudocholinesterase type in human blood spots. In: *Medicine, Science and the Law*, Sweet & Maxwell, Ltd., Vol. 2, London, 1962.
- [25] CROWLEY, M.F., and LEHMANN, H.: Test for papers determining plasma pseudocholinesterase. *Brit. M.J.* **2**: 609, 1962.
- [26] LEHMANN, H., SILK, E., and LIDDELL, J.: Pseudocholinesterase. *Brit. M. Bull.* **17**: 230, 1961.
- [27] HARRIS, H., and WHITTAKER, M.: Differential inhibition of human serum cholinesterase with fluoride: recognition of two new phenotypes. *Nature* **191**: 496, 1961.
- [28] LEHMANN, H., and LIDDELL, J.: Inheritance of serum pseudocholinesterase. *Med. et Hyg.* **20**: 961, 1962.
- [29] BEUTLER, E.: The hemolytic effect of primaquine and related compounds: a review. *Blood* **14**: 103, 1959.
- [30] BEUTLER, E.: Drug-induced hemolytic anemia (primaquine sensitivity). In: *Metabolic basis of inherited disease*, Chap. 32, by



- J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, and D.S. Frederickson, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1960.
- [31] TAYLOV, A.R., BREWER, G.J., CARSON, P.E., and ALVING, A.S.: Primaquine sensitivity -glucose-6-phosphatedehydrogenase deficiency: an inborn error of metabolism of medical and biological significance. *Arch. Int. Med.* **109**: 209, 1962.
- [32] CHILDS, B., ZINKHAM, W., BROWNE, E.A., KIMBRO, E.L., and TORBERT, J.V.: A genetic study of defect in glutathione metabolism of the erythrocyte. *Bull. John Hopkins Hosp.* **102**: 21, 1958.
- [33] CHILDS, B., and ZINKHAM, W.H.: The genetics of primaquine sensitivity of the erythrocytes. In: *Ciba Foundation Symposium on Biochemistry and Human Genetics*, J. & A. Churchill Ltd., London, 1959.
- [34] KIRKMAN, H.N.: Characteristics of glucose-6-phosphate dehydrogenase from normal and primaquine-sensitive erythrocytes *Nature* **184**: 1,291, 1959.
- [35] KIRKMAN, H.N., RILEY, H.D., and CROWELL, B.B.: Different enzymic expressions of mutants of human glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Proc. Nat. Acad. Sc.* **46**: 938, 1960.
- [36] MARKS, P.A., SZEINBERG, A., and BANKS, J.: Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase of normal and mutant human subjects — properties of the purified enzymes. *J. Biol. Chem.* **236**: 10, 1961.
- [37] PORTER, I.H., SCHULZE, J., and McKUSICK, V.A.: Genetical linkage between the loci for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and colour-blindness in American Negroes. *Ann. Human Genet.* **26**: 107, 1962.
- [38] DOXIADIS, S.A., FESSAS, P., and VALAES, T.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency — a new aetiological factor of severe neonatal jaundice. *Lancet* **1**: 297, 1961.
- [39] FESSAS, P., DOXIADIS, S.A., and VALAES, T.: Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficient infants. *Brit. M.J.* **2**: 1,359, 1962.
- [40] GARTLER, S.M., GANDINI, E., and CEPPELLINI, R.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient mutant in human cell culture. *Nature* **193**: 602, 1962.
- [41] BOYER, S.H., PORTER, I.H., and WEILBACHER, R.G.: Electrophoretic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase

- and its relationship to enzyme deficiency in man. *Proc. Nat. Acad. Sc.* **48**: 1.868, 1962.
- [42] ESCOBAR, M.A., HELLER, P., and TROBAUGH, Jr., F.E.: "Complete" erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch. Int. Med.* **113**: 428, 1964.
- [43] RAMOT, B., SZEINBERG, A., ADAM, A., SHEBA, C., and GAFNI, D.: A study of subjects with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: investigation of platelet enzymes. *J. Clin. Invest.* **38**: 1.659, 1959.
- [44] RAMOT, B., FISHER, S., SZEINBERG, A., ADAM, A., SHEBA, C., and GAFINI, D.: A study of subjects with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: II. Investigation of leukocyte enzymes. *J. Clin. Invest.* **38**: 2.234, 1959.
- [45] RAMOT, B.: "Remarks on the heterogeneity of G-6-PD deficiency" in *Proceedings of a Conference on Human Population Genetics in Israel*, by E. Goldschmidt, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1963.
- [46] RAMOT, B., SHEBA, C., ADAM, A., and ASHKENAZI, I.: Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient subjects. Enzyme level in saliva. *Nature* **185**: 931, 1960.
- [47] WURZEL, H., McCREARY, T., BAKER, L., and GUMERMAN, L.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in platelets, *Blood* **17**: 314, 1961.
- [48] MOSER: Diseases of medical progress: IV. Hematologic diseases, **2**: 465, 1962.
- [49] MOTULSKY, A.G.: Metabolic polymorphisms and the role of infectious diseases in human evolution. *Human Biol.* **32**: 28, 1960.
- [50] ALLISON, A.C.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in red blood cells of East Africans. *Nature* **186**: 531, 1960.
- [51] ALLISON, A.C.: Genetic factors in resistance to malaria. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* **91**: 710, 1961.
- [52] WILSON, T.: Malaria and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Brit. M.J.* **2**: 245, 1961.
- [53] HARRIS, R., and GILLES, H.M.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the peoples of the Niger delta. *Ann. Human Genet.* **25**: 199, 1961.
- [54] KRUATRACHUE, M., CHAROENLARP, P., CHONGSUPHAJAISID-DHI, T., and HARINASUTA, C.: Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria in Thailand **2**: 1.183, 1962.
- [55] BONICKE, R., and REIF, W.: Enzymatische Inaktivierung von iso-



- nicotin-säure-hydrazid im menschlichen und tierischen Organismus. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **220**: 321, 1953.
- [56] HUGHES, H.B.: On the metabolic fate of isoniazid. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **109**: 444, 1953.
- [57] HUGHES, H.B., BIEHL, J.P., JONES, A.P., and SCHMIDT, L.H.: Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. *Am. Rev. Tuberc.* **70**: 266, 1954.
- [58] BIEHL, J.P.: The role of the dose and the metabolic fate of isoniazid in the emergence of isoniazid resistance. In: *Transactions of the Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis*, Vol. 15, Veterans Administration, Washington, D.C., 1956.
- [59] BIEHL, J.P.: Emergence of drug resistance as related to the dosage and metabolism of isoniazid. In: *Transactions of the Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis*, Vol. 16, Veterans Administration, Washington, D.C., 1957.
- [60] HARRIS, H.W., KNIGHT, R.A., and SELIN, M.J.: Comparison of isoniazid concentrations in the blood of people of Japanese and European descent — therapeutic and genetic implications. *Am. Rev. Tuberc. & Pulmonary Dis.* **78**: 944, 1958.
- [61] EVANS, D.A.P., MANLEY, K.A., and McKUSICK, V.A.: Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Brit. M.J.* **2**: 485, 1960.
- [62] JENNE, J.W., MacDONALD, F.M., and MENDOZA, E.: A study of the renal clearances, metabolic inactivation rates, and serum fall-off interaction of isoniazid and para-aminosalicylic acid in man. *Am. Rev. Resp. Dis.* **84**: 371, 1961.
- [63] MITCHELL, R.S., RIEMENSNIER, D.K., HARSCH, J.R., and BELL, J.C.: New information on the clinical implications of individual variations in the metabolic handling of antituberculous drugs, particularly isoniazid. In: *Transactions of the Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis*, Vol. 17, Veterans Administration, Washington, D.C., 1958.
- [64] SUNAHARA, S., URANO, M., and OGAWA, M.: Genetical and geographic studies on isoniazid inactivation. *Science* **134**: 1530, 1961.
- [65] HARRIS, H., KALMUS, H., and TROTTER, W.R.: Taste sensitivity to phenylthiourea in goitre and diabetes: preliminary communication. *Lancet* **2**: 1.038, 1949.
- [66] FRIEND, D.G., and HOSKINS, R.G.: Reactions to drugs, *M. Clin. North America* **44**: 1.381, 1960.
- [67] TAKAHARA, S.: Acatalsemia. Presented at the Second Inter-



national Conference of Human Genetics, Rome, 1961.

- [68] AEBI, H., HEINIGER, J.P., BUTLER, R., and HASSIG, A.: Two cases of acatalasia in Switzerland. *Experientia* **17**: 466, 1961.
- [69] ———: Porphyria cutanea tarda and chloracne. Editorial, *J.A.M.A.*, **189**: 144, 1964.
- [70] BLEIBERG, J. and colab.: Industrially acquired porphyria. *Arch. Derm. (Chicago)* **89**: 793, 1964.
- [71] AZIMA, H., and SARWER-FONER, G.J.: Psychoanalytic formulations of the effect of drugs in pharmacotherapy. *Rev. Canad. Biol.* **20**: 603, 1961.
- [72] MCGREER, P.L., BOULDING, J.E., GIBSON, W.C., and FOULKES, R.G.: Drug-induced extrapyramidal reactions. *J.A.M.A.* **177**: 665, 1961.
- [73] DENBER, H.C.B., and COLLARD, J.: Differences de bis reactivite au Haloperidol entre deux groupes de psychotiques, americain et european. *Acta neurol. et psychiat. belg.* **62**: 577, 1962.
- [74] PARE, C.M.B., REES, L., and SAINSBURY, M.J.: Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to anti-depressants. *Lancet* **2**: 1.340, 1962.
- [75] STEINBERG, A.G.: The genetics of diabetes: a review. *Ann. New York Acad. Sc.* **82**: 197, 1959.
- [76] VALLANCE-OWEN, J., and LUKENS, F.D.W.: Studies on insulin antagonism in plasma. *Endocrinology* **60**: 625, 1957.
- [77] VALLANCE-OWEN, J., and LILLEY, M.D.: Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetics. *Lancet* **1**: 806, 1961.
- [78] VALLANCE-OWEN, J., and LILLEY, M.D.: An insulin antagonist associated with plasma-albumin. *Lancet* **1**: 804, 1961.
- [79] BUTTERFIELD, W.J.H., FRY, I.K., and WHICHELOW, M.J.: The hypoglycaemic action of phenformin-studies in diabetics after shortterm therapy. *Lancet* **2**: 563, 1961.
- [80] BUTTERFIELD, W.J.H., CAMP, J.L., HARDWICK, C., and HOLLING, H.E.: Clinical studies on the hypoglycaemic action of the sulphonylureas. *Lancet* **1**: 753, 1957.



## Capítulo V

### EFFECTOS COLATERALES:

#### Generalidades

#### I. CONCEPTO

La mayoría de las drogas provocan cambios o modificaciones funcionales a nivel de varios tejidos y órganos, algunos de estos cambios o efectos son de interés terapéutico en tanto que los otros pueden resultar inconvenientes o nocivos. A éstos se los denomina efectos colaterales. Por ejemplo, el efecto inhibitorio del desarrollo de tricomonas y monilias, que ejerce la **tricomicina** [1], interesa terapéuticamente y al administrar a los pacientes, se espera que la droga desarrolle este efecto. Pero en algunos pacientes, sobre todo si no están en ayunas, dicho antibiótico provoca náusea y vómito, que resulta un efecto indeseable. El **griseofulvin**, antibiótico activo sobre algunos hongos dermatofíticos, especialmente de los géneros **Trichophyton** y **Microsporum**, provoca en ciertos pacientes, cefalea intensa [2]. En el caso de las drogas anticolinérgicas, utilizadas para combatir estados espasmódicos, resulta, asimismo un efecto indeseable el de la dilatación de la pupila o la fuerte disminución de la secreción salival.

Algunos autores denominan a estos efectos indeseables: "**efectos secundarios**", para denotar que el efecto primario, de valor terapéutico, es otro. En este sentido, los calificativos: colateral o secundario, tendrían la misma acepción y

podrían las dos palabras usarse como sinónimas. Sin embargo, sería mejor restringir el concepto de efecto indeseable a sólo la denominación de "efecto colateral", dejando el calificativo de secundario, para ciertos efectos terapéuticos de segundo orden.

Por ejemplo la **cloroquina**, produce como efecto primario la destrucción de las formas eritrocíticas de **Plasmodium vivax** y **P. falciparum**, pero secundariamente, puede utilizarse por una parte, como droga amebicida y por otra, para el tratamiento del lupus eritematoso discoideo crónico y la artritis reumatoidea.

La susceptibilidad individual con relación a los efectos colaterales sigue una curva de distribución estadística semejante a la de los efectos terapéuticos y los efectos tóxicos, sin que sean necesariamente dichas curvas paralelas entre sí. Por consiguiente, es de prever que pacientes en una pequeña proporción se comportarán como idiosincráticos presentando intensa reacción colateral, la mayoría sufrirá moderados efectos colaterales y una pequeña proporción de individuos no sufrirá tales efectos.

Podría decirse que no existe droga que no ofrezca el riesgo de algún efecto colateral. Unos son más fastidiosos y graves, otros son leves y sin importancia.

La mayoría de efectos colaterales dependen de las propiedades farmacodinámicas de la droga ligados o no a sus indicaciones terapéuticas. En el primer caso, son y deben ser previsibles. Por ejemplo la xerostomía producida por **difenmetanil** (Prantal) [3] y por la mayoría de drogas utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica, depende de la acción anticolinérgica de estas drogas, cuyo objetivo terapéutico fundamental es disminuir la secreción de ácido clorhídrico del estómago. El **isoproterenol** (Isuprel, Isorenín) utilizado en el tratamiento sintomático del asma, por su alta potencia



broncodilatadora, produce, entre otros efectos colaterales, muy intensa taquicardia [4]. Ambos efectos dependen de la acción simpaticomimética de la droga. El **pentolinio** (Ansolisen) [5] al igual que el **hexametonio** y congéneres farmacológicos, utilizados en el tratamiento de la enfermedad hipertensiva, en sus formas avanzadas, produce a más de la buscada disminución de la presión arterial, efectos colaterales como: hipotensión ortostática, xerostomía, dificultad de la acomodación visual, constipación, etc. Uno y otros dependen del mismo mecanismo de acción: el bloqueo gangliónico.

En definitiva, de la gama o espectro de efectos de cada droga, ligados a un solo mecanismo de acción, uno o unos tienen interés terapéutico y los otros pueden constituir efectos colaterales fácilmente previsibles, si se conoce el mecanismo de acción de la droga. Pero hay drogas que actúan en el organismo por más de un mecanismo bioquímico y que, por lo mismo, algunos de sus efectos colaterales resultan "inesperados". Tal el caso del **cloranfenicol** (Cloromicetina) [6-8], utilizado como agente antimicrobiano y que puede producir, entre otros efectos colaterales, la agranulocitosis o el de la **difenilhidantoína** (Epamín) [9], utilizada en el tratamiento de la epilepsia y que puede ocasionalmente producir como efecto inesperado, la proliferación maligna del tejido linfoideo.

## II. SISTEMATIZACION DEL ESTUDIO DE LOS EFECTOS COLATERALES

El estudio del vastísimo campo de los efectos colaterales podría sistematizarse agrupándolos en dos grandes categorías:

- 1) Un mismo efecto colateral producido por distintas drogas.



- 2) Efectos colaterales producidos por un mismo grupo farmacodinámico.

1) **Un mismo efecto colateral producido por varias drogas.** — Ciertos efectos colaterales, ciertos trastornos bioquímicos y aún alteraciones morfológicas pueden ser producidos por una variedad de drogas, indiferentemente de su distinta estructura química. Esto podría significar que una misma alteración morfofuncional puede producirse por más de un mecanismo bioquímico.

En esta categoría interesa, en primer término, el tipo de trastorno o efecto colateral y en segundo lugar, las drogas que lo producen. Por consiguiente, el estudio podría dividirse en:

- A. Alteraciones de la médula ósea y discrasias sanguíneas.
- B. Hepatopatías.
- C. Osteopatías: osteoporosis, etc.
- D. Trastornos cardíacos.
- E. Trastornos gástricos.
- F. Trastornos electrolíticos y del pH.
- G. Psicopatías.
- H. Trastornos neurológicos.
- I. Otros trastornos.

Esta forma de estudio del problema está, apenas, en su iniciación. Moser [10], ha efectuado una breve revisión del mismo, abordando algunas de las alteraciones mencionadas y citando las drogas responsables. Entre estas diferentes alteraciones o efectos colaterales, tiene especial importancia la primera, es decir los trastornos de la médula ósea y las discrasias sanguíneas, tanto por la gran frecuencia de su aparición, cuanto por las numerosas drogas impli-



cadadas en tales trastornos. Como ejemplo de esta sistematización de estudio y por la importancia indicada, el siguiente capítulo estará dedicado a las discrasias sanguíneas.

2) **Efectos colaterales producidos por un mismo grupo farmacodinámico.**—Aquí interesa, en primer término, el grupo terapéutico o farmacodinámico y en segundo lugar, el espectro de efectos colaterales. De acuerdo a un principio general, las drogas de estructura química semejante, producen también efectos cualitativos semejantes, aunque difieran tales efectos en el orden cuantitativo. Por lo tanto, drogas emparentadas químicamente entre sí, producen efectos colaterales semejantes y todo el grupo farmacodinámico puede ser estudiado en términos comparativos.

El estudio se dividiría, entonces, de acuerdo a dichos grupos de drogas, como sigue:

- A. Antibióticos.
- B. Corticoesteroides.
- C. Tranquilizantes.
- D. Antihistamínicos.
- E. Etc.

Dentro de cada uno de estos grandes grupos, pueden dividirse las drogas en subgrupos afines químicamente. Entre los grupos puede haber diferencias cualitativas y en los subgrupos, más frecuentemente, sólo diferencias cuantitativas.

En varios de los capítulos siguientes se estudiarán los efectos colaterales de los grupos terapéuticos de drogas que tienen mayor consumo, en la actualidad. En todo caso, aunque no estuviera en forma sistematizada y comparativa, en los textos de Farmacología o de Terapéutica, se encuentra abundante información de los efectos colaterales de cada uno de dichos grupos terapéuticos de drogas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] MIYAHARA, M., SHU, I., & MATSUMOTO, M.: Effects of oral trichomycin upon trichomonas vaginalis in the urinary tract. Sanfujinkano-Jissai (Practice of Obst. & Gynec.) **5**: 408, 1956.
- [2] BLANCK, H., & ROTH, F.: The treatment of dermatomycoses with orally administered griseofulvin. A.M.A. Arch. Dermat. **49**: 259, 1959.
- [3] ROWE, C.R., Jr., GRIMSON, K.S., and FLOWE, B.H.: Study of a new quaternary ammonium derivative, prantal, capable of reducing gastric secretions and motility; tests in animals and man, trial in 44 patients with peptic ulcer. Gastroenterology **21**: 90, 1952.
- [4] NARANJO, P.: Aminas broncodilatadoras.—Estructura química y acción farmacodinámica específica. Terapia **11**: 8, 1954.
- [5] SCHROEDER, H.A., and PERRY, H.M., Jr.: The treatment of hypertension with modern drugs. Circulation, **13**: 98, 1956.
- [6] VOLINI, I.F., GREENSPAN, J., GONNER, J.A.; FELSENFELD, O., and SCHWARTZ, S.O.: Hemopoietic changes during administration of chloramphenicol (Chloromycetin). P. Am. M. A. **142**: 1333, 1950.
- [7] SMILEY, R.K., CARTWRIGHT, G.E., and WINTROBE, M.M.: Fatal aplastic anemia following chloramphenicol (Chloromycetin) administration. J. Am. M.A. **149**: 914, 1952.
- [8] ERSLEV, A.: Hematopoietic depression induced by chloromycetin. Blood **8**: 170, 1953.
- [9] ABBOTT, J.A., and SCHWAB, R.S.: The serious side effects of the newer antiepileptic drugs: their control and prevention. New Eng. J. Med. **242**: 943, 1950.
- [10] MOSER, R.H.: Diseases of Medical Progress. Progress Report. Clin. Pharmacol. & Therap., **2**: 446, 1961.



## Capítulo VI

### EFFECTOS COLATERALES:

#### Alteraciones de la Médula Ósea y Discrasias Sanguíneas

La médula ósea es el blanco de la acción colateral de muchas drogas. Quizá por su gran actividad citogénica, su activo anabolismo, numerosos agentes químicos son capaces de provocar alteraciones de la médula ósea con las consiguientes discrasias sanguíneas. Con seguridad, muchos mecanismos de acción entran en juego, en relación a drogas de tan variada estructura química. Al englobar dentro de "efectos colaterales", todos estos trastornos, sólo se ha tomado en consideración que es un efecto adicional al efecto terapéutico de la droga sin tener en cuenta el mecanismo de acción que bien puede ser de naturaleza genética o alérgica o de cualquiera otra índole.

La Tabla V presenta, en forma muy esquemática, los principales trastornos y las drogas que más frecuentemente las producen.

Los trastornos de la médula ósea son de tipo proliferativo o, por el contrario, hipo o aplástico. La hiperplasia es un fenómeno raro y generalmente es secundario a la disminución del número de hematíes o leucocitos, que puede ser el fenómeno primario producido por la droga o otro agente, es decir se trata, básicamente, de un mecanismo compensatorio. En cambio la hiperplasia es un trastorno muy frecuente.

---

**Tabla V**


---

## DROGAS QUE PRODUCEN ALTERACIONES DE LA MEDULA Y DISCRASIAS SANGUINEAS

### I. HIPERPLASIA DE LA MEDULA OSEA

#### A. Del tejido eritroblástico

##### 1. Por acción directa

SALES INORGANICAS DE COBALTO

##### 2. Por acción indirecta (hemólisis)

ACETANILIDA  
(Antifebrina)

ACETOFENETIDINA  
(Fenacetina)

ANILINA y muchos de sus  
derivados

(Aminofen)

ARSENICALES  
(Mafarsén)  
(Triparsamida)

BENZENO  
(Benzol)

CLORURO DE METILO  
(Clorometano)

DINITROBENZENO

FENILHIDRAZINA

LECITINAS  
(Lecithol)  
(Fosfolutein)

NAFTALENO  
(Naftalina)

NITROBENZENO  
(Nitrobenzol)

PLATA COLOIDAL  
(Argyrol)

PLOMO

SAPONINAS  
(Compuestos de Glucósidos sapo-  
genínicos)

SULFONILDIANILINA  
(Dapsone, Disulone)

TOLUENO  
(Toluol, Methacide)

TRINITRO-TERT-BUTILTOLUENO  
(Mostaza artificial)



**B. Del tejido mieloblástico**

(Con producción de leucocitosis)

|                                      |                                 |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| ACETANILIDA<br>(Antifebrina)         | FENILHIDRAZINA                  |
| ACETOFENETIDINA<br>(Fenacetina)      | MERCURIO<br>(Compuesto de)      |
| ACIDO BETA-ACETIL-ACRILICO           | P-CLOROXILENOL<br>(Benzylol)    |
| ACETAMIDA-METIL-NAFTOL<br>(K-vitrat) | PIRIDINA                        |
| ALCANFOR                             | PIROGALOL<br>(Acido pirogálico) |
| ARSFENAMINA<br>(Salvarsan)           | PLOMO<br>(Compuesto de)         |
| AZUFRE COLOIDAL                      | TURPENTINA<br>(Aceite de)       |
| CLORATO DE POTASIO                   |                                 |
| DIGITAL<br>(Digitalina)              |                                 |
| (Digitoxina)                         |                                 |

**II. HIPO O APLASIA DE LOS TEJIDOS ERITROBLASTICOS, MIELOBLASTICO Y MEGACARIOCITICO**

**A. Drogas que regularmente producen anemia aplásica, hipo o agranulocitosis y púrpura trombocitopénica** (dependiendo de la magnitud de la dosis y de la duración del tratamiento).

**1. Drogas citostáticas**

a) Drogas alquilantes:

MOSTAZAS SULFURADAS  
(Gas de mostaza)

MOSTAZAS NITROGENADAS  
(CITOXAN, LEUQUERAN,  
MELFALAN, MUSTARGEN,  
NAFTICLORINA, NITRO-  
MIN, SARCOLISIN).

**Metansulfonados**  
**Busulfán**  
(Milerán)

ETILEN-IMINAS  
(TEM, TEPA, TioTEPA, E-39)

EPOXIDES

ANTIBIOTICOS

L-SERINA DIAZOACETATO  
(Azaserina)

URETANO  
(Etil carbamato)

b) Antimetabolitos:

AMINOPTERINA  
(Acido 4-amino fólico)

CLOROPURINA

MERCAPTOPURINA  
(Purinotol)

METOPTERINA  
(Acido pterico)

METOTREXATE  
(Amethopterin)

**2. Radiaciones ionizantes**

FOSFORO RADIOACTIVO, etc.

**3. Misceláneos**

BENZENO  
(Benzol).

## B. Drogas que producen ocasionalmente discrasias sanguíneas

| DROGAS | Anemia<br>Aplástica | Leucopenia<br>y/o Agranu-<br>locitosis | Púrpura<br>Tromboci-<br>topénica |
|--------|---------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
|--------|---------------------|----------------------------------------|----------------------------------|

## 1. Analgésicos:

|                                                           |    |    |   |
|-----------------------------------------------------------|----|----|---|
| ACETANILIDA (Antifebrina) . . .                           |    | ++ | + |
| ACETOFENETIDINA (Fenacetina) .                            | ++ | ++ | + |
| ACIDO ACETIL-SALICILICO (Aspi-<br>rina, A.S.A.) . . . . . | +  | +  | + |
| AMINOPIRINA (Piramidon, Piridol)                          | +  | ++ | + |
| ANTIPIRINA . . . . .                                      | +  | ++ | + |
| FENILBUTAZONA (Butazolidina,<br>Pirarremol) . . . . .     | ++ | ++ | + |
| SALICILAMIDA (Salamid, Dolomi-<br>de) . . . . .           | +  |    |   |
| CINCOFENO (Atophan, Vantyl) . .                           | +  |    | + |

## 2. Antibióticos:

|                                                         |    |    |   |
|---------------------------------------------------------|----|----|---|
| ANFOTERICIN B (Fungizone) . . .                         | +  |    |   |
| BACITRACINA (Penitracín) . . . .                        | +  |    |   |
| CLORANFENICOL (Chloromycetin,<br>Quemicetina) . . . . . | ++ | ++ | + |
| CLORTETRACICLINA (Aureomici-<br>na) . . . . .           | +  |    | + |
| DIHIDROESTREPTOMICINA . . . . .                         | +  |    | + |
| ERITROMICINA (Iloticina, Panto-<br>micina) . . . . .    | +  |    | + |
| ESTREPTOMICINA . . . . .                                | +  | +  | + |
| KANAMICINA (Kantrex) . . . . .                          | +  |    | + |
| NEOMICINA (Mycifradín) . . . . .                        | +  |    |   |
| NISTATIN (Micostatín, Fungicidina)                      |    |    | + |
| NOVOBIOCINA (Cathomicina, Alba-<br>micina) . . . . .    | +  | +  | + |
| OLEANDOMICINA (Matromicina)<br>Romicil) . . . . .       | +  |    | + |
| OXITETRACICLINA (Terramicina) .                         | +  | +  | + |
| PENICILINA . . . . .                                    |    | +  | + |

3. Antibacterianos y antiparasita-  
rios: quimioterápicos

|                                                    |   |    |   |
|----------------------------------------------------|---|----|---|
| ACIDO PARA-AMINO SALICILICO<br>P.A.S. . . . .      | + | +  |   |
| AMODIAQUIN (Camoquin) . . . .                      |   | +  |   |
| ANTIMONIALES (Fuadina, Neosti-<br>bosán) . . . . . |   | ++ |   |
| ARSENICALES INORGANICOS . . . .                    | + | ++ | + |
| BISMUTICOS (Sales de Bi) . . . .                   | + | ++ |   |



| DROGAS                                        | Anemia<br>Aplástica | Leucopenia<br>y/o Agranu-<br>locitosis | Púrpura<br>Tromboci-<br>topénica |
|-----------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| DERIVADOS ARSENOBENZENICOS                    | ++                  |                                        | +                                |
| DINITROFENOL (Aldifen)                        | +                   |                                        |                                  |
| EMETINA                                       |                     | +                                      | +                                |
| ISONIAZIDA (Hydracid, Nicotibina,<br>Rimifon) | +                   |                                        | +                                |
| MEPACINA (Pacatal)                            | +                   |                                        | +                                |
| MERCURIALES INORGANICOS                       | +                   |                                        |                                  |
| MERCURIALES ORGANICOS                         | +                   |                                        |                                  |
| METOXICLORO (Marlate)                         | +                   |                                        |                                  |
| NITROFURANTOINA (Furadantin)                  | +                   |                                        |                                  |
| PIRIMETAMINA (Daraprin)                       |                     |                                        | +                                |
| PAMAQUINA (Plasmoquina, Quipe-<br>nil)        |                     | ++                                     |                                  |
| PLATA COLOIDAL (Argyrol)                      | +                   |                                        | +                                |
| QUINACRINA                                    |                     |                                        | +                                |
| QUININA                                       | +                   | ++                                     |                                  |
| SULFONAMIDAS                                  | +                   | ++                                     |                                  |
| TETRACLORURO DE CARBONO                       | +                   |                                        |                                  |
| <b>4. Anticonvulsivantes:</b>                 |                     |                                        |                                  |
| DIFENILHIDANTOINA (Dilantin,<br>Antisacer)    | +                   |                                        | +                                |
| MEFENITOINA (Mesantoina)                      | ++                  |                                        |                                  |
| PARAMETADIONE (Paradione)                     | +                   |                                        |                                  |
| TRIMETADIONE (Tridione)                       | +                   | ++                                     |                                  |
| <b>5. Antihistamínicos:</b>                   |                     |                                        |                                  |
| CLORFENIRAMINA (Clorotrimeton)                | +                   |                                        | +                                |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl, Ami-<br>dryl)        | +                   |                                        | +                                |
| FENINDAMINA (Tephorin)                        | +                   |                                        |                                  |
| FENOTIAZINICOS (Fenergán)                     |                     | +                                      |                                  |
| METAFENILENA (Diatrin)                        |                     | +                                      |                                  |
| METAPIRILENE (Histadil)                       | +                   |                                        |                                  |
| TONZILAMINA (Neohetromina)                    |                     | +                                      |                                  |
| TRIPLELENAMINA (Piribenzamina)                | +                   | ++                                     |                                  |
| <b>6. Antitiróideos:</b>                      |                     |                                        |                                  |
| DERIVADOS MERCAPTOIMIDAZO-<br>LICOS           | +                   | ++                                     |                                  |
| DERIVADOS TIOURACILICOS                       | +                   | ++                                     |                                  |

| DROGAS                                              | Anemia<br>Aplástica | Leucopenia<br>y/o Agranu-<br>locitosis | Púrpura<br>Tromboci-<br>topénica |
|-----------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| <b>7. Drogas psicotrópicas:</b>                     |                     |                                        |                                  |
| AZACICLONOL (Frenquel) . . . .                      |                     | +                                      |                                  |
| CLORPROMAZINA y varios otros . . . .                | ++                  |                                        | +                                |
| FENOTIAZINICOS . . . . .                            | +                   |                                        |                                  |
| HIDROXICINA (Atarax) . . . . .                      |                     | +                                      |                                  |
| IMIPRAMINA (Tofranil) . . . . .                     |                     |                                        | +                                |
| IPRONIAZIDA (Marsilid) . . . . .                    | +                   |                                        | +                                |
| MEPAZINA (Pacatul) . . . . .                        |                     |                                        | +                                |
| MEPROBAMATO (Ecuamil, Miltown) . . . .              | +                   |                                        | +                                |
| PIPRADOL (Meratran) . . . . .                       |                     | +                                      |                                  |
| <b>8. Insecticidas:</b>                             |                     |                                        |                                  |
| CLOROFENOTANO (D.D.T.) . . . . .                    | +                   | +                                      | +                                |
| <b>9. Misceláneos:</b>                              |                     |                                        |                                  |
| ACETAZOLAMIDA (Diamox, Na-<br>trionex) . . . . .    | +                   | ++                                     |                                  |
| ALQUITRANES . . . . .                               | +                   |                                        |                                  |
| AMINOFILINA (Teofilina, Amino-<br>cardol) . . . . . | +                   |                                        |                                  |
| AMOBARBITAL (Amital) . . . . .                      | +                   | ++                                     | +                                |
| ANTAZOLINA (Antistina) . . . . .                    |                     | +                                      |                                  |
| BENZTROPINA (Cogentin) . . . . .                    |                     | +                                      | +                                |
| CARBUTAMIDA (Orabetic) . . . . .                    |                     |                                        | +                                |
| CLOROTIAZIDA (Clotride, Diuril) . . . . .           |                     | +                                      | +                                |
| CLORPROPAMIDA (Diabinese) . . . . .                 |                     | +                                      | +                                |
| CODEINA . . . . .                                   | +                   |                                        | +                                |
| COLCHICINA . . . . .                                | +                   |                                        | +                                |
| COMPUESTOS DE ORO . . . . .                         | ++                  |                                        | +                                |
| CUMARINA (Dicumarol) . . . . .                      | +                   |                                        |                                  |
| D-ANFETAMINA (Dexedrina) . . . . .                  | +                   | +                                      | +                                |
| DIETILESTILBESTROL (Stilbestrol) . . . . .          |                     |                                        | +                                |
| DIGITALICOS (Digitalina, Digitoxi-<br>na) . . . . . | +                   | +                                      |                                  |
| EFEDRINA (Efedral) . . . . .                        |                     | +                                      |                                  |
| ETIL-AMINO BENZOATO (Benzo-<br>caína) . . . . .     | +                   |                                        |                                  |
| FENILEFRINA (Neo-Synefrina) . . . . .               | +                   |                                        | +                                |
| FENOBARBITAL (Gardenal, Lumi-<br>nal) . . . . .     | +                   | ++                                     |                                  |
| FENOLFTALEINA . . . . .                             |                     | +                                      | +                                |
| HIDRATO DE CLORAL . . . . .                         |                     | +                                      | +                                |



| DROGAS                                        | Anemia<br>Aplástica | Leucopenia<br>y/o Agranu-<br>locitosis | Púrpura<br>Tromboci-<br>topénica |
|-----------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| HIDROCORTISONA (Cortril, Hidro-<br>cortone)   |                     | +                                      | +                                |
| HIOSCIAMINA (Daturine)                        |                     | +                                      | +                                |
| HIOMATROPINA metilbromuro<br>(Novatropina)    |                     | +                                      |                                  |
| MEFENESINA (Tolserol, Mianesina)              | +                   |                                        | +                                |
| MEPERIDINA (Petidine, Demerol)                |                     | +                                      | +                                |
| MERALURIDE (Mercurhydrin)                     | +                   | +                                      | +                                |
| METANOL (Alcohol metílico)                    | +                   |                                        |                                  |
| MORFINA                                       |                     | +                                      | +                                |
| NAFAZOLINA (Privina, Niazol)                  |                     | +                                      | +                                |
| PENTAERITRITOL TETRANITRATO<br>(Peritrate)    | +                   | +                                      | +                                |
| PENTOBARBITAL (Nembutal)                      | +                   | +                                      | +                                |
| PLOMO                                         | +                   |                                        |                                  |
| PREDNISOLONA (Meticortelone,<br>Delta-cortef) |                     | +                                      | +                                |
| PREDNISONA (Meticorten, Ultra-<br>corten)     |                     | +                                      | +                                |
| PROBENICID (Benemid)                          | +                   |                                        |                                  |
| PROCAINAMIDA (Pronestyl, Pro-<br>cardyl)      |                     | +                                      |                                  |
| PROPANTELINA (Pro-Banthine)                   |                     | +                                      |                                  |
| QUINIDINA (Conquinina)                        | +                   |                                        | +                                |
| RESERPINA (Serpasol, Reserpex)                | +                   |                                        | +                                |
| SECOBARBITAL (Seconal)                        |                     | +                                      | +                                |
| SUCCINILCOLINA (Quelicín)                     |                     | +                                      |                                  |
| SULFONAS HIPOGLICEMIANTES                     | +                   | +                                      | +                                |
| TIOPIENTAL (Pentotal)                         |                     | +                                      |                                  |
| TOLAZOLINA (Priscol, Priscoline)              | +                   |                                        | +                                |
| TOLBUTAMIDA (Orinase)                         |                     |                                        | +                                |
| TNT                                           | +                   |                                        |                                  |
| TRIAMCINOLONA (Kenacort, Le-<br>dercort)      |                     | +                                      |                                  |

- 1) **Hiperplasia de la médula ósea.**—Suele afectar sólo al tejido eritroblástico o al tejido mieloblástico o ambos a la vez.

La hiperplasia del tejido eritroblástico puede ser, a su vez, primaria, por lo que parece ser acción directa de la droga, tal es el caso de las sales inorgánicas del **cobalto**, como el cloruro de cobalto, que produce rápida e intensa



poliglobulia. En otros casos, la hiperplasia es secundaria a hemólisis y puede evolucionar más bien acompañando a anemia, como sucede con la **anilina**, el **arsénico**, el **plomo** y otros metales pesados.

Otras drogas producen más selectivamente hiperplasia del tejido mieloblástico con la consiguiente producción de leucocitos, cuya cifra, en la sangre puede exceder de la normal. Entre estas drogas está la **acetanilida**, y la **fenacetina**, la **digitoxina** y algunos **arsenicales**.

2) **Hipoplasia o aplasia de la médula roja.**—A diferencia de las pocas drogas, de uso terapéutico, que pueden producir hiperplasia medular, son numerosas las sustancias químicas que producen hipo o aplasia de la médula roja, ya sea en forma universal, de los tejidos eritroblástico, mieloblástico y megacariocítico, o más selectivamente de uno de ellos, en particular del eritroblástico. Jacobsen [1], Moser [2] y otros autores [3-7] han efectuado amplias revisiones de este problema.

Algunas drogas, a condición de ser administradas a dosis altas o por períodos largos de tratamiento, producen regularmente hipo o aplasia de la médula roja, hecho que limita su uso terapéutico [8-9]. Esto es precisamente lo que sucede con la mayoría de las drogas utilizadas para el tratamiento de la leucemia tanto de tipo mieloideo como linfocítico, agudo o crónico [10].

Numerosas drogas producen discrasias sanguíneas, pero sólo ocasionalmente. Es probable que, aparte de cuánto pueda depender directamente de la estructura química de la droga, tienen gran importancia los factores individuales de cada paciente, algunos de los cuales pueden ser de origen genético.

Centenares de autores [11-57] han publicado informes clínicos sobre las discrasias producidas por muchas drogas.



El Comité de Investigaciones del Consejo de Drogas de la Asociación Médica Americana, publicó en 1960, una lista [58] de drogas sobre las cuales había evidencias o sospechas de ser capaces de provocar discrasias sanguíneas. La Tabla V, basada en dicha lista así como en las de Moser [2] y Erslev y Winthrobe [3] enumera un grupo muy amplio —aunque no completo— de agentes químicos que pueden ocasionar distintos tipos de discrasias sanguíneas.

Muchas drogas producen, selectivamente, un tipo de discrasia sanguínea. Según Erslev y Winthrobe [3], el **cloranfenicol** (Cloromicetina) es la droga que más frecuentemente produce pancitopenia, en tanto que las sulfonamidas, especialmente las de acción prolongada, producen trombo-

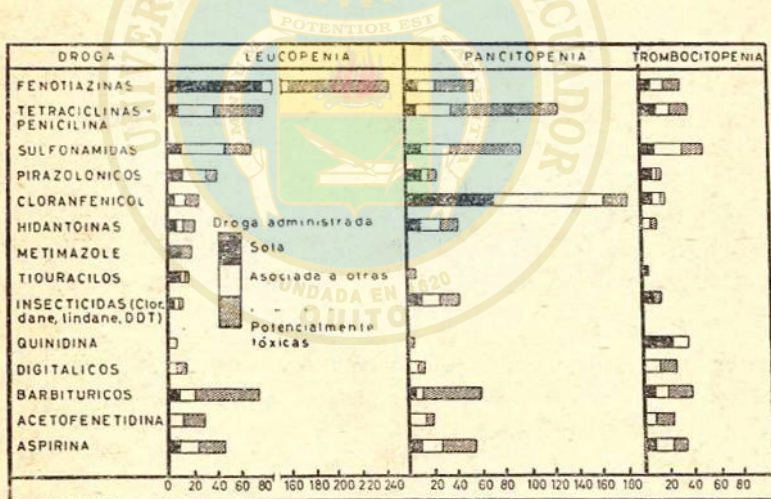


Fig. 10.—Frecuencia de las discrasias sanguíneas producidas por varias drogas.—Frecuencia relativa de leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, producida por sólo una determinada droga, o administrada en asociación con otras sospechosas o no de provocar también discrasias sanguíneas. (Basado en los diagramas de Erslev y Winthrobe [3]).

citopenia y los derivados fenotiazínicos (**clorpromazina**, **prometazina**, etc.), más comúnmente producen leucopenia.

Los diagramas de la Fig. 10, basados en los de Erslev y Winthrobe [3], ponen de manifiesto dicha selectividad. La **quinidina**, por ejemplo, produce casi exclusivamente trombocitopenia y, por consiguiente, púrpura. En cambio el **metimazole** (Tapazol) produce, selectivamente, leucopenia.

Otras drogas no producen este efecto selectivo, como el **ácido acetilsalicílico** (Aspirina) o los **barbitúricos**, que en proporción semejante producen pancitopenia y trombocitopenia.

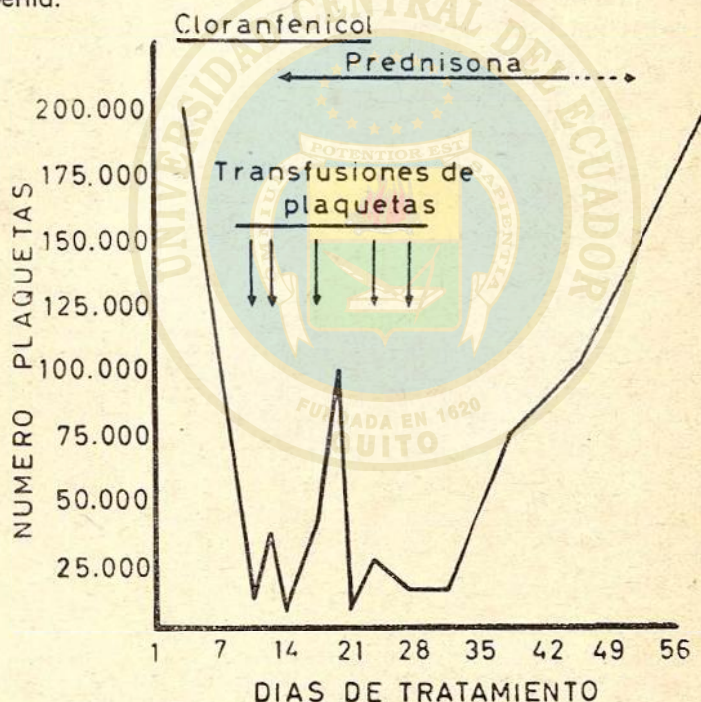


Fig. 11.—**Trombocitopenia inducida por cloranfenicol.**—La disminución del número de plaquetas es rápida, en tanto que el retorno a lo normal, a pesar de las medidas terapéuticas, es lento. (Tomado de Weil [4]).



Como muchas veces se administran dos o más drogas, es preciso saber cuáles son las potencialmente peligrosas, para no inculpar la reacción, impropriamente, a otra droga.

La púrpura trombocitopénica que puede acompañar a la anemia hemolítica o a otra discrasia sanguínea, puede ser muy intensa, con una rápida y fuerte caída del número de plaquetas. Este fenómeno se ha observado, por ejemplo, como consecuencia de la administración del **cloranfenicol** (Cloromicetina) [4], Fig. 11. En estos casos, el retorno a los valores normales exige no sólo la suspensión de la droga, sino la administración directa de plaquetas. Los corticoides ejercen también influencia favorable.

**Púrpura no trombocitopénica.**—Como se ve en la Tabla V, muchas drogas producen púrpura trombocitopénica [2,3]. En algunos casos se ha descubierto un mecanismo antigénico [59-61] (Tabla VI). Sin embargo, ciertas otras sustancias, Tabla VII, son capaces de producir púrpura sin trombocitopenia [62-65]. Algunas producen hipoprotrombinemia, pero otras no.

**Tabla VI**

**DROGAS QUE PRODUCEN PURPURA TROMBOCITOPÉNICA Y OTRAS DISCRASIAS POR MECANISMO ANTIGENICO**

**Probable**

ACETAZOLAMIDA  
ARSENICOS ORGANICOS  
ASPIRINA

QUINIDINA  
QUININA  
SULFONAMIDAS

**Possible**

ANTIPIRINA  
APROBARBITAL  
BISMUTO  
DIGITOXINA  
DIGITROFENOL  
ESTREPTOMICINA  
ESTROGENOS SINTETICOS  
MERCURIALES

METILPARAFENOL  
OXITETRACICLINA  
FENOBARBITAL  
FENILBUTAZONA  
SALICILATO DE SODIO  
TIOUREA  
TRIMETADIONE  
YODURO DE POTASIO



Tabla VII

## DROGAS QUE PRODUCEN PURPURA

|                              |                     |
|------------------------------|---------------------|
| ACTH                         | NERBAFEN            |
| ACETOFENETIDINA (Fenacetina) | NEOMICINA           |
| ATROPINA                     | PENICILINA-PROCAINA |
| BISMUTO                      | QUININA             |
| CORTISONA                    | ESTREPTOMICINA      |
| HIDRATO DE CLORAL            | VENENO DE CULEBRA   |
| KANAMICINA (Kantrex)         | YODO                |

## Por hipoprotrombinemia

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| CLORPROMAZINA (Largactil)                              |
| CUMARINICOS (potencializados por sulfas y salicílicos) |
| SULFISOXAZOL (Gantrisin)                               |
| TIOURACILICOS.                                         |

**Proliferación maligna.**—Finalmente, algunas sustancias químicas, experimentalmente en animales de laboratorio, producen proliferación maligna del tejido mieloides [4]. Es posible que drogas relacionadas químicamente con estos compuestos que se enumeran en la Tabla VIII, pueden producir en el hombre proliferación maligna. Se conoce también que en la especie humana, entre otras drogas [66-68], varias sustancias usadas como anticonvulsivos, tanto las indicadas en el pequeño mal, como los derivados oxazolidínicos, así como las indicadas en el gran mal, como los compuestos hidantoínicos, son capaces de producir linfomas [93].



---

**Tabla VIII**


---

**DROGAS QUE PRODUCEN PROLIFERACION MALIGNA**

(Parcialmente basada en Jacobsen [97])

- |                                                                                                                                |                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. <b>Producen leucemia en animales:</b></p> <p>BENZENO<br/>ESTROGENOS<br/>INDOL<br/>METILCOLANTRENO</p>                    | <p>ETOTOINA (Peganone)<br/>FENSUXIMIDE (Milontin)<br/>MESANTOINA<br/>TRIMETADIONE (Tridione)</p>       |
| <p>2. <b>Producen linfomas, en pacientes humanos:</b></p> <p><b>Anticonvulsivantes:</b></p> <p>DIFENILHIDANTOINA (Dilatin)</p> | <p><b>Otras drogas:</b></p> <p>FENILBUTAZONA (Butazolidina)<br/>YODO RADIOACTIVO (I<sub>131</sub>)</p> |
- 

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- [1] JACOBSON, W.: The toxic action of drugs on the bone marrow. En: The evaluation of drug toxicity, by A. Walpole & A. Spinks, Churchill Ltd., London, 1958.
- [2] MOSER, R.H.: Diseases of medical progress: hematologic diseases. Clin. Pharmacol. & Therap. **2**: 465, 1961.
- [3] ERSLEV, A.J., and WINTHROBE, M.M.: Detection and prevention of drug-induced blood dyscrasias. J.A.M.A. **181**: 114, 1962.
- [4] WEIL, P.G.: Drug-induced blood dyscrasias. Canad. M.A.J. **87**: 685, 1962.
- [6] DE LEEUW, N.K.M., SHAPIRO, L., and LOWENSTEIN, L.: Drug-induced hemolytic anemia. Ann. Int. Med. **58**: 592, 1963.
- [7] HARRIS, J.W.: Studies on mechanism of drug-induced hemolytic anemia. J. Lab. Clin. Med. **47**: 760, 1956.

- [8] WINTHROBE, M.M.: Clinical hematology, Lea & Febiger, Philadelphia, 1956.
- [9] Report of Council on Drugs: blood dyscrasias associated with chloramphenicol, J.A.M.A. **172**: 2.044, 1960.
- [10] HART, G.D.: Chemotherapy of malignant disease: a review of theory and practice. Canad. M.A.J. **86**: 575, 1962.
- [11] BROD, R.C.: Blood dyscrasias associated with tolbutamide therapy. J.A.M.A. **171**: 296, 1959.
- [12] DACIE, J.V.: The hemolytic anemias: congenital and acquired, Grune & Stratton, Inc., New York, 1954.
- [13] DERN, R.J., WEINSTEIN, I.M., LEROY, G.V., TALMAGE, D.M., and ALVING, A.S.: The hemolytic effect of primaquine. II.: The localization of drug-induced hemolytic defect in primaquine sensitive individuals, J. Lab. & Clin. Med. **43**: 303, 1954.
- [14] EVANS, R.S., and FORD, W.P.: Studies of the bone marrow in immunological granulocytopenia: following administration of salicylazosulfapyridine, A.M.A. Arch. Int. Med. **101**: 244, 1958.
- [15] FIORE, J.M., and NOONAN, F.M.: Agranulocytosis due to Mezapazine (phenothiazine), New Eng. J. Med. **260**: 375, 1959.
- [16] FLEXNER, J.M., and HARTMAN, R.C.: Megaloblastic anemia associated with anticonvulsant drugs, Am. J. Med. **28**: 386, 1960.
- [17] GIRWOOD, R.H., and TENMAN, J.A.R.: Megaloblastic anemia occurring during primidone therapy, Brit. M.J. **1**: 146, 1956.
- [18] GREWALL, R.S.: The role of quinine in hemolysis, Brit. J. Pharmacol. **13**: 175, 1958.
- [19] HAUNTZ, E.A., CARDY, J.D., and GRAHAM, C.M.: Agranulocytosis due to Gantrisin, J.A.M.A. **144**: 1179, 1950.
- [20] HOLSINGER, D.R., HANLON, D.G., and WELCH, J.S.: Fatal aplastic anemia following sulfamethoxypyridazine therapy, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **33**: 679, 1958.
- [21] JOST, F.: Blood dyscrasias associated with tolbutamide therapy, J.A.M.A. **169**: 1468, 1959.
- [22] HAELBLING, R., and CONRAD, F.G.: Agranulocytosis due to chlor-diazepoxide hydrochloride, J.A.M.A. **174**: 1.863, 1960.
- [23] KARLIN, H.: Fatal agranulocytosis following chlorpropamide treatment of diabetes, New Eng. J. Med. **262**: 1.076, 1960.
- [24] KORST, D.R.: Agranulocytosis caused by phenothiazine derivatives, J.A.M.A. **170**: 2.076, 1959.
- [25] MacINTOSH, P.C., and HUTCHISON, J.L.: Megaloblastic anemia



- due to anti-convulsant therapy: report of a case responding to vitamin B<sub>12</sub>, *Canad. M.A.J.* **82**: 365, 1960.
- [26] NORDQUIST, P., CRAMER, G., and BJORNTORP, P.: Thrombocytopenia during chlorpromazine treatment, *Lancet* **1**: 271, 1959.
- [27] PALMER, J.G., CARTWRIGHT, C.E., and WINTHROBE, M.M.: Experimental production of leukopenia in rats by thyroid feeding, *Am. J. Physiol.* **171**: 385, 1952.
- [28] PASTOR, B.H., and TETRAULT, A.F.: Granulocytosis and scarlatini-form eruption due to phenindione, *J.A.M.A.* **161**: 873, 1956.
- [29] RICH, M., and BELLE, M.S.: Agranulocytosis resulting from methimazole (Tapazole), *J.A.M.A.* **167**: 573, 1958.
- [30] RITZ, N.D., and FISHER, M.J.: Agranulocytosis due to administration of salicylazosulfapyridine (Azulfidine), *J.A.M.A.* **172**: 237, 1960.
- [31] ROBSON, H.N., and LAWRENCE, J.R.: Megaloblastic anemia induced by phenylbutazone, *Brit. M.J.* **2**: 475, 1959.
- [32] SCHWARTZ, M.J., and NORTON, S.W. II: Thrombocytopenia and leukopenia associated with use of sulfamethoxypyridazine, *J.A.M.A.* **167**: 457, 1958.
- [33] SHERWIN, A.L., WAIT, R.H., and COOPER, B.A.: Megaloblastic anemia associated with phenobarbital therapy, *Canad. M.A.J.* **82**: 368, 1960.
- [34] SMILEY, R.K., CARTWRIGHT, G.E., and WINTHROBE, M.M.: Fatal aplastic anemia following chloramphenicol (Chloromycetin) administration, *J.A.M.A.* **149**: 914, 1952.
- [35] SMITH, P.: Fatal agranulocytosis due to phenylindanedione, *Ann. Int. Med.* **51**: 617, 1959.
- [36] SUMMERSKILL, W.H.J., and ALVAREZ, A.S.: Salicylate anaemia, *Lancet* **2**: 925, 1958.
- [37] TASHJIAN, A.H., Jr., and LEDDY, J.P.: Agranulocytosis associated with phenindione, *A.M.A. Arch. Int. Med.* **105**: 121, 1960.
- [38] YULES, J.H., and BAKER, H.: Agranulocytosis during chlorpromazine therapy, *Bull. Tufts—New Eng. M. Ctr.* **1**: 224, 1955.
- [39] HUGULEY, C.M., ERSLEV, A.J., and BERGSAGEL, D.E.: Drug-related blood dyscrasias, *J.A.M.A.* **177**: 23, 1961.
- [40] FREEDMAN, A.L., BARR, P.S., and BRODY, E.A.: Hemolytic anemia due to quinidine: observations on its mechanism, *Amer. J. Med.* **20**: 806, 1956.
- [41] BEUTLER, E.: Drug-induced hemolytic anemia, in: *Metabolic Basis*



- of Inherited Disease, by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, and D.S. Frederickson; McGraw-Hill Book Co., New York, 1960.
- [42] HRENOFF, A.K., and ANDERSON, H.H.: Chronic toxicity of chloramphenicol to bone marrow of macaques, *Med. Exp.* **4**: 183, 1961.
- [43] KRAKOFF, I.H., KARNOFSKY, D.A., and BURCHENAL, J.H.: Effects of large doses of chloramphenicol on human subjects, *New Eng. J. Med.* **252**: 7, 1955.
- [44] OZER, F.L., TRUAX, W.E., and LEVINE, W.C.: Erythroid hypoplasia associated with chloramphenicol therapy, *Blood* **16**: 997, 1960.
- [45] MCGOVERN, F.H.: Granulocytopenia following ingestion of causalin, *J.A.M.A.* **115**: 1359, 1940.
- [46] SCOTT, J.L., CARTWRIGHT, G.E., and WINTHROBE, M.M.: Acquired aplastic anemia: analysis of 39 cases and review of pertinent literature, *Medicine* **38**: 119, 1959.
- [47] FREEDMAN, A.L., BARR, P.S., BRODY, E.A.: Hemolytic anemia due to quinidine: observations on its mechanism. *Amer. J. Med.* **20**: 806, 1956.
- [48] MUIRHEAD, E.E., GROVES, M., GUY, R., HALDEN, E.R., BASS, R.K.: Acquired hemolytic anemia, exposures to insecticides and positive Coombs' test dependent on insecticide preparations, *Vox Sang.* **4**: 277, 1959.
- [49] CRUZ, W.O.: Acetylphenylhydrazine anemia. I. The mechanism of erythrocyte destruction and regeneration. *Amer. J. Med. Sc.* **202**: 781, 1941.
- [50] ROSS, J.F., PAEGEL, B.L.: Acute hemolytic anemia and hemoglobinuria following sulfadiazine medication; report of a case. *Blood* **1**: 189, 1946.
- [51] EMERSON, C.P., HAM, T.H., CASTLE, W.B.: Hemolytic action of certain organic oxidants derived from sulfanilamide, phenylhydrazine and hydroquinone. *J. Clin. Invest.* **20**: 451, 1941.
- [52] MARQUEZY, R.A., BACH, C., CAYLA, J.: Intoxication par la phénylsemicarbazide; anémie hémolytique avec hépatite (2 observations). *Arch. Franc. Pédiat.* **7**: 624, 1950.
- [53] MARIE, J., FABIANI, P., SERINGE, P., SALET, J., ATTAL, ELIACHAR, and MAILLARD: Anémie hémolytique aigüe du nourisson déterminée par l'administration de phénylsemicarbazide. *Arch. Franc. Pédiat.* **7**: 521, 1950.
- [54] BARIBEAU, G., LONG, L.A.: Anémie hémolytique secondaire à l'ingestion de Cryogénine. *Un. Méd. Canada* **90**: 1.085, 1961.



- [55] KIMBRO, E.L., SACHS, M.V., and TORBERT, J.V.: Mechanism of the hemolytic anemia induced by nitrofurantoin (Furadantin). Further observations on the incidence and significance of "primaquine-sensitive" red cells. *Bull. Hopkins hosp.* **101**: 245, 1957.
- [56] CARTER, R.G.: Acute hemolytic anemia during sulfonamide therapy. *Canad. M.A.J.* **84**: 112, 1961.
- [57] SPRIGGS, A.J., SMITH, R.S., GRIFFITH, H., TRUELOVE, S.C.: Heinz-body anaemia due to salicylazosulphapyridine. *Lancet* **1**: 1.039, 1958.
- [58] Tabulation of therapeutic and other agents involved in blood dyscrasias, publication of the Committee on Research of the Council on Drugs of the American Medical Association, July, 1960.
- [59] FORSHAM, P.M., and colab.: Current trends in research and clinical management of diabetes (Symposium), *Ann. N.Y. Acad. Sc.* **82**: 519, 1959.
- [60] JAFFE, M.O., and KIERLAND, R.R.: Purpura due to chlorothiazide (Diuril), *J.A.M.A.* **168**: 2.264, 1958.
- [61] GESINK, M.H., and BRADFORD, H.A.: Thrombocytopenic purpura associated with hydrochlorothiazide therapy, *J.A.M.A.* **172**: 556, 1960.
- [62] WINTHROBE, M.M.: *Clinical hematology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1956.
- [63] KURKCUOGLU, M., and McELFRESH, A.E.: An anticoagulant property of antibiotics from *Streptomyces* species: its possible relation to ecchymoses at injection sites, *New Eng. J. Med.* **260**: 926, 1959.
- [64] HOROWITZ, H.I., SHAPIRO, B., and RUBIN, I.L.: Athrombocytopenic purpura caused by chlorothiazide, *N.Y. J. Med.* **59**: 1117, 1958.
- [65] BIGGS, R., and MccFARLAND, R.G.: *Human blood coagulation and its disorders*, 2nd ed, Oxford University Press & Blackwell Scient. Publications, London, 1957.
- [66] ALLEN, J.C., and JACOBSON, L.O.: Hyperheparinemia, cause of the hemorrhagic syndrome associated with total body irradiation, *Science* **105**: 388, 1947.
- [67] BEICKERT, A., and KUEHNE, H.: Dermatomyositis with immune leukopenia caused by a phenothiazine? *Schweiz. Med. Wchschr.* **90**: 132, 1960.
- [68] HOEFLE, H., Jr., and WELHAMS, R.C., Jr.: Whirlpool induced purpura in anaphylactoid purpura, *Am. J. M. Sc.* **238**: 610, 1959.

## Capítulo VII

### EFFECTOS COLATERALES:

### Los Antibióticos

El cada día creciente grupo terapéutico de los antibióticos, tiene en común, la propiedad de inhibir intensamente la reproducción de ciertos microorganismos y a veces, producir aun la destrucción de éstos. También tienen en común, los antibióticos, el ser productos metabólicos, obtenidos por fermentación de ciertos vegetales, particularmente hongos.

Químicamente difieren en forma considerable. Nada tiene que ver la estructura química del cloranfenicol con la de la penicilina o de la anfotericina. En cambio, puede considerarse como un grupo farmacodinámico afín el de las penicilinas naturales y sintéticas, el de las tetraciclinas naturales y sintéticas, etc.

Ciertos efectos colaterales están ligados al efecto antibiótico y por esto puede considerarse conjuntamente a un grupo tan heterogéneo de drogas. En cambio, aquellos efectos colaterales dependientes de las específicas propiedades farmacodinámicas de cada antibiótico o de cada grupo de éstos, requiere un estudio discriminativo de cada uno.

Los antibióticos pueden provocar muy variados efectos colaterales. Además, en razón del elevado consumo de estas



**Tabla IX**  
**EFFECTOS COLATERALES Y OTRAS REACCIONES INDESEABLES PRODUCIDAS POR LOS ANTIBIOTICOS \***

| Antibiótico                                | Efectos menores                                                                              | Efectos mayores                            |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| PENICILINAS . . . . .                      | Dermopatías alérgicas: eritema, urticaria, edema; enf. del suero, dermatitis por contacto    | Shock anafiláctico, dermatitis exfoliativa |
| KANAMICINA (Kantrex)                       | Proctitis, alteraciones renales, alergia                                                     | Sordera                                    |
| VANCOMICINA (Vancocin)                     | Flebitis, hiperpirexia, alergia                                                              | Sordera                                    |
| NEOMICINA (Mycifradin)                     | Dolor local                                                                                  | Sordera, lesión renal                      |
| POLIMIXINA B (Aerosporin)                  | Dolor local, parestesias, ataxia cerebelosa                                                  | Nefropatía                                 |
| BACITRACINA (Penitracin)                   |                                                                                              | Lesión renal                               |
| ESTREPTOMICINA Y DIHIDROESTREPTOMICINA     | Parestesias, dermatitis alérgica                                                             | Sordera, discrasias sanguíneas             |
| CLORANFENICOL (Chloromycetin, Quemicetina) | Alergia cutánea                                                                              | Discrasias sanguíneas (agranulocitosis)    |
| ERITROMICINA (Iloticina, Pantomicina)      | Trastornos intestinales                                                                      | Infecciones sobre-añadidas                 |
| RISTOCETINA (Riston)                       | Flebitis                                                                                     | Infecciones sobre-añadidas                 |
| TRICOMICINA (Cabimicina)                   | Náusea, vómito                                                                               | Discrasias sanguíneas                      |
| TETRACICLINAS . . . . .                    | Alergia, trastornos gastrointestinales, Alteraciones de la dentición y pigmentación dentaria | Infección sobre-agregada por estafilococos |
| COLISTINA (Colimicina)                     | Dolor local (en adminis. intramuscular)                                                      | Relajación de la fibra estriada            |
| GRISEOFULVIN (Fulvicin, Fulcin)            | Cefalea intensa                                                                              | Fotosensibilización                        |

\* Basada en Moser [4].



drogas en todo el mundo, el número de pacientes que son víctimas de los efectos indeseables de los antibióticos es crecido.

Los efectos indeseables de los antibióticos pueden deberse a:

- A) Alteración del equilibrio microbiológico.
- B) Reacción alérgica o anafiláctica.
- C) Idiosincrasia.
- D) Propiedades farmacodinámicas intrínsecas.

En la Tabla IX se resumen algunos de estos efectos, en relación a los antibióticos de mayor uso terapéutico. Amplia información sobre el problema de efectos indeseables de los antibióticos puede encontrarse en las obras de Welch [1], Martí-Ibáñez [2] y Kuemmerle y colaboradores [3]. El conciso resumen que presentamos sigue, en líneas generales, la revisión efectuada por Moser [4].

#### A. Alteraciones del equilibrio microbiológico

Los antibióticos al destruir o simplemente inhibir el desarrollo de sólo ciertos microorganismos y más aún, de sólo ciertas cepas o variedades, alteran el ambiente ecológico, la relación cuantitativa y la distribución estadística del micromundo biológico, creando una serie de problemas médicos, algunos de suma gravedad.

1) **Infección por cepas resistentes.**—La frecuencia de mutaciones entre las bacterias es muy alta. Cuando dichas mutaciones se producen, sea **in-vivo** o **in-vitro**, en presencia de un antibiótico, pero en concentración insuficiente para destruir a todos los individuos de la población bacteriana, comienzan a seleccionarse los mutantes más resistentes. Este proceso puede seguir a lo largo de muchas generaciones



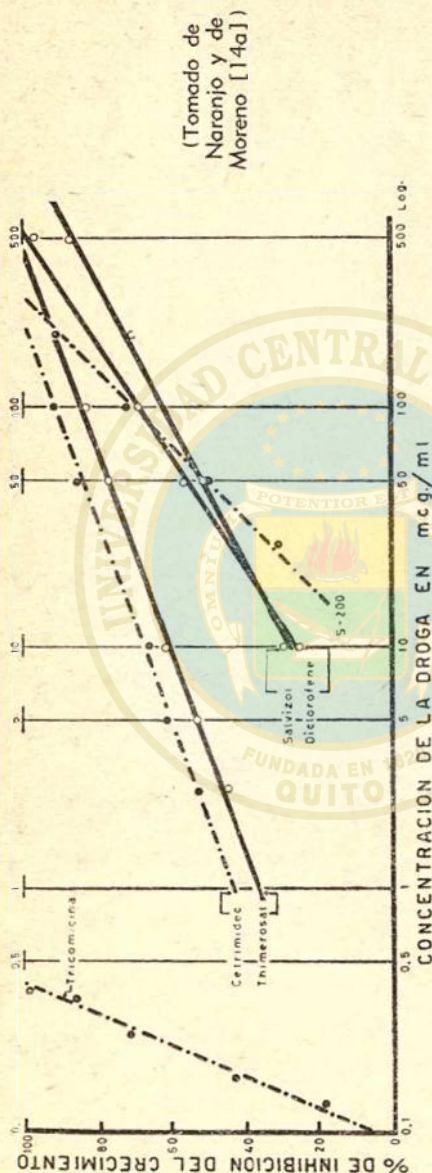


Fig. 12.—Curvas de relación entre el logaritmo de concentración de varias drogas y su efecto inhibitorio del crecimiento de la monilia.—El grado de inclinación de la regresión es inversamente proporcional al grado de selectividad del efecto antimicrobiano. Puede observarse que la "curva" de efecto de la **Tricomicina**, tiene una muy escasa inclinación, en cambio, la del **Thimerosal** (Merthiolate), es fuertemente inclinada. La primera se comporta, entonces, como una droga altamente selectiva contra la **Candida albicans**, en tanto que la segunda es un quimioterápico poco selectivo.

La "adaptación" biológica a un ambiente desfavorable como es el que se produce por la presencia de un quimioterápico, es más fácil y probable, si la droga es poco selectiva y la inhibición total de los microorganismos se produce sólo con elevadísimas concentraciones que, desde luego, no son posibles sino **in-vitro** y no **in-vivo** por resultar tóxicas también para el animal huésped o el paciente humano.

La "mutación", es decir, el cambio genético que vuelve una cepa "sensible" en "resistente" a un antibiótico o quimioterápico, es posible también frente a drogas altamente selectivas.

e irse seleccionando cepas, cada vez más resistentes a un antibiótico determinado. El uso impropio de antibióticos [5-9]: dosis insuficiente [10], período muy breve de administración, uso "profiláctico" [11-14] etc., crea condiciones apropiadas para la selección de cepas resistentes.

Mientras más selectiva es la acción de un antibiótico o un quimioterápico sobre un determinado microorganismo, más corta es la distancia entre la concentración de la droga para inhibir el desarrollo al 50% ( $CE_{50}$ ) y aquella para inhibirlo totalmente (100%) e inversamente.

En la Fig. 12 se presentan ejemplos de diverso grado de selectividad de varias drogas sobre una cepa de **Candida albicans**. Mientras en el caso de la **Tricomicina** la  $CE_{100}$  es sólo 2 veces mayor que la  $CE_{50}$ , en el caso del **thimerosal** (Merthiolate), ésta es 120 veces mayor, es decir, es muy poco selectiva. Parece que el apareamiento de cepas resistentes es más frecuente en el caso de drogas poco selectivas. Más todavía, se requieren dosis muy altas para un efecto antimicrobiano más intenso y por consiguiente los riesgos de efectos colaterales y tóxicos, son mayores.

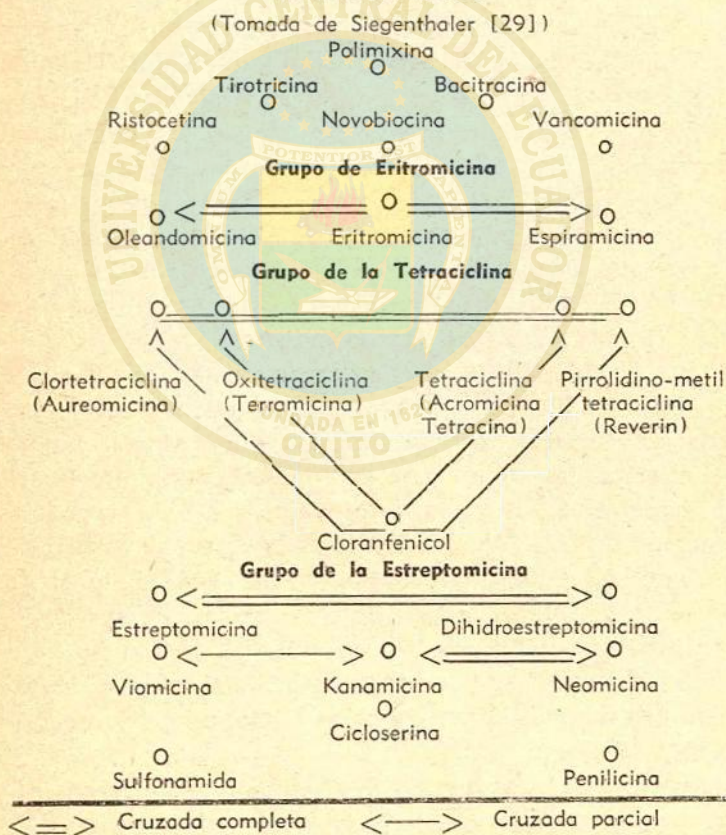
Los antibióticos actúan selectivamente: unos, sobre pocas especies bacterianas; otros, sobre muchas (antibióticos de amplio espectro). Inicialmente, una especie bacteriana aparece "sensible" a un determinado antibiótico, pero después de pocos años de uso terapéutico [15-17] comienzan a aparecer las variedades resistentes y cada vez más resistentes. Este fenómeno implica un doble peligro: la producción de alteraciones y efectos tóxicos por las dosis, progresivamente altas que se requiere del antibiótico para detener la infección y a veces, a pesar de esas dosis, imposibilidad de detener la proliferación bacteriana, con el consiguiente resultado fatal.

No hay antibiótico que haya sido empleado terapéuticamente por varios años, del cual no se hubieran descrito



cepas resistentes [11,18-23]. Parece que ciertos antibióticos, como la penicilina [24-26], inducen más fácilmente el apareamiento de mutantes resistentes en tanto que otros lo hacen menos frecuentemente [15]. Una cepa que desarrolla resistencia a un antibiótico, desarrolla también a otros cuya estructura química sea muy semejante al primero. Tal

**Tabla X**  
RESISTENCIA CRUZADA A LOS DISTINTOS ANTIBIOTICOS





el caso de la resistencia cruzada entre las tetraciclinas. En la Tabla X, se esquematiza algunas de las posibilidades de resistencia cruzada. En cambio, mientras más distinta va siendo la molécula, como sucede con el grupo de penicilinas sintéticas, menor va siendo la posibilidad de resistencia cruzada.

2) **El estafilococo penicilino-resistente.**—Entre las bacterias que han desarrollado cepas resistentes a uno o más antibióticos, la más importante es, quizá, la especie ***Micrococcus pyogenes var. aureus***, denominada vulgarmente estafilococo dorado.

Las cepas resistentes a la penicilina aparecieron en el ambiente hospitalario [10,25], donde se ha abusado del uso de dicho antibiótico como preventivo de infecciones post-operatorias.

Luego aparecieron los "portadores" sanos de estafilococos penicilinoresistentes y finalmente el estafilococo se ha extendido a ambientes extrahospitalarios [24].

La gravedad del problema de la difusión de las cepas resistentes no consiste sólo en que una infección piógena se prolongue largamente sino en que han aparecido nuevos cuadros patológicos o se han vuelto frecuentes aquellos que eran excepcionales. Tal el caso de la temible neumonía a estafilococo, o la parotiditis de los viejos [26].

3) **Septisemia e infecciones por gérmenes gram-negativos.**

Antes de la era de los antibióticos, la septicemia por bacterias gram-negativas era un fenómeno excepcional. En la actualidad, gracias a la proliferación de cepas resistentes y al cambio del equilibrio microbiológico, este tipo de septicemias, como lo han demostrado Black y colab. [27] y otros [28,29], ha dejado de ser excepcional.

Algo semejante sucede con las uretritis y cistitis por ***Escherichia coli*** (colibacilo), cuya frecuencia va en aumento



con la concomitante disminución de estas infecciones por otros agentes etiológicos.

El impropio uso de antibióticos de amplio espectro, para combatir una infección localizada en cualquier sitio del organismo, ha traído, entre otras consecuencias, la selección y multiplicación de cepas patógenas de **Escherichia coli**, resistentes a muchos antibióticos [30]. Los cambios ecológicos intestinales, han favorecido el desarrollo, sobre todo, de ciertas cepas como la 0111B4 y la 055B12 (Benton [31]) y la 0119B14 (Muggia [32]) y otras [33]. Estas cepas son ahora, las causantes de numerosos casos de enteritis que evolucionan con una violencia inusitada, llevando especialmente a los niños, a una rápida y grave deshidratación [34].

4) **Virulentación de bacterias saprófitas.**—El empleo de antibióticos ha cambiado, en muchos aspectos, el panorama de la patología. Uno de esos aspectos es el de infección por bacterias saprófitas, normalmente no agresivas, no virulentas. La inofensividad de estas bacterias parece depender de un autocontrol biológico, de una limitación ecológica. Mientras otras bacterias conviven aprovechando, mutuamente, las posibilidades nutricionales, la bacteria saprófita es inofensiva. Pero cuando cambia el medio ecológico, cuando desaparecen las otras bacterias por acción antibiótica, la especie resistente, como sucede con el **Proteus vulgaris**, o la cepa que se ha vuelto resistente, como sucede con el **Micrococcus pyogenes var. albus** (estafilococo albo), se vuelven agresivas, virulentas y provocan la infección.

5) **Infecciones bacterianas sobre-agregadas.**—Las infecciones sobre-agregadas constituyen otro problema patológico creado por los antibióticos, y en ocasiones, es más difícil luchar con éxito contra la infección sobre-agregada que sobre la infección primaria.



Las enterocolitis a estafilococo antibiótico-resistente, una de cuyas formas clínicas es la enterocolitis pseudo-membranosa [35-37], se han vuelto frecuentes como consecuencia del empleo de **cloranfenicol** y **tetraciclinas** y, en general, de antibióticos de amplio espectro [38-43]. El empleo profiláctico de estos antibióticos, para "esterilizar" el intestino, en forma previa a una intervención quirúrgica, altera tan profundamente la ecología intestinal, que se vuelve apta para la proliferación del estafilococo. Este fenómeno parece ser favorecido por una disminución del flujo sanguíneo hacia la pared intestinal, como sucede en el shock, sea de origen quirúrgico o de cualquier otro origen. Lo mismo sucede en el caso de empleo de antibióticos de amplio espectro en el tratamiento de las infecciones [42, 43]. Por ejemplo, a consecuencia del tratamiento antibiótico de una neumonía sobreviene una enterocolitis a estafilococo [44].

Otro tracto orgánico que sirve de asiento de las infecciones sobre-añadidas, es el tracto urinario. La blenorragia a **Neisseria** puede ceder fácilmente, ante el tratamiento antibiótico, pero sobreviene, a veces, la infección a estafilococo de muy difícil y largo tratamiento.

6) **Infecciones micóticas sobre-agregadas.**—Las infecciones sobre-agregadas por **Candida albicans** (candida, monilia), fueron muy pronto descubiertas, como una posible consecuencia del empleo de antibióticos, tanto de la penicilina como, especialmente, de antibióticos de amplio espectro [44-51]. Por algún tiempo, la expresión de "infección sobre-agregada" fue, prácticamente, sinónima de: infección moniliásica. Las infecciones moniliásicas comúnmente asientan en las mucosas orofaríngea y vaginal, pero se han descrito también infecciones localizadas en las vísceras [52-55] e infecciones generalizadas [56].



### B. Reacciones alérgicas o anafilácticas

Los antibióticos, como cualquier otra droga, pueden provocar reacciones alérgicas [57]. Entre todos los antibióticos en uso terapéutico, es la **penicilina** la que provoca el mayor número de fenómenos alérgicos así como el shock anafiláctico [58,59].

La alergia por drogas, en general, y por la penicilina y otros antibióticos, en particular, se trata en el capítulo XIII.

### C. Idiosincrasia

Efectos de carácter tóxico, por condiciones idiosincráticas de los individuos, pueden producirse con cualquier antibiótico. Este tipo de reacción indeseable ha sido ya tratado en otra sección de esta obra.

El ejemplo más típico, son las discrasias sanguíneas, especialmente la **agranulocitosis**, producida por el cloranfenicol. Aunque las alteraciones sanguíneas pueden ser producidas en la gran mayoría de los individuos, a condición de administrar altas dosis de cloranfenicol o sostener el tratamiento por un largo período, en los pacientes idiosincráticos, la agranulocitosis puede producirse como consecuencia de la administración de pequeñas cantidades de antibiótico.

### D. Propiedades farmacodinámicas de los antibióticos

Algunos efectos indeseables de este grupo de sustancias dependen de las mismas propiedades farmacodinámicas de cada una de ellas y otros, constituyen manifestaciones tóxicas, por acumulación o tratamiento prolongado. Tal el caso del tinitus y aún la sordera definitiva que pueden provocar la **estreptomicina**, la **dihidroestreptomicina** [60], la **vancomicina** [61], la **kanamicina** [62,63], o de las lesiones renales que puede producir la **bacitracina** o los trastornos **curariformes** que pueden producir dosis elevadas de **novobiocina** [64], **estreptomicina** [64] y **colistina** [65,66].



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] WELCH H.: Terapia antibiótica, Medical Encyclopedia, Inc., New Yorw, 1955.
- [2] MARTI-IBÁÑEZ, F.: Antibiotics Annual 1959-1960, Antibiotica Inc., New York, 1960.
- [3] KUEMMERLE, H.P., SENN, A., RENTCHNICK, P., und GOOSSENS, N.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.
- [4] MOSER, R.H.: Diseases of medical progress: I. Antibiotic-induced diseases. Clin. Pharmacol. & Therap. **2**: 447, 1961.
- [5] GIBBS, R.C., BIRO, L., and SULZBERGER, M.B.: Prophylactic administration of antibiotics in patients receiving steroids systemically, J.A.M.A. **172**: 11, 1960.
- [6] REIMANN, H.A.: Infectious diseases: Annual review of significant publications, A.M.A. Arch. Int. Med. **102**: 217, 1958.
- [7] RYSSING, E.: Prolonged prophylaxis of asthma in childhood with sulfamethoxypyridazine (Kynex), Acta allergol. **15**: 53, 1960.
- [8] Editorial: Deafness — the menace of dihydrostreptomycin, New Eng. J. Med. **261**: 666, 1959.
- [9] PETERSDORF, R.G., FUSEO, J.J., HARTER, D.H., and ALBRINK, W.S.: Pulmonary infections complicating Asian influenza, A.M.A. Arch. Int. Med. **103**: 262, 1959.
- [10] GOULD, J.C.: Environmental penicillin and penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Lancet **1**: 489, 1958.
- [11] BARBER, M., CSILLAG, A., and MEDWAY, A.J.: Staphylococcal infection resistant to chloramphenicol, erythromycin, and novobiocin: Effect of antibiotic combinations on the emergence of resistant strains. Brit. M.J. **2**: 1377, 1958.
- [12] BERUTSEN, C.A., and McDERMOTT, W.: Increased transmissibility of staphylococci to patients receiving an antimicrobial drug. New Eng. J. Med. **262**: 637, 1960.
- [13] SABATH, L.D., POSTIG, B., and FINLAND, M.: Methicillin treatment of severe staphylococcal disease. New Eng. J. Med. **267**: 1049, 1962.
- [14] BYRNE, J.J., and GOLDSMITH, H.S.: Prophylactic postoperative chemotherapy: failure of ruraltadone, New Eng. J. Med. **263**: 962, 1960.
- [14a] NARANJO, P. y DE MORENO, J.: Estudio de un nuevo quimioterá-



- pico mercurial.—III Actividad antimonilásica. *Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol.* **2**: 135, 1964.
- [15] NARANJO, P., y PORRAS, L.A.: Aumento de la resistencia a los antibióticos, *Terapia* **4**: 169, 1957.
- [16] KENNEY, M., JOHNSON, P.M., and TATZ, J.S.: A four year study of bacterial sensitivity to five antibiotics using a standardized paperdisk method. *Antibiotics & Chem.* **3**: 1221, 1953.
- [17] TERRIAL, G., et CHABERT, Y.: Evolution vers la résistance aux antibiotiques des germes isolés a Paris chez les malades de ville de 1949 a 1954. *Ann. del'Institut Pasteur* **88**: 777, 1955.
- [18] FINEGOLD, S.M., and GAYLOR, D.W.: Enterocolitis due to phage type 54 staphylococci resistant to kanamycin, neomycin, paromycin and chloramphenicol, *New Eng. J. Med.* **263**: 110, 1960.
- [19] FISHER, M.W.: The susceptibility of staphylococci to chloramphenicol, *A.M.A. Arch. Int. Med.* **105**: 413, 1960.
- [20] QUIE, P.G., COLLIN, M., and CARDLE, J.B.: Neomycin-resistant staphylococci, *Lancet* **2**: 124, 1960.
- [21] HSIE, J.Y., NUSSER, W., EPSTEIN, S., Von MAREN, H., and OZOG, S.: Staphylococcal resistance to ristocetin, oleandomycin, and novobiocin, *Antibiotics & Chemother.* **8**: 607, 1958.
- [22] RANTZ, L.A., and JAWETZ, E.: Failure of ristocetin therapy in three cases of staphylococcal sepsis with bacteriemia, *New Eng. J. Med.* **259**: 963, 1958.
- [23] Editorial: Public Health Lab. — Deaths from Asian influenza, 1957, *Brit. M.J.* **1**: 915, 1958.
- [24] BUHR, A.J., and SCOTT, J.C.: Penicillin-resistant staphylococci: incidence in outpatients with hand infections, *Lancet* **1**: 1019, 1959.
- [25] PURSER, B.N.: Fatal staphylococcal infections, *M.J. Australia* **2**: 441, 1958.
- [26] Editorial: "Hot" staphylococci in Africa, *New Eng. J. Med.* **260**: 43, 1959.
- [27] BLACK, P.H., KUNZ, L.J., and SWARTZ, M.N.: Salmonellosis— a review of some unusual aspects, *New Eng. J. Med.* **262**: 921, 1960.
- [28] MALIZIA, W.F., GANGAROSA, E.J., and GOLEY, A.F.: Benzalkonium chloride as a source of infection, *New Eng. J. Med.* **263**: 800, 1960.
- [29] SIEGENTHALER, W.: Die Bedeutung der alten und neuen Chemo-

- therapeutica in Klinik und Praxis .Schweiz. med. Wschr. **89**: 275, 1959.
- [30] NARANJO, P., und CARRILLO DE MORENO, J.: Die Wirkung verschiedener Antibiotika auf pathogene Coli-Stämme. Chemo-ther. **7**: 77, 1963.
- [31] BENTON, A., GAUDIER, B., PONTE, C., and POINGT, O.: Colimicina e infezione enterica da **Escherichia coli** G.E.I., Minerva Med. **49**: 4479, 1958.
- [32] MUGGIA, A.: Etiología de las diarreas infantiles agudas. Rev. Ecuat. Ped. Puericultura **4**: 235, 1959.
- [33] OCKLITZ, H.W., and SCHMIDT, E.F.: Enteropatogenic **Escherichia coli** serotypes: infection of newborn through mother, Brit. Med. J. **2**: 1036, 1957.
- [34] GREENGARD, J., and ALISEDA, A.F.: Treatment of acute diarrhea of infancy with oral colistin sulfate. In: Antibiotics Annual 1959-1960, Ed. Antibiotica Inc., New York, 1960.
- [35] KAY, H.W., RICHARDS, R.L., and WATSON, A.J.: Acute necrotizing (pseudomembranous) enterocolitis, Brit. J. Sug. **46**: 45, 1958.
- [36] BECKER, I., and BRAYTON, D.: Acute pseudomembranous enterocolitis, West. J. Surg. **66**: 1, 1958.
- [37] REARING, W.H., BAGGESTOSS, H.H., and WEED, L.H.: Studies on the relationship of **Staphylococcus aureus** to pseudomembranous enteritis and to postantibiotic enteritis, Gastroenterology **38**: 441, 1960.
- [38] WOODLEY, D.: Staphylococcal pseudomembranous enterocolitis, Lancet **80**: 111, 1960.
- [39] LUNDSGAARD - HANSEN, P., and SENN, A.: Staphylococcus-causer diarrheas after intravenous tetracycline therapy, Schweiz. med. Wschr. **89**: 985, 1959.
- [40] McCLELLAN, J.T., and BALOWS, A.: Staphylococcal pseudomembranous enterocolitis, J. Kentucky M.A. **57**: 551, 1959.
- [41] SIVERTSEN, E., and JUEL, E.: Pseudomembranous staphylococcal enteritis, Tidsskr. norske lægefor. **78**: 903, 1958.
- [42] LUNDSGAARD-HANSEN, P., SENN, A., ROOS, B., and WALLER, U.: Staphylococci enterocolitis: report of six cases with two fatalities after intravenous administration of N-(pyrrolidino-methyl) tetracycline, J.A.M.A. **173**: 1008, 1960.
- [43] TISDALE, W.A., FENSTER, L.F., and KLATSKIN, G.: Acute staphylococcal enterocolitis complicating oral neomycin therapy



- in cirrhosis, New Eng. J. Med. **263**: 1014, 1960.
- [44] Editorial: Abuse of antibiotics lozenges, J.A.M.A. **169**: 1194, 1959.
- [45] KANE, L.W., and FOLEY, G.E.: Effect of oral streptomycin on intestinal flora, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **66**: 201, 1947.
- [46] FOLEY, G.E., and WINTER, Jr., W.D.: Increased mortality following penicillin therapy of chick embryos infected with **Candida albicans**, var. *stellatoidea*, J. Infect. Dis. **85**: 268, 1949.
- [47] APPELBAUM, E., and LEFF, W.A.: Occurrence of superinfections during antibiotic therapy, J.A.M.A. **138**: 119, 1948.
- [48] WOODS, J.W., MANNINGS, I.H., and PATTERSON, C.N.: Monilial infections complicating the therapeutic use of antibiotics, J.A.M.A. **145**: 207, 1951.
- [49] LASKY, M.A., PINCUS, M.H., and KATLAN, N.R.: Bilateral optic neuritis following chloramphenicol therapy. J. Am. M.A. **151**: 1403, 1953.
- [50] TOMASZEWSKI, W.: Side-effects of chloramphenicol and aureomycin, with special reference to oral lesions. Brit. M.J. **1**: 388, 1951.
- [51] GIUNCHI, G.: Micosi secondarie a trattamenti antibiotici. Relaz. IX Congr. Soc. Ital. Mal. Infett. Parass. Giorn. Mal. Infett. **10**: 53, 1958.
- [52] ERIKSEN, K.R., HANSEN, J.L., and STENDERUP, A.: Abscesses at the site of injection caused by **Candida albicans**. II, Ugesk. laeger **120**: 643, 1958.
- [53] PEARL, M.A., and SIDRANSKY, H.: Candida endocarditis, Am. Heart J. **60**: 345, 1960.
- [54] KAUFMAN, S.A., and LEVENE, G.: Esophageal moniliasis: report of a case with roentgenographic findings, Ann. Int. Med. **49**: 684, 1958.
- [55] FEINBLATT, T.M., and FEINBLATT, H.M.: Antibiotic-induced rectal itch (pruritus ani) treated with amino acid ointment, Gastroenterology **38**: 247, 1960.
- [56] BRAUDE, A.I., and ROCK, J.A.: The syndrome of acute disseminated moniliasis in adults, A.M.A. Arch. Int. Med. **104**: 91, 1959.
- [57] WEISS, C.F., GLAZKO, A.J., and WESTON, J.K.: Chloramphenicol in the newborn infant: a physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses, New Eng. J. Med. **262**: 787, 1960.
- [58] BATSON, J.M.: Anaphylactoid reactions to oral administration of penicillin, New Eng. J. Med. **262**: 590, 1960.

- [59] NARANJO, P.: Emergencias alérgicas, *Terapia* **18**: 19, 1963.
- [60] SHAMBAUGH, G.E., Jr., DERLACKI, E.L., HARRISON, W.N., HOUS, H., HOUS, W., HILDYARD, V., SCHUKNECHT, H., and SHEA, J.J.: Dihydroestreptomycin deafness, *J.A.M.A.* **170**: 1657, 1959.
- [61] DUTTON, A.A.C., and ELMES, P.C.: Vancomycin: report on treatment of patients with severe staphylococcal infections, *Brit. M.J.* **1**: 1144, 1959.
- [62] FINEGOLD, S.M.: Kanamycin, *A.M.A. Arch. Int. Med.* **104**: **15**, 1959.
- [63] LECCA, G.G., TERRY, J., MAGGIOLO, L., and MORALES, A.: Oto-toxicity of kanamycin, *J.A.M.A.* **170**: 2064, 1959.
- [64] VITAL BRAZIL, O. & PINTO CORRADO, A.: The curariform action of streptomycin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **120**: 452, 1957.
- [65] NARANJO, E. y NARANJO, P.: Mutua potencialización entre la succinilcolina y la colimicina en el bloqueo neuromuscular. *Rev. Ecuat. Med. Cienc. Biol.* **1**: 12, 1963.
- [66] CORRADO, A.P., RAMOS, A.O., and ESCOBAR, C.T.: Neuromuscular blockade by neomycin potentation by ether anesthesia and d-tubocurarine and antagonism by calcium and prostigmine. *Arch. int. pharmacodyn.* **121**: 380, 1959.



## Capítulo VIII

### EFFECTOS COLATERALES:

### Los Corticoesteroides

#### A. Generalidades

Los corticoesteroides constituyen un grupo de hormonas naturales o sintéticas de gran importancia terapéutica y de las cuales, como mencionan Kern [1], Finckh [2] y otros [3,4], por desgracia, se abusa frecuentemente. Los numerosos y variados efectos colaterales, según los estudios de Blechman y Vaughan [5], Bunim y colab. [6] y muchos otros [7,8], son por lo común, transitorios y regresivos [5-7]; pero en ciertos casos, como en los descritos por Allanby [3], Segaloff [9] y otros autores [10,11], los corticoesteroides pueden provocar graves e irreversibles trastornos. Esto sucede, especialmente, en el feto, por administración a la madre embarazada, o en el niño, en quienes se puede inducir graves trastornos del crecimiento, de la osificación y aun, de la osteogénesis [12-15].

Los corticoesteroides, en atención a los principales efectos fisiológicos que producen se dividen en glucocorticoides y mineralcorticoides. Los primeros, por sus propiedades antiinflamatorias sobre todo, son los de mayor empleo terapéutico y consiguientemente, los de mayor interés, desde el punto de vista de los efectos indeseables.

Los **glucocorticoides**, denominados así, por influir profundamente en el metabolismo glucídico, produciendo glu-

coneogénesis, hiperglicemia y glicosuria, influyen también en el metabolismo lípido y proteico, induciendo un balance nitrogenado negativo. Producen, asimismo, aumento de la eliminación urinaria de creatina y ácido úrico y a veces, de calcio y fósforo [16-18].

Un efecto muy importante de los glucocorticoides, como señala Ingle [19], en su trabajo de revisión, es la inhibición del sistema linfático: timo, en infantes y ganglios en adultos, produciendo linfopenia y, correlativamente, su-

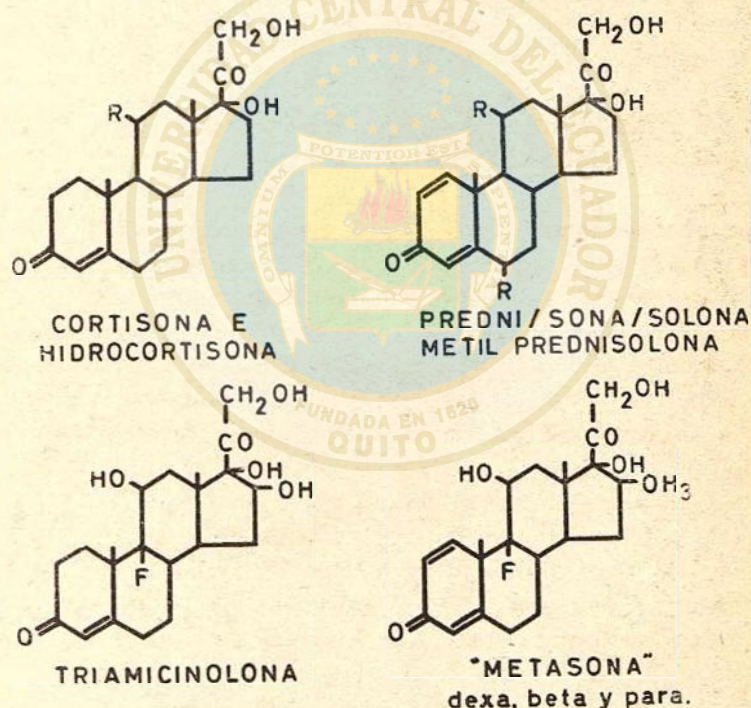


Fig. 13.—Drogas corticoesteroides.—Estructuras químicas básicas de los principales grupos de glucocorticoides.



presión de los mecanismos inmunitarios. Como consecuencia, la resistencia a la infección disminuye [20].

A diferencia de lo que sucede con los mineralcorticoides, los glucocorticoides inducen muy ligera retención de sodio y eliminación de potasio, pero grandes dosis o tratamientos prolongados pueden alterar profundamente el balance electrolítico [19].

Aunque algunos efectos colaterales son comunes a todos los glucocorticoides, otros son peculiares a determinada molécula. En la Fig. 13, se representan las cuatro estructuras básicas, de las cuales derivan los compuestos en actual uso terapéutico, de los que, los más importantes se enumeran en la Tabla XI.

#### B. Factores que influyen en la intensidad de los efectos colaterales

La **intensidad** y gravedad de los efectos tóxicos y colaterales depende, entre otros factores de: **estructura química** del corticoesteroide, **dosis y duración del tratamiento**.

1) **Estructura química.**—La **cortisona** y la **hidrocortisona**, como lo demuestran Finckh [2], Bunim y colaboradores [6] y otros investigadores [20-22] producen más intensos efectos mineralcorticoides. Predomina la retención del sodio y el edema.

La **prednisona** y **prednisolona**, según Dermatini [23], Neustadt y colaboradores [24] y otros [25-30], producen menores efectos mineralcorticoides. En cambio producen trastornos gastrointestinales, alteración de la distribución lípida y trastornos cutáneos, inclusive prurito y erupción eritematosa.

La **triamcinolona**, de acuerdo a Dubois [31,32] y otros autores [33,34], produce mínimos efectos mineralcorticoides, excepto pérdida de potasio. En cambio produce tras-

tornos gástricos, especialmente dolor abdominal difuso, sin úlcera gástrica. Anorexia, cefalea, atolondramiento, insomnio, debilidad y fatiga. Eritema intenso de la cara, cuello y tórax.

Las "**metasonas**" [35-38], en particular la dexametasona, produce intensos efectos glucocorticoides y efectos mineralcorticoides imprevisibles. A diferencia de la triamcinolona, producen aumento del apetito, del peso y del diámetro del abdomen.

---

### Tabla XI

---

#### PRINCIPALES CORTICOESTEROIDES DE USO TERAPEUTICO

##### I. GLUCOCORTICOIDES

###### 1. Naturales:

CORTISONA (Compuesto E) — (Cortone, Cortisona, Cortagen)  
HIDROCORTISONA (Compuesto F) — (Hidrocortone, Cortef, Cortril, Cortigán)

###### 2. Sintéticos:

PREDNISONA (Meticorten, Deltasone, Paracort)  
PREDNISOLONA (Meticortelone, Deltacortef, Paracortef)  
FLUOR-CORTISONA (Florinefe, Alflorone, F-Cortef)  
FLUROMETOLONA (Oxilona)  
HIDROCORTAMATE (Magnacort)  
METILPREDNISOLONA (Medrol)  
TRIAMCINOLONA (Kenacort, Aristicort)  
DEXAMETASONA (Decadrón, Deronil, Dexapot)  
BETAMETASONA (Celestone, Betnelán)  
PARAMETASONA

##### II. MINERALCORTICOIDES

DESOXICORTICOSTERONA (DOCA) — (Percorten, Cortate, Decortina, Decosterona)  
ALDOSTERONA

---



- 2) **Dosis.**—La intensidad de los efectos colaterales del tipo glucocorticoideo, depende en buena parte de la dosis. En la Tabla XII, basada en otra de Gonçalves [39], se enumeran los síntomas o alteraciones más frecuentes.

---

**Tabla XII**

---

**PRINCIPALES EFECTOS TOXICOS Y COLATERALES  
PRODUCIDOS POR LOS CORTICOESTEROIDES**

**I. TRASTORNOS DE TIPO GLUCOCORTICOIDE**

Diabetes esteroidea, glicosuria  
Balance nitrogenado negativo  
Hipotolerancia a los carbohidratos  
Cara de luna, nuca de búfalo, gordura supraclavicular  
Alteraciones del crecimiento normal  
Estrías cutáneas, púrpuras  
Acné, queratosis, hirsutismo  
Aumento de la sudoración  
Debilidad muscular  
Osteoporosis  
Supresión de la respuesta de los tejidos a la lesión celular  
Inhibición de la producción de anticuerpos  
Alteración de la respuesta tisular a la reacción antígeno-anticuerpo  
Interferencia en la cicatrización de la úlcera péptica  
Úlcera péptica (activación, perforación, hemorragia)  
Euforia, irritabilidad, psicosis.—Alteraciones ECG, convulsión  
Aumento o disminución de la libido  
Cefalea  
Aumento o disminución del apetito  
Alteraciones de la menstruación.

## II. TRASTORNOS DE TIPO MINERALCORTICOIDEO

Retención de sodio y agua (edema)

Hipertensión, especialmente en presencia de trastornos renales

Atonía muscular (por depleción de potasio?)

Alcalosis hipoclorémica.

## III. OTROS TRASTORNOS

Uricosuria

Calciuria

Fosfaturia

## IV. SINDROME DE ABSTENCION

Violento empeoramiento de los pacientes cuando se suspende el tratamiento a dosis altas.

## V. HIPERCORTISONISMO

Fatiga y debilidad a veces con empeoramiento de la enfermedad, que cede con aumento de dosis y que reaparece sucesivamente.

---

Para una misma droga, a mayor dosis, mayores son los efectos colaterales y en cuanto a las diferentes drogas, la dosis está determinada por la potencia de actividad anti-inflamatoria. Se considera que se obtiene un efecto anti-inflamatorio aproximadamente igual con 0,75 mg. de **dexametasona**, con 4 mg. de **triamcinolona**, con 5 mg. de **prednisolona**, con 20 mg. de **hidrocortisona** y 25 mg. de **cortisona**. Es decir que la **dexametasona**, es de 30 a 40



veces más potente que la **cortisona**. Por consiguiente, el tratamiento con **cortisona** o **hidrocortisona**, producirá efectos colaterales más intensos que con **dexametasona** o **betametasona**.

- 3) **Duración del tratamiento.**—Aunque los corticoesteroides no son drogas de acumulación, sus efectos colaterales, van sumándose en el tiempo y por consiguiente, mientras más prolongado es el tratamiento, también más severos y graves son los efectos colaterales y tóxicos. Es aconsejable mantener el tratamiento por el menor tiempo indispensable.

### C. Principales efectos colaterales

Los variados efectos colaterales de los corticoesteroides, podrían clasificarse en:

- 1) Trastornos de la distribución lípida
- 2) Trastornos metabólicos
- 3) Trastornos gastrointestinales
- 4) Trastornos psíquicos
- 5) Trastornos cardiovasculares
- 6) Trastornos urinarios
- 7) Trastornos cutáneos
- 8) Trastornos musculares
- 9) Trastornos sexuales.

En la Tabla XIII, basada especialmente en los datos de Gonçalves [39] y Neustadt [40], se enumeran los síntomas más comunes y la frecuencia con que aparecen en los pacientes tratados con cuatro corticoesteroides, tomados como tipo. Las grandes diferencias en frecuencia de efectos colaterales que se encuentran entre los distintos autores, como Hench y Ward [41], Ragan y colaboradores [42] y otros [39,40,43,44], se debe a las dosis utilizadas y a la duración de los respectivos tratamientos.



**Tabla XIII**  
**EFFECTOS COLATERALES PRODUCIDOS POR LOS**  
**CORTICOIDES**

Por ciento de pacientes en quienes aparecen estos efectos \*.  
Para comparación se han seleccionado sólo 4 representantes  
del grupo corticoideo

| Tipo de trastorno                                | Prednisona |    | Metilprednisolona |    | Triamcinolona |    | Dexametasona |  |
|--------------------------------------------------|------------|----|-------------------|----|---------------|----|--------------|--|
|                                                  |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| 1. <b>Trastornos de la distribución lipídica</b> |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| Cara de luna, nuca de búfalo                     | 9          | 60 | 22                |    | 19            |    | 16           |  |
| 2. <b>Trastornos metabólicos</b>                 |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| a) Aumento de apetito y peso                     |            |    | 25                |    |               |    | 2            |  |
| b) Disminución de apetito                        |            |    |                   |    | 5             | 26 |              |  |
| 3. <b>Trastornos gastrointestinales</b>          |            | 33 | 26                |    | 32            |    |              |  |
| Gastralgia                                       | 19         |    | 17                |    | 15            |    | 3            |  |
| Malestar gástrico, náusea                        | 7          |    |                   |    |               |    |              |  |
| Úlcera péptica                                   |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| 4. <b>Trastornos psíquicos</b>                   |            | 9  | 5                 |    | 5             |    |              |  |
| Insomnio, irritabilidad                          | 4          |    | 21                |    | 15            |    | 1            |  |
| Nerviosismo                                      |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| Euforia, psicosis                                |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| 5. <b>Trastornos cardiocirculatorios</b>         |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| Hipertensión                                     | 3          | 8  |                   |    | 5             |    | 2            |  |
| Edema                                            |            | 29 | 5                 |    | 5             |    |              |  |
| Equimosis y/o púrpura                            | 3          | 14 | 36                |    | 24            |    |              |  |
| Palpitaciones                                    |            |    |                   |    | 9             |    |              |  |
| 6. <b>Trastornos urinarios</b>                   |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| Oliguria                                         |            |    |                   |    |               |    | 1            |  |
| Poliuria                                         |            |    |                   |    | 6             |    |              |  |
| 7. <b>Trastornos cutáneos</b>                    |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| Acné, queratosis pilaris                         | 6          | 9  | 4                 | 10 | 2             | 6  | 1            |  |
| Hirsutismo                                       |            | 19 |                   | 20 |               | 24 |              |  |
| 8. <b>Trastornos musculares</b>                  |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| Debilidad                                        |            | 2  |                   |    |               | 29 |              |  |
| Calambres                                        |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| 9. <b>Trastornos sexuales</b>                    |            |    |                   |    |               |    |              |  |
| Alteraciones de la menstruación                  | 5          |    | 3                 |    | 2             |    | 1            |  |
| Alteraciones de la libido                        |            |    |                   |    | 2             |    | 1            |  |

\* Las cifras de la columna de la izquierda corresponden, en su mayoría a Gonçalves [39] y las de la derecha a Neustadt [40].



Cuatro grupos de trastornos son los más frecuentes: de la distribución lípida, metabólicos, gastrointestinales y psíquicos. El especificar los cambios del apetito como únicas alteraciones metabólicas, sólo se justifica por la necesidad de sistematizar los efectos colaterales, pues muchos otros, inclusive el de "cara de luna", parcialmente se debe a trastornos metabólicos y en parte también a retención de sodio y edema.

1) **Trastornos de la distribución lípida.**—Entre los trastornos más sobresalientes producidos por dosis altas o tratamiento prolongado con glucocorticoides, están aquellos que recuerdan al síndrome de Cushing, siendo uno de los más característicos, el redondeamiento de la cara, signo que ha recibido el nombre de "cara de luna". Se debe, en parte, a un anormal acumulo de grasa en la cara. La grasa tiende a acumularse también en otros sitios, como la nuca, [39] dando el signo de "nuca de búfalo" y en el hueso supraclavicular.

Esta alteración de la distribución lípida es reversible y no parece guardar relación con la intensidad del aumento del apetito que puede producir cada corticoesteroide, pero la **triamcinolona** que más bien produce anorexia es la que menos ocasiona este trastorno [30,40].

2) **Trastornos metabólicos.**—Entre otros trastornos metabólicos, las alteraciones del apetito, son muy comunes y notorias.

La mayoría de los corticoesteroides producen aumento del apetito y sin una dieta rica en proteínas, fácilmente el organismo va hacia un balance nitrogenado negativo. El aumento de ingesta y anabolismo, juntamente con alguna retención de sodio y agua, llevan al organismo a un aumento de peso. Los obesos tienden a aumentar de peso proporcionalmente más que los asténicos.



Comparativamente [39,40], la **metilprednisolona** parece provocar el mayor aumento del apetito, en tanto que la **triamcinolona**, como se ha mencionado ya antes, produce más bien disminución y sería el corticoide indicado, cuando no se desea que el paciente aumente de peso.

Los trastornos tabulados en la Tabla XIII corresponden a tratamientos poco intensivos. Cuando se usan dosis mayores o en ciertos pacientes, como en los prediabéticos, los corticoesteroides pueden provocar más profundas alteraciones metabólicas. En general, disminuye la tolerancia a la sobrecarga de hidratos de carbono, aumenta la glicemia y aún puede desencadenarse la llamada "diabetes corticoidea", hay glicosuria. Como en la diabetes mellitus, este estado se acompaña de debilidad muscular y **retardo en la cicatrización de las heridas**.

3) **Trastornos gastrointestinales.**—Entre los trastornos más frecuentes están los gastrointestinales que van desde el simple y mal definido "malestar gástrico", hasta la úlcera péptica. Más de la cuarta parte de pacientes bajo tratamiento con **prednisona** o **prednisolona** sufren de trastornos gástricos, especialmente gastralgia, que en ocasiones obliga a cambiar de corticoesteroide. Comparativamente, la **dexametasona**, es la que menos trastornos gástricos provoca.

La gastralgia aparece aún en ausencia de úlcera gástrica y no es fácil reconocer en los primeros momentos, si se encuentra en evolución una úlcera o se ha reactivado un antiguo ulcus. En pacientes ulcerosos, los corticoesteroides pueden provocar la hemorragia y aún la perforación [12, 45].

4) **Trastornos psíquicos.**—Los trastornos psíquicos, ocasionados por los corticoesteroides son muy variados [46, 47]. Empleados en dosis moderadas y en tratamientos de



pocas semanas de duración, producen trastornos de tipo excitativo: euforia, irritabilidad, insomnio, nerviosismo. La **metilprednisolona** y la **triamcinolona**, son las que más frecuentemente producen este trastorno y la **dexa** y **betametasona**, las que menos lo producen.

Las grandes dosis y especialmente los tratamientos prolongados pueden producir trastornos más profundos. Aparecen cuadros psicóticos tanto del tipo depresivo como del maníaco. Los corticoesteroides producen también alteraciones electroencefalográficas.

5) **Trastornos cardiovasculares.**—Son mucho menos frecuentes que los descritos en párrafos anteriores. Uno de los más graves trastornos es el aumento de la presión arterial, por lo cual estas drogas hay que usar con prudencia o contraindicar, según el caso, en pacientes que adolecen de enfermedad **hipertensiva**. En general, este trastorno es mayor mientras más efectos mineralcorticoides produzca la droga.

Otros trastornos menores son: palpitaciones, frecuente con la **triamcinolona**, rara con los otros corticoesteroides; equimosis [48], tromboflebitis, edema maleolar.

6) **Trastornos urinarios.**—Son raros, pudiendo consistir en oliguria o más frecuentemente, poliuria (**triamcinolona**).

7) **Trastornos cutáneos.**—Son relativamente frecuentes y variados. La frecuencia puede ser inversamente proporcional a la potencia anti-inflamatoria de estas drogas. Los trastornos más comunes son: hipertrichosis e hirsutismo, acné, queratosis papilar, estriaciones de la piel de color púrpura, piel seca escamosa, adelgazamiento del cabello.



- 8) **Trastornos musculares.**—En tratamiento de corta duración, rara vez aparecen trastornos musculares, en cambio en tratamientos de larga duración y más todavía si se usan altas dosis, los trastornos musculares se vuelven frecuentes. En parte, por lo menos, se deben a alteraciones electrolíticas: retención de sodio y eliminación de potasio. El trastorno más común es debilidad muscular.
- 9) **Trastornos sexuales.**—Los trastornos de la menstruación son, relativamente frecuentes. Los síntomas de la menopausia se acentúan y además aparecen cambios, imprevisibles de la libido.

#### D. Otros efectos colaterales

- 1) **Efectos misceláneos.**—Aún quedan por mencionarse otros efectos colaterales, que no se encuadran directamente en los grupos anteriores como: calciuria y fosfaturia, con retardo en el crecimiento óseo en los niños, **osteoporosis** en niños y adultos, en tratamientos de larga duración, lo cual vuelve a los huesos muy propensos a las fracturas. Aumento de la sudoración, hiperpigmentación, neuropatías (incluyendo neuritis y parestesias), hepatomegalia.

En algunos pacientes los corticoesteroides, paradójicamente [49], producen alteraciones parecidas a la poliarteritis nudosa y el lupus eritematoso.

- 2) **Interferencia del mecanismo inmunitario.**—Uno de los mecanismos de acción farmacodinámica de los corticoesteroides, útil en las **enfermedades** de **autoinmunidad** y en las **afecciones alérgicas**, es interfiriendo la respuesta inmunitaria.

Como se mencionó antes, los corticoesteroides, aun a dosis bajas, inhiben la actividad del sistema linfático, reducen el tamaño del timo y ganglios, disminuyen considerable-



mente la producción de linfocitos y células plasmáticas y con ello, disminuye o se anula la producción de anticuerpos.

Es indispensable tener presente este efecto de los corticoesteroides que, en ocasiones, puede constituir un grave inconveniente, especialmente en infantes y niños o en pacientes sujetos a la infección.

3) **El síndrome de abstinencia o supresión.**—La abrupta suspensión del tratamiento corticoesteroide, puede provocar la violenta exacerbación de la enfermedad en tratamiento [50,51]. Los corticoesteroides inhiben la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y por consiguiente, suprimen la función de la corteza suprarrenal. En tratamientos de larga duración, la corteza suprarrenal se atrofia, proceso que puede ser definitivo. Por consiguiente, la supresión del tratamiento corticoesteroide debe ser lento y con dosis cada vez más reducidas, para dar oportunidad a la hipófisis y la suprarrenal a restituir la actividad fisiológica normal. En tratamientos prolongados, es conveniente administrar en este período final ACTH, a fin de estimular a la corteza suprarrenal. Si se producen traumatismos severos o es necesaria una intervención quirúrgica, en este período, se debe restituir el tratamiento corticoideo o si la corteza responde satisfactoriamente, administrar ACTH, a fin de que el paciente pueda soportar el "stress".

4) **El hipercortisonismo.**—En el decurso del tratamiento, como describe Slocumb [52-54], especialmente si es de larga duración, puede haber un empeoramiento, que se manifiesta por sensación de fatiga, debilidad y exacerbación de los síntomas, por ejemplo mialgias y artralgias en pacientes reumáticos, todo lo cual cede con un aumento de dosis, para reaparecer después de un período y cerrar un círculo vicioso que obliga a subir cada vez más la dosis, con

**Tabla XIV**  
**VALORACION DE LA INTENSIDAD DE LOS EFECTOS COLATERALES**  
**PRODUCIDOS POR LOS CORTICOSTEROIDES**

| Efectos colaterales              | Ligeros                                 | Moderados                                    | Intensos                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Irregularidad en la menstruación | Ocasional                               | Persistente con hemorragia variable          | Amenorrea                                        |
| Aumento de peso                  | Menos de 14 lbs.                        | Entre 14 y 28 lbs.                           | Más de 28 lbs.                                   |
| Edema                            | Ocasional (de los tobillos)             | Persistente (tobillos y otras regiones)      | Intenso (debe administrarse diuréticos)          |
| Hipertensión                     | Presión diastólica entre 100 y 110 mmHg | Presión diastólica entre 110 y 120 mmHg      | Presión diastólica por encima de 120 mmHg        |
| Dispepsia                        | Malestar ocasional                      | Gastralgia permanente (requiere tratamiento) | Ulceración péptica o hemorragia gastrointestinal |
| Dermatopatías                    | Ocasionalmente                          | Persistente                                  | Persistente con tendencia a la atrofia           |
| Glicosuria                       | Intermitente                            | Persistente pero ligera                      | Diabetes mellitus                                |
| Osteoporosis                     |                                         | Zonas aisladas                               | Colapso vertebral                                |

(Basada en una tabla de Treadwell y colaboradores [55]).



el riesgo de los efectos tóxicos y colaterales. Este fenómeno ha sido denominado hipercortisonismo.

Treadwell y colaboradores [55], han establecido una graduación de los efectos colaterales, Tabla XIV, y la frecuencia con la que aparecen en cada nivel de intensidad.

#### **E. Efectos indeseables en el uso local de los corticoesteroides**

El empleo local de los corticoesteroides tampoco está exento de efectos indeseables. La administración por infiltración o intra-articular produce, para los varios corticoesteroides, una exacerbación del dolor, en el 8 al 30% de pacientes, según el sitio de inyección [39,56,57]. El dolor dura de 3 a 6 horas y puede disminuirse con la adición de un anestésico local al corticoesteroide.

Tanto en este tipo de tratamiento como en el tratamiento generalizado, hay que tener presente que la inhibición o supresión del dolor articular, puede llevar al paciente y al médico a la errónea conclusión de mejoría de la enfermedad misma, cuando puede seguir progresando la corrosión del cartílago y la porción subcondral del hueso, acelerada por un precoz funcionamiento articular.

En cuanto al uso de corticoesteroides en colirio hay la sospecha de que puede ocasionar úlcera corneana o por lo menos retardar su cicatrización.

#### **F. Contraindicaciones**

Los corticoesteroides están contraindicados [58]:

- 1) **Relativamente**, en: Insuficiencia renal  
Enfermedades cardiovasculares avanzadas  
Diabetes mellitus  
Tromboflebitis  
Osteoporosis  
Estados convulsivos  
Tuberculosis no evolutiva.



- 2) **Absolutamente**, en: Psicosis y psiconeurosis severa  
Úlcera péptica activa  
Herpes simple del ojo  
Infecciones antibiótico-resistentes.

Se considera también que los corticoesteroides disminuyen la resistencia del organismo a ciertas enfermedades virales y se han descrito casos en los cuales esta droga ha provocado una rápida dispersión del carcinoma metastásico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] KERN, R.A.: The use and abuse of steroid therapy, notably in allergic disorders. *Am. J. Med. Sc.* **233**: 340, 1957.
- [2] FINCKH, P.A.: Cortisone overdosage in rheumatoid arthritis. *Arch. Pathol.* **60**: 374, 1955.
- [3] ALLANBY, K.D.: Death associated with steroid-hormone therapy. *Lancet* **272**: 1104, 1957.
- [4] BOLAND, E.W.: Present status of hydrocortisone as a therapeutic agent in rheumatoid arthritis. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**: 349, 1955.
- [5] BLECHMAN, W., y VAUGHAN, J.H.: Problems in the corticosteroid therapy of rheumatic disease. *Ann. Int. Med.* **50**: 571, 1959.
- [6] BUNIM, J.J., ZIFF, M., y McEWEN, C.: Evaluation of prolonged cortisone therapy in rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.* **18**: 27, 1955.
- [7] BUNIM, J.J., PECHET, M.M., y BOLLET, A.J.: Studies on metacortandralone and metacortandracin in rheumatoid arthritis. *J.A.M.A.* **157**: 311, 1955.
- [8] BUNIM, J.J., ZIFF, M., y McEWEN, C.: Cortisone therapy in rheumatoid arthritis: a four-year appraisal. *Bull. Rheumat. Dis.* **5**: 73, 1954.
- [9] SEGALOFF, A.: Cortisone, the triple-edged sword. *Ann. Allergy* **12**: 565, 1954.
- [10] BOLLET, A.J., BLACK, R., y BUNIM, J.J.: Major undesirable side effects resulting from prednisolone and prednisone. *J.A.M.A.* **158**: 459, 1955.
- [11] DAVIDSON, A.G., FOX, L., y GOLD, J.J.: Appearance of miliary



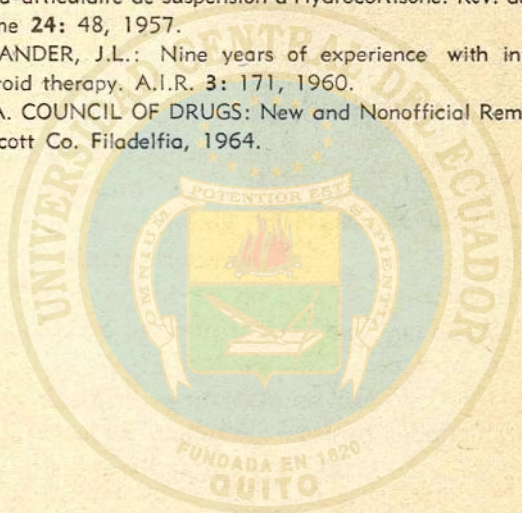
- tuberculosis following therapy with ACTH and cortisone of a case of acute disseminated lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.* **38**: 852, 1953.
- [12] DE BOISSIERE, M.: Perforations gastroduodénales mortelles en cours des néphroses lipidiques de l'enfant traitées par delta-cortisone. Paris, 1958.
- [13] KREDBERG, M.B., CLEDOUX, A.P., y ROSENBERG, I.N.: Clinical evaluation of corticotropin therapy in children. *J. Pediatr.* **39**: 397, 1951.
- [14] WOLMAN, B.: The use of oral cortisone in paediatrics. *Brit. M. J.* **2**: 1246, 1951.
- [15] BAAR, H.S., y WOLFF, O.H.: Pancreatic necrosis in cortisone-treated children. *Lancet* **272**: 812, 1957.
- [16] BLACK, R.L., YIELDING, L., y BUNIM, J.J.: Observations in new synthetic steroids and critical evaluation of prednisone therapy in rheumatoid arthritis. *J. Chron. Dis.* pp. 751, 1957.
- [17] GRAY, J.W., y MERRICK, E.Z.: The clinical evaluation of meti-corten in rheumatoid arthritis and allied conditions. *J. Amer. Geriatrics Soc.* **3**: 337, 1955.
- [18] THORN, G.W., JENKIS, D., LAIDLAW, J.C., GOETZ, F.C., DINGMAN, J.F., AROUS, W.L., STREETEN, D.H.P., y McCRACKEN, B.H.: Pharmacologic aspects of adrenocortical steroids and ACTH in man. *Engl. J. Med.* **248**: 232, 1953.
- [19] INGLE, D.J.: The biologic properties of cortisone: a review. *J. Clin. End.* **10**: 1312, 1950.
- [20] ENGELMAN, E.P., KRUPP, M.A., SAUNDERS, W.W., WILSON, L. E., y REDELL, E.W.: Rheumatoid arthritis, an evaluation of long-term treatment with cortisone, *California Med.* **80**: 369, 1954.
- [21] THAYER, J.M.: Side effects of cortisone and ACTH. *Stanford M. Bull.* **10**: 1, 1952.
- [22] CLARK, W.S., TONNING, H.O., KULKA, J.P., y BAUER, W.: Observations on the use of cortisone and ACTH in rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.* **249**: 635, 1953.
- [23] DERMATINI, F., y otros: Comparative effects of prednisone and cortisone. *J.A.M.A.* **158**: 1505, 1955.
- [24] NEUSTADT, D.H., McCLENDON, R., OLASH, F.A., y BEST, M.: Clinical and metabolic effects of prednisone and prednisolone in rheumatoid arthritis. *J. Kentucky M.A.* **54**: 131, 1956.
- [25] BOLAND, E.W.: Prednisone and prednisolone therapy in rheumatoid

- arthritis: clinical evaluation based on continuous observations for periods of six to nine months. *J.A.M.A.* **160**: 613, 1956.
- [26] STOLZER, B.L., y otros: Prednisone and prednisolone therapy in rheumatoid arthritis: clinical evaluation with emphasis on gastrointestinal manifestations in 156 patients observed for periods of 4 to 14 months. *J.A.M.A.* **165**: 13, 1957.
- [27] COHEN, A., TURNER, R.F., KANENSON, W.L., y GOLDMAN, J.: Prolonged treatment of rheumatoid arthritis with prednisone (Meticorten). *J.A.M.A.* **165**: 225, 1957.
- [28] NABARRO, J.D., STEWART, J.S., y WALKER, G.: Clinical and metabolic effects of prednisone. *Lancet* **2**: 993, 1955.
- [29] RANNEY, J.M., y GELLHORN, A.: The effects of massive prednisone and prednisolone therapy on acute leukemia and malignant lymphomas. *Am. J. Med.* **5**: 405, 1957.
- [30] BOLAND, E.W., LIDDLE, G.W.: Metabolic and antirheumatic activities of 6-methyl-prednisolone (Medrol). *Ann. Rheumat. Dis.* **16**: 297, 1957.
- [31] DUBOIS, E.L.: Triamcinolone in treatment of systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.* **167**: 1590, 1958.
- [32] DUBOIS, E.L.: Evaluation of steroids in systemic lupus erythematosus with particular emphasis on triamcinolone and methylprednisolone. *Metabolism* **4**: 509, 1958.
- [33] OTTATI, F.C.: Triamcinolona: su uso en la artritis reumatoidea y en la asociada con psoriasis. *Medicina* **18** (Nº 3): 103, 1958.
- [34] FEINBERG, S.M., FEINBERG, A.R., y FISHERMAN, E.W.: Triamcinolone (Aristocort) new corticosteroid hormone. *J.A.M.A.* **167**: 58, 1958.
- [35] BUNIM, J.J.: Studies on dexamethasone, new synthetic steroid in rheumatoid arthritis-preliminary report: adrenal cortical metabolic, and early clinical effects. *Arthritis & Rheumatism* **1**: 313, 1958.
- [36] TOOGOOD, J.H.: Betamethasone in the treatment of bronchial asthma. *Canad. M.A.J.* **86**: 273, 1962.
- [37] SCHWARTZ, E.: Clinical evaluation of betamethasone in chronic intractable bronchial asthma. In: *Proceedings of the First Symposium on the Clinical Application of Betamethasone — A new corticosteroid*, New York City, May 8, 1961.
- [38] BUNIM, J.J. y colab.: Studies on dexamethasone, a new synthetic steroid, in rheumatoid arthritis — a preliminary report. *Adreno-*



- cortical, metabolic and early clinical effects. *Arth. & Rheumat.* **1**: 313, 1958.
- [39] GONÇALVES, G.W.: Para-efeitos dos medicamentos antiinflamatórios usados em reumatologia. *Hosp.* **66**: (Nº 1): 205, 1964.
- [40] NEUSTADT, D.H.: Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. *J.A.M.A.* **170**: 1253, 1959.
- [41] HENCH, P.S., y WARD, L.E.: Rheumatoid arthritis and other rheumatic or articular diseases. Ed. Lukens, F.D.W., Blakistone Co., New York, 1954.
- [42] RAGAN, C., DEMARTIN, F., LAMOUTH-HAVERS, R., JESSAR, R. A., VAILLANCOURT, D., y GROKOEST, A.W.: A critical appraisal of current therapy in rheumatoid arthritis, with special reference to ACTH and cortisone. *Bull. New York Acad. Med.* **28**: 493, 1952.
- [43] KIRSNER, J.B., PALMER, W.L., SPENCER, J.A., BICKS, R.O., y JOHNSON, Ch.F.: Corticotropin (ACTH) and the adrenal steroids in the management of ulcerative colitis: observation in 240 patients. *An. Int. Med.* **50**: 891, 1959.
- [44] LANSBURY, J.: Report of three-year study on systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis: theoretic and clinical consultations. *Arthritis & Rheumatism.* **1**: 505, 1958.
- [45] CATHALA, J., POLONOVSKI, C., y DE BOISSIERE, M.: Perforations gastro-duodénales et corticothérapie prolongée de la néphrose lipique. *Presse Med.* **10**: 67, 1959.
- [46] GLASER, G.H.: Psychotic reactions induced by corticotropin (ACTH) and cortisone. *Psychosomat. Med.* **15**: 280, 1953.
- [47] GLOOKER, P., y SCHEIN, J.: Psychic effects of ACTH and cortisone. *Psychosom. Med.* **15**: 589, 1953.
- [48] DENKO, C.W., y SCHROEDER, L.R.: Ecchymotic skin lesions in patients receiving prednisone. *J.A.M.A.* **164**: 41, 1957.
- [49] DOLLE, W., y MARTINI, G.A.: Pseudorheumatismus nach Prednisonentzug bei Kranken mit Lebercirrhose. *Med. Klin.* **51**: 2177, 1958.
- [50] KRACHT, J. S.: Rebound-Phänomen in der NNR nach Zufuhr von Glucocorticoiden. *Endocrinologie* **35**: 290, 1958.
- [51] FERNANDEZ-HERLIHY, L.: The use an abuse of corticosteroid hormones in connective tissue diseases. *Med. Cl. North Amer.* **44**: 547, 1960.
- [52] SLOCUMB, C.H.: Relative cortisone deficiency simulating exacerbation of arthritis. *Bull. Rh. Dis.* **3**: 21, 1952.

- [53] SLOCUMB, C.H.: Rheumatic complaints during chronic hypercortisonism and syndromes during withdrawal of cortisone in rheumatic patients. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **28**: 655, 1953.
- [54] SLOCUMB, C.H., POLLEY, H.F., y WARD, L.E.: Diagnosis treatment and prevention of chronic hypercortisonism in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* **46**: 86, 1957.
- [55] TREADWELL, B.J., SEVER, E.D., SAVAGE, O. y COPEMAN, W.S.: Side-effects of long-term treatment with corticosteroids and corticotrophin. *Lancet* (Mayo 23): 1121, 1964.
- [56] COSTE, F., y FIGUET, B.: Reaction d'intolerance cutanée a l'injection intra-articulaire de suspension d'Hydrocortisone. *Rev. de Rheumatisme* **24**: 48, 1957.
- [57] HOLLANDER, J.L.: Nine years of experience with intrasynovial steroid therapy. *A.I.R.* **3**: 171, 1960.
- [58] A.M.A. COUNCIL OF DRUGS: New and Nonofficial Remedies. Lippincott Co. Filadelfia, 1964.





## Capítulo IX

### EFFECTOS COLATERALES:

#### Drogas Tranquilizantes

#### A. Generalidades

Tanto por el elevado número de drogas que, actualmente, se emplean como tranquilizadoras o tranquilizantes, así como por el crecido volumen de su consumo, este grupo farmacodinámico ha adquirido gran importancia.

Efectivamente, su uso no se ha restringido al campo psiquiátrico sino que, por el contrario se ha extendido a todos los campos médicos.

En razón de la estructura química la cual, desde luego, implica propiedades farmacodinámicas y efectos indeseables distintos para cada grupo, los tranquilizantes podrían dividirse en: 1) derivados fenotiazínicos; 2) derivados reserpínicos; 3) derivados del difenilmetano; 4) derivados carbámicos; y 5) grupo misceláneo (Fig. 14). Los dos primeros grupos, generalmente, son llamados tranquilizantes "**mayores**" y los otros, tranquilizantes "**menores**". El prototipo de los derivados fenotiazínicos, es la **clorpromazina** (Largactil, Torazina) y el representante de los reserpínicos, es la propia **reserpina** (Serpasol). En la Tabla XV se resumen los efectos indeseables más comunes de estos dos tranquilizantes y la frecuencia relativa de los mismos [1].

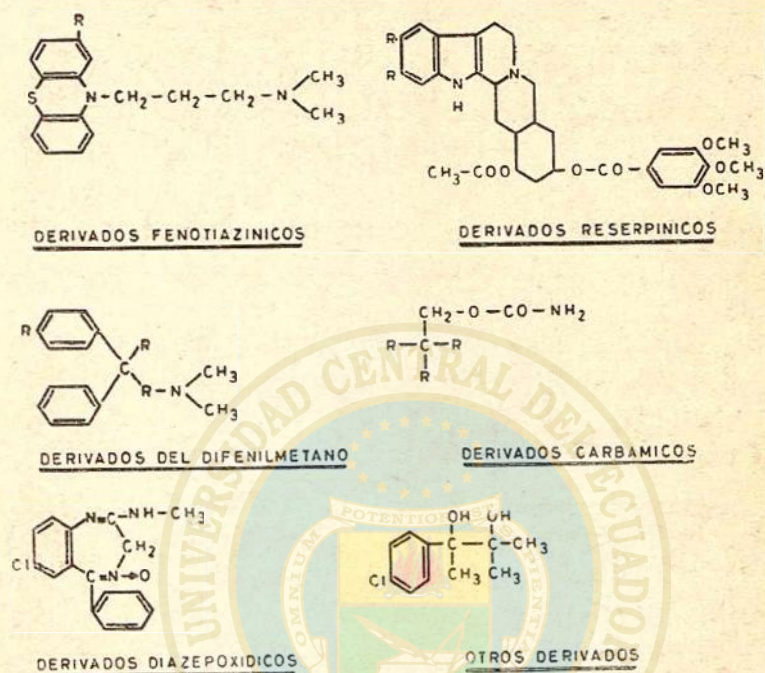


Fig. 14.—**Drogas tranquilizantes.**—Estructuras químicas básicas de los principales grupos de tranquilizantes.

Los efectos indeseables de los tranquilizantes, como cita Naranjo [2], cuyo trabajo de revisión se sigue en esta parte, aunque algunos son comunes a todos ellos, pues parecen ser inherentes a la acción terapéutica de la tranquilización, como la somnolencia y la hipotensión, otros difieren grandemente, en relación a la estructura química de cada droga o de cada grupo de drogas. Así por ejemplo, los derivados reserpínicos provocan efectos de tipo colinérgico en tanto que los derivados del difenílmetano producen efectos contrarios, es decir, de tipo anticolinérgico. Los compuestos fenotiazínicos, a dosis bajas producen efectos



Tabla XV

FRECUENCIA DE LOS EFECTOS INDESEABLES  
PRODUCIDOS POR LA CLORPROMAZINA  
Y LA RESERPINA \*

| Efecto indeseable                                       | % DE PACIENTES |           |
|---------------------------------------------------------|----------------|-----------|
|                                                         | Clorpromazina  | Reserpina |
| Somnolencia: . . . . .                                  | 60-75          | 60-75     |
| Que interfiere la actividad<br>durante el día . . . . . | 25             | 20        |
| Somnolencia intensa . . . . .                           | 2              | 2.5       |
| Sueños extravagantes . . . . .                          | 10             | 60        |
| Congestión nasal: . . . . .                             |                | 50        |
| Alteraciones extrapiramidales: . . . . .                | 40             | 25        |
| Parkinsonismo . . . . .                                 | 25             | 15        |
| Convulsiones . . . . .                                  |                | 2         |
| Alergia cutánea: . . . . .                              | 8              | 1.6       |
| Dermatitis . . . . .                                    | 6              | 0.1       |
| Fotosensibilización . . . . .                           | 2              |           |
| Hipotensión arterial: . . . . .                         | 10-20          | 20-30     |
| Hipotensión ortostática . . . . .                       | 1.5            |           |
| Hipotensión severa . . . . .                            |                | 1         |
| Ictericia: . . . . .                                    | 0.5-2.0        |           |
| Granulocitopenia: . . . . .                             | 0.3            |           |
| Agranulocitosis grave . . . . .                         | 0.01-0.12      |           |
| Salivación . . . . .                                    |                | 2.5       |
| Edema . . . . .                                         |                | 2-10      |
| Náusea y vómito . . . . .                               |                | 1.5       |
| Bradicardia . . . . .                                   |                | 1.0       |

\* Basada en los datos de Kurtz [1]

anticolinérgicos mientras a altas dosis pueden actuar también como bloqueantes adrenérgicos. En la Tabla XVI se enumeran los más importantes tranquilizantes.

---

**Tabla XVI**

---

## CLASIFICACION DE LOS PRINCIPALES TRANQUILIZANTES

### I. DERIVADOS FENOTIAZINICOS

#### Grupo 1º: derivados dimetilamínicos

##### Subgrupo A

PROMAZINA (Esparina, Liranol)  
CLORPROMAZINA (Torazina, Largactil)  
METOPROMAZINA (Tentone, Mopazina)  
TRIFLUPROMAZINA (Vesprin, Siquil)

##### Subgrupo B

PROMETAZINA (Fenergán)  
ISOPROMETAZINA (Lergigan)  
PROPIOMAZINA (Largón)

##### Subgrupo C

TRIMEPAZINA (Temaril, Panectil)  
TRIFLUTRIMEPAZINA (SKF5354)  
LEVOMEPAZINA (Sinogan, Nozinan)  
ACEPROMAZINA (Plegicil, Soprontin)  
ETILSOBUTRAZINA (Diquel, Sergetil)

✧ ✧ ✧

ISOTAZINA (Parsidol) (es derivado dietilamínico)

#### Grupo 2º: derivados piperazínicos

##### Subgrupo A

PERAZINA (Tazilán)  
PROCLORPERAZINA (Compazina, Estemetil)  
TRIFLUOPERAZINA (Estelazina)



TIOPERAZINA (Vontil)  
BUTIRILPERAZINA (Randolectil)  
METILPROCLORPERAZINA, 6710 RP

**Subgrupo B**

PERFENAZINA (Trilafón, Decental)  
FLUFENAZINA (Permitil, Anatensol, Sevinol)  
PIPERACETAZINA (Tindal, Quinde)

**Subgrupo C**

TIOPROPAZATE (Dartal)  
DIXIRAZINA (Esucos)  
CARFENAZINA (Proketazina)

**Grupo 3º: derivados piperidínicos**

**Subgrupo A**

MEPAZINA (Pacatal)  
TIORIDAZINA (Melleril)

**Subgrupo B**

PIPAMAZINA (Mornidine)

**Grupo 4º: derivados pirrolidínicos**

**Subgrupo A**

PIRATIAZINA (Pirrolazote)<sup>20</sup>

**Grupo 5º: derivados parecidos a la fenotiazina**

IMIPRAMINA (Tofranil)  
AMITRIPTILINA (Elavil)  
TIOFENILPIRIDILAMINA (Dominal)  
ISOTIPENDI (Andantol, Nilergex)  
CLORPROTIXENE (Taractán)

**II. DERIVADOS RESERPINICOS**

**Grupo 1º:**

DESERPIDINA (Harmonil)  
CLODESERPIDINA

RESERPINA (Serpasol, Sandril, Serpiloid, etc.)  
SIROSINGOPIN (Raunova, Singoserp)  
RESCINNAMINA (Moderil, Anaprel)  
METASERPIDINA (Decaserpyl)

**Grupo 2º: derivados parecidos a los reserpínicos**

TETRABENAZINA (Nitomán)

**III. DERIVADOS DEL DIFENILMETANO**

**Grupo 1º:**

BENACTIZINA (Suavitol, Lucidil)  
ORFENANDRINA (Disipal)  
CAPTODIAMINA (Suvren, Covatin)

**Grupo 2º:**

AZACICLONOL (Frenquel)  
PIPRADOL (Meratran)

**Grupo 3º:**

HIDROXICINA (Atarax, Vistaril)

**Grupo 4º: derivados parecidos al difenilmetano**

METILFENIDATO (Ritalin)

**IV. DERIVADOS CARBAMICOS**

**Grupo 1º:**

MEPROBAMATO (Miltown, Equanil, Pertranquil,  
Trancalmato, Metuchen)  
CARISOPRODOL (Soma)  
METOCARBAMOL (Robaxin, Lumirelax)  
PROFORMIFEN (Gamaquil)

**Grupo 2º:**

ECTILUREA (Nostin, Lecanil)  
CROTONILUREA (Cenestil)



**Grupo 3º:**

CARBAMATO DE MEFENESINA (Tolserol)  
CARBAMATO DE METILPARAFINOL (Oblivón)  
EMILCALMATO (Estriatan)  
ESTIRAMATO (Sinaxar)

**V. GRUPO MISCELANEO**

CLORMETAZINA (Trancopal)  
ZOXAZOLAMINA (Flexin)  
FENAGLICODOL (Ultran, Acalo)  
MEFENOXALONA (Trepidona, Metoxidona)  
CLORDIAZEPOXIDE (Librium)  
DIAZEPAN (Valium)  
ETCLORVINOL (Placidil)  
OXANAMIDA (Quiactín)  
TRIOXAZINA (Trioxal, Clarmil)  
CLOROTIAZOL (Hemineurina).

**B. Los principales efectos colaterales**

Los tranquilizantes pueden provocar muy variadas manifestaciones tóxicas así como otros efectos indeseables. Siguiendo, parcialmente a Hollister [3-8], quien se ha ocupado extensamente de este problema, así como a Lehmann [9] y otros autores [10-15], tales efectos pueden clasificarse en:

- 1) Alteraciones del comportamiento o modo de ser de los pacientes.
- 2) Alteraciones nerviosas centrales.
- 3) Alteraciones neurovegetativas.
- 4) Trastornos cardiovasculares.
- 5) Alteraciones sanguíneas.
- 6) Alteraciones endocrinas o metabólicas.
- 7) Alteraciones hepáticas.
- 8) Reacciones alérgicas.

En la Tabla XVII se resumen, esquemáticamente, los diferentes efectos indeseables, agrupados en las categorías anteriores.

Tabla XVII

# MANIFESTACIONES TOXICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES PRODUCIDOS POR LOS TRANQUILIZANTES

| Manifestación                                                                                         | Droga                                                                                                          | Factor determinante                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1. Alteraciones del comportamiento o modo de ser                                                      |                                                                                                                |                                                                  |
| Somnolencia, apatía, pereza mental, inquietud, desasosiego.                                           | Cualquier tranquilizante, especialmente los <b>fenotiazínicos</b> y <b>reserpínicos</b> .                      | Dosis y naturaleza química de la droga.                          |
| Depresión.                                                                                            | Cualquier tranquilizante, especialmente <b>reserpina</b> .                                                     | Dosis y duración del tratamiento.                                |
| Aislamiento, insociabilidad, sueños extravagantes, sensaciones de irrealidad.                         | La mayoría de tranquilizantes.                                                                                 | Dosis, duración del tratamiento y (?) personalidad del paciente. |
| Ansiedad, agitación, delusiones, alucinaciones.                                                       | Idem.                                                                                                          | Idem.                                                            |
| Psicosis tóxica, tentativas de suicidio.                                                              | Cualquier tranquilizante, especialmente los <b>fenotiazínicos</b> y <b>reserpínicos</b> .                      | Dosis y duración del tratamiento.                                |
| Habituaación, síndrome de "abstinencia".                                                              | <b>Meprobamato</b> , <b>emilcamato</b> ; potencialmente cualquier carbámico.                                   | Dosis, duración; (?), personalidad del paciente.                 |
| 2. Alteraciones nerviosas centrales                                                                   |                                                                                                                |                                                                  |
| Alteraciones extrapiramidales, Parkinsonismo, acatisia, incoordinación de los movimientos, temblores. | Fenotiazínicos: especialmente <b>clorpromazina</b> y derivados <b>piperazínicos</b> .<br><b>Reserpínicos</b> . | Dosis, duración, edad del paciente, tipo de la psicosis.         |



| Manifestación                                                                                                                                                                    | Druga                                                                                                                                            | Factor determinante                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Convulsiones, rigidez y calambres musculares, gran ataque convulsivo.                                                                                                            | Idem.                                                                                                                                            | Idem.                                                    |
| Relajación muscular, sensación de debilidad, fatiga, ataxia, síndrome parecido a la miastenia grave.                                                                             | La mayoría de los tranquilizantes, especialmente los <b>carbamatos</b> y "relajantes musculares" (algunos tranquilizantes del grupo misceláneo). | Dosis y duración del tratamiento.                        |
| Poikilothermia.                                                                                                                                                                  | <b>Clorpromazina</b> y la mayoría de los <b>fenotiazínicos</b> .                                                                                 | Dosis y temperatura ambiental.                           |
| Hipotermia, hiperreflexia.                                                                                                                                                       | Derivados <b>reserpínicos</b> .                                                                                                                  | Dosis y temperatura ambiental (?)                        |
| Movimientos como de decerebración, movimientos coreoatetósicos, signos cerebrales.                                                                                               | Derivados <b>fenotiazínicos</b> .                                                                                                                | Lesión cerebral previa.<br>Dosis (?) lesión cerebral.    |
| <b>3. Alteraciones neurovegetativas</b>                                                                                                                                          |                                                                                                                                                  |                                                          |
| Efectos anticolinérgicos y al propio tiempo adrenérgicos (sequedad de la boca, visión borrosa, constipación, retención urinaria, ileo).                                          | Derivados <b>fenotiazínicos</b> .                                                                                                                | Dosis, duración del tratamiento, edad del paciente.      |
| Efectos anticolinérgicos (del tipo de los provocados por atropina).                                                                                                              | <b>Benactizina</b> y la mayoría de los derivados del <b>difenilmetano</b> .                                                                      | Dosis, duración y edad.<br>Susceptibilidad del paciente. |
| Efectos colinérgicos (salivación excesiva, hipersecreción gástrica, consecuentemente activación de úlcera péptica; hematemesis y melena; vómito, diarrea, trastornos urinarios). | <b>Reserpínicos</b> .                                                                                                                            | Dosis y sobre todo duración del tratamiento.             |

| Manifestación                                                                                                                           | Droga                                                                                            | Factor determinante                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>4. Trastornos cardiovasculares</b><br>Hipotensión arterial.<br>Crisis hipotensivas.                                                  | <b>Fenotiazínicos;</b> efecto tardío de los reserpínicos; en menor intensidad las otras drogas.  | Dosis y duración del tratamiento.<br>Vía intravenosa, edad, alcoholismo. |
| Hipotensión ortostática.                                                                                                                | <b>Fenotiazínicos y reserpínicos.</b>                                                            | Idem.                                                                    |
| Inversión del efecto vasopresor de la adrenalina.                                                                                       | <b>Fenotiazínicos.</b>                                                                           | Dosis.                                                                   |
| Transpiración intensa, enrojecimiento de la piel, congestión nasal, edema periférico.                                                   | <b>Reserpínicos.</b>                                                                             | Dosis, duración y susceptibilidad del paciente.                          |
| Taquicardia.                                                                                                                            | <b>Fenotiazínicos, derivados del difenilmetano.</b>                                              | Dosis.                                                                   |
| Bradicardia.                                                                                                                            | <b>Reserpínicos.</b>                                                                             | Dosis y duración del tratamiento.                                        |
| <b>5. Alteraciones sanguíneas</b><br>Eosinofilia, leucocitosis, leucopenia (especialmente durante las primeras semanas de tratamiento). | <b>Fenotiazínicos, neprobamato, clorpromazina, diazepam.</b>                                     | Susceptibilidad individual, alteraciones sanguíneas preexistentes.       |
| Agranulocitosis.                                                                                                                        | <b>Fenotiazínicos, especialmente clorpromazina, potencialmente cualquier derivado carbámico.</b> | Susceptibilidad individual, edad, duración del tratamiento.              |
| Trombocitopenia, púrpura.                                                                                                               | <b>Fenotiazínicos, especialmente clorpromazina.</b>                                              | Idem.                                                                    |



| Manifestación                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Drugo                                                                                                                                                                                                        | Factor determinante                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. Alteraciones endocrinas o metabólicas</b><br><br>Apetito exagerado, aumento de peso, obesidad.<br>Polidipsia, retención acuosa y edema.<br>Trastornos de la menstruación.<br>Galactorrea, ginecomastia, aumento de apetito sexual, aumento fertilidad.<br>Impotencia transitoria (en el hombre). | La mayoría de tranquilizantes, especialmente los <b>fenotiazínicos</b> .<br><b>Reserpínicos</b> .<br>La mayoría de tranquilizantes.<br><b>Fenotiazínicos</b> y <b>reserpínicos</b> , especialmente.<br>Idem. | Duración del tratamiento.<br>Duración, susceptibilidad individual.<br>Dosis y duración.<br>Dosis y duración del tratamiento.<br>Idem. |
| <b>7. Alteraciones hepáticas</b><br><br>Pruebas anormales con aumento en el suero de: transaminasas, glutámico-oxalacética, fosfatasa alcalina y bilirrubina.<br>Hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática.                                                                                  | La mayoría de los <b>fenotiazínicos</b> .<br><br><b>Fenotiazínicos</b> , especialmente <b>clorpromazina</b> .                                                                                                | Susceptibilidad del paciente (?), dosis y duración del tratamiento.<br><br>Susceptibilidad individual, duración.                      |
| <b>8. Reacciones alérgicas</b><br><br>Fotosensibilización (áreas expuestas: desde eritema hasta vesículas).<br>Dermatitis generalizada (eritematosa, urticariana o vesicular y bulosa o pe-tequal).<br>Dermatitis por contacto.                                                                        | <b>Fenotiazínicos</b> .<br><br><b>Fenotiazínicos</b> , <b>meprobamato</b> , la mayoría de tranquilizantes.<br><br><b>Fenotiazínicos</b> .                                                                    | Exposición a la luz y rayos solares.<br>Hipersensibilidad individual.<br><br>Hipersensibilidad + contacto.                            |



1) **Alteraciones del comportamiento o modo de ser de los pacientes.**—Los efectos terapéuticos más importantes de las drogas tranquilizantes se refieren precisamente a los cambios en la conducta o en el modo de comportarse de los individuos. Estas drogas producen cambios en el comportamiento, tanto en los animales como en los pacientes humanos psicóticos o neuróticos [16-21].

La mayoría de los tranquilizantes producen sedación y somnolencia. Seguramente éste es el efecto colateral más frecuente. Con dosis altas casi todos los tranquilizantes, inclusive los "menores", pueden provocar profundo letargo y psicosis tóxica [10,22].

La somnolencia aparece más frecuentemente después de las primeras dosis que se administran a los pacientes. Por lo menos en cuanto a este efecto colateral se refiere, el organismo desarrolla una rápida tolerancia y en tratamientos de larga duración, aún con dosis crecientes, la somnolencia es, cada vez, menor o nula. El grado de somnolencia a más de la susceptibilidad personal depende también de la hora de administración.

Cuando se administra por primera vez un tranquilizante a un paciente, es conveniente que éste no maneje vehículos o máquinas de precisión.

2) **Alteraciones nerviosas centrales.**—El grupo anterior de efectos colaterales, depende también de alteraciones centrales, pero particularmente de carácter psíquico, repercutiendo en la actitud y comportamiento del individuo. En esta segunda categoría se catalogan alteraciones de carácter neurológico sin repercusión primaria en la esfera psíquica, como son manifestaciones extrapiramidales [23] debido a un aumento de actividad de los núcleos extrapiramidales así como de la corteza piriforme y la amígdala rinoencefálica o a un exceso de inhibición de los centros que controlan o frenan la actividad de dichos núcleos [20]. Estos efectos



colaterales, como observó tempranamente Kinross-Wright [24] y luego ha sido confirmado por muchos autores [25-29], son provocados principalmente por los derivados fenotiazínicos y reserpínicos, uno de cuyos sitios primarios de acción parece ser el rinencéfalo. Pueden aparecer como simples hipertonías musculares o contracciones espasmódicas y llegar hasta el ataque convulsivo parecido al gran mal.

La **clorpromazina** produce también un trastorno motor peculiar [30]. Es la contracción espasmódica de los músculos de la nuca, la lengua y la faringe. Otros efectos somatomotores se enumeran en la Tabla XVII.

En cambio, los derivados carbámicos y varios representantes del grupo "misceláneo", probablemente por acción en el mesencéfalo y la médula espinal, producen relajación de la fibra estriada y efectos colaterales, en este aspecto más bien de tipo contrario al de los Fenotiazínicos y reserpínicos y que pueden ir desde la sensación de debilidad muscular hasta la ataxia [31,32].

Uno de los primeros usos de la **clorpromazina** fue para producir "hibernación artificial", es decir para inducir hipotermia [33-34]. Los fenotiazínicos inhiben los centros termorregulares y vuelven al organismo de tipo poikilotermo. En ambiente cálido o bajo la influencia de un pirógeno, la **clorpromazina** produce hipotermia y un cuadro clínico que podría hacer pensar en un infarto cardíaco [26-30]. Más común, a la temperatura ordinaria, es una ligera hipotermia que pasa casi inadvertida al paciente; desde luego si la temperatura-ambiente es muy baja puede producirse una severa hipotermia con colapso circulatorio. Los animales de experimentación sometidos a temperaturas inferiores a 10°C., mueren rápidamente [35] con dosis hasta 1/5 de la DL<sub>50</sub> a 20°C.

- 3) **Alteraciones neurovegetativas.**—Los trastornos de naturaleza neurovegetativa difieren considerablemente



entre los distintos grupos de tranquilizantes. Generalmente son trastornos leves como cefalea, congestión nasal, etc., pero son los más comunes y frecuentes después de la somnolencia [10,22]. Mientras los fenotiazínicos a dosis bajas actúan como débiles anticolinérgicos, a dosis altas pueden también bloquear y aun invertir el efecto de la adrenalina [7,36]. Pero los efectos predominantes son del tipo anticolinérgico. Asimismo ejercen cierto efecto gangliopléjico antiemético y antihistamínico [37]. Los reserpínicos, en cambio, ejercen efectos predominantemente colinérgicos [38,39] y pueden producir náusea, vómito, aumento de las secreciones exocrínicas, aumento del peristaltismo intestinal, diarrea [40,41]. Los derivados del difenilmetano, como se ha mencionado ya anteriormente [42,43] producen efectos anticolinérgicos y por consiguiente sus efectos colaterales son del tipo atropínico: sequedad de las mucosas, midriasis, tendencia a la constipación, taquicardia, etc. Los otros tranquilizantes provocan más leves efectos neurovegetativos, generalmente del tipo anticolinérgico.

1) **Trastornos cardiovasculares.**—Aunque en esencia los trastornos cardiovasculares son de naturaleza neurovegetativa resulta conveniente, por su importancia y frecuencia, el separarlos en un grupo aparte. La mayoría de las drogas tranquilizantes, por acción central, producen disminución de la presión arterial, propiedad más notoria y útil en hipertensos, pero que en normotensos puede constituir un efecto colateral molesto [10]. En el caso de los reserpínicos, el efecto hipotensivo, aunque aparece tardíamente, después de varios días del tratamiento, es de tal importancia terapéutica que, en la actualidad, este grupo de drogas se emplea mucho más en el tratamiento de la hipertensión arterial que como agentes antipsicóticos [44-46].

La hipotensión por fenotiazínicos, en cambio, es más acentuada en los primeros días y aparece especialmente por



administración parenteral de la droga. Viejos y debilitados son más propensos a la hipotensión medicamentosa. En los tratamientos de larga duración, aún en ausencia de la hipotensión permanente aparece, en muchos pacientes, la hipotensión ortostática.

5) **Alteraciones sanguíneas.**—La agranulocitosis es el trastorno hemático más grave que pueden provocar algunos tranquilizantes fenotiazínicos; felizmente es el menos frecuente [47-51]. En cambio, son mucho más frecuentes alteraciones benignas y transitorias como: eosinofilia, leucocitosis y leucopenia [7]. La agranulocitosis, según Korst [52], aparece principalmente, en mujeres y en cuanto a la edad, sobre los 50 años. Es excepcional en niños. Algunos síntomas constituyen el prodromos: fiebre, malestar, dolor de la garganta (angina). Es excepcional que la agranulocitosis aparezca antes de siquiera 12 días de tratamiento continuo [52]. La mayoría de los casos se producen entre la séptima y octava semana de tratamiento. Un 20% aparece tardíamente, entre los 50 y 150 días. La dosis total ingerida varía dentro de un amplio margen y parece que el efecto de la droga, en cuanto a este trastorno hemático, fuera acumulativo. En la mayoría de pacientes, la dosis total, antes de la aparición de la agranulocitosis fue de 12 gm. Entre un 30 a un 50% de las agranulocitosis, según las estadísticas, fueron fatales a pesar de todo tratamiento.

La **clorpromazina** es la que provoca más frecuentemente este grave trastorno hemático; le sigue en frecuencia la **promazina**. Con esta segunda droga se observan las mismas características en cuanto a sexo, edad, tiempo de apareamiento de la agranulocitosis, etc., como con la **clorpromazina**.

La mayoría de los fenotiazínicos producen leucopenia en una proporción del 0.2 a 0.5% de los pacientes. La leu-



copenia, según las investigaciones de Hollister [7], se inicia entre la segunda y cuarta semanas de tratamiento. En la mayoría, el número de leucocitos se estabiliza en una cifra moderadamente baja o tiende a aumentar; en unos pocos, la disminución es progresiva y probablemente, son los pacientes que luego desarrollan la agranulocitosis. La suspensión oportuna del tratamiento es lo importante, la recuperación es bastante rápida entre 10 y 20 días [52].

6) **Alteraciones endocrinas y metabólicas.**—La mayoría de los tranquilizantes, posiblemente por acción directa sobre el sistema límbico y el hipotálamo producen aumento del apetito y de la libido. Además, la disminución de la actividad, en general, contribuye al aumento de peso y aún a la obesidad. En tratamientos de larga duración con fenotiazínicos o reserpínicos se han observado aumentos de peso de hasta 50 libras [3]. El aumento de libido puede conducir a un aumento de actividad sexual, pero en el hombre, con dosis altas de tranquilizantes, especialmente de fenotiazínicos y derivados carbámicos, puede producir la impotencia por insuficiente erección [24-26].

En animales de laboratorio, como lo han demostrado Naranjo y Naranjo [53], en ratones por ejemplo, cuando se agregan dosis apropiadas de tranquilizantes a la dieta normal y su administración se inicia a los 20 días de nacidos, los animales llegan más pronto que los controles a la maduración sexual y se reproducen más precozmente.

La galactorrea es otro trastorno frecuente [24]. Con fenotiazínicos, en tratamientos de larga duración, hasta un 10% de mujeres pueden presentar galactorrea.

El edema y la retención hídrica es también un trastorno común en tratamientos largos, sobre todo con reserpínicos, pudiendo en este segundo caso, afectar hasta a un 20% de los pacientes. El aumento de peso, si bien se debe principal-



mente a un aumento del apetito, se debe también a la retención hídrica.

7) **Alteraciones hepáticas.**—Como en el caso de las alteraciones sanguíneas, la ictericia de tipo obstructivo y la necrosis hepática, si bien son los accidentes más graves, de este grupo, no son los más frecuentes [54-57]. Las investigaciones realizadas en los últimos años, especialmente las de Hollister y colaboradores [7], revelan que entre el 10 al 20% de los pacientes tratados con derivados fenotiazínicos presentan valores anormales en una o más pruebas de función hepática, como aumento de la transaminasa glutámica; pero no existe un tipo único y constante de alteración hepática.

La ictericia aparece después de por lo menos una semana de tratamiento con **clorpromazina** [41,58]. En la mayoría de los pacientes aparece entre la segunda y cuarta semana de administración continua de la droga. Algunos síntomas preceden a la ictericia: malestar, fiebre, trastornos gastrointestinales. Durante el período icterico hay agrandamiento del hígado y puede haber disminución de su consistencia. El cuadro clínico es la ictericia obstructiva. Los exámenes de laboratorio [59-62] revelan aumento de la transaminasa glutámico-oxalacética y especialmente la glutámico-pirúvica en caso de necrosis celular extensa.

Un cuadro histopatológico bastante típico se encontró con las primeras investigaciones por punción [62,63]. La alteración esencial aparecía ser la infiltración periportal con células inflamatorias, principalmente linfocitos y a veces eosinófilos y con secreciones biliares que obstruían los respectivos canaliculos.

Investigaciones más recientes, como las de Zelman [64], revelan que a más de estos trastornos periportales hay

también necrosis celular sobre todo en la región centrolobulillar en las mismas regiones donde hay signos de colestasis.

El cuadro clínico es prontamente reversible pero las alteraciones histopatológicas son más prolongadas, aunque no hay evidencia de fibrinosis o lesión hepática definitiva. El prolongado aumento de fosfatasa alcalina, y a veces, la eosinofilia, son indicios de la lenta recuperación tisular [64].

Los pacientes que presentan ictericia parece que quedan "sensibilizados" a la **clorpromazina**, pues si vuelven a recibir la droga muchos meses después, rápidamente presentan indicios de un nuevo accidente icterico [65].

Los corticoides y antihistamínicos se han utilizado en el tratamiento de la ictericia. Sin embargo, lo más importante sería, ante los primeros síntomas, prevenir el accidente, cambiando el tratamiento con una de las tantas nuevas drogas antipsicóticas que no producen ictericia.

8) **Reacciones alérgicas.**—Se han descrito reacciones alérgicas cutáneas producidas por la mayoría de los tranquilizantes, pero son los fenotiazínicos los que más frecuentemente las provocan [66-70]. La **fenotiazina** y sus derivados son excelentes agentes fotosensibilizantes y por otra parte, actúan como alérgenos independientes de la exposición a la luz solar. Producen también sensibilización por contacto directo [71-73].

El primer brote de dermatitis o urticaria generalizada aparece entre los 10 y 30 primeros días de tratamiento [65]. Una vez sensibilizado el paciente puede reaparecer la manifestación alérgica aún después de una sola y pequeña dosis del fenotiazínico.

La sensibilidad alérgica cutánea se relaciona seguramente con el anillo fenotiazínico y no con su cadena lateral,



pues hay reacción cruzada entre los distintos fenotiazínicos.

Algunos autores creen que tanto la agranulocitosis como la ictericia se producen por un mecanismo alérgico y todos estos trastornos habría que englobarlos dentro de una sola categoría. Sin embargo, el asunto no está debidamente probado y resulta más sistemático dividir dichos trastornos en hemáticos y hepáticos, sin prejuzgar acerca de su mecanismo de producción.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] KURTZ, P.L.: The current status of the tranquilizing drugs. *Canad. M.A.J.* **78**: 209, 1959.
- [2] NARANJO, P.: Efectos colaterales y estructura química de los tranquilizadores. *Arch. Criminol. Neuro-Psiquiat. & Discipl. Conex.* **11**: 535, 1963.
- [3] HOLLISTER, L.E.: Allergic reactions to tranquilizing drugs. *Ann. Int. Med.* **49**: 17, 1958.
- [4] HOLLISTER, L.E.: Allergy to chlorpromazine manifested by jaundice. *Am. J. Med.* **23**: 870, 1957.
- [5] HOLLISTER, L.E.: The present status of tranquilizing drugs. *California Medicine* **89**: 1, 1958.
- [6] HOLLISTER, L.E.: Drugs in emotional disorders: past and present. *Ann. Int. Med.* **51**: 1032, 1959.
- [7] HOLLISTER, L.E., CAFFEY, E.M., Jr., and KLETT, C.J.: Abnormal symptoms, signs, and laboratory tests during treatment with phenothiazine derivatives. *Clin. Pharm. & Therap.* **1**: 284, 1960.
- [8] HOLLISTER, L.E.: Adverse reactions to phenothiazines. *J.A.M.A.* **189**: 311, 1964.
- [9] LEHMANN, H.E.: New drugs in psychiatric therapy. *Canad. M.A.J.* **85**: 1145, 1961.
- [10] GREBE, R.M.: Handbook of toxicology; Vol. IV: Tranquilizers, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1959.
- [11] KINROSS-WRIGHT, J.: Newer phenothiazine drugs in treatment of nervous disorders. *J.A.M.A.* **170**: 1283, 1959.
- [12] HOLLISTER, L.E.: Complications from psychotherapeutic drugs, I, II, III. *New Eng. J. Med.* **264**: 201, 1961.



- [13] EVARTS, E.V., and BUTLER, R.N.: A review of the effects of chlorpromazine and reserpine in patients with mental disorders. *Psychopharmacology: problems in evaluation*. Ed. National Acad. of Sciences, Washington, 1959.
- [14] KURLAND, A.A.: The phenothiazine tranquilizers — 10 years later. *Current Therap. Res.* **4**: 191, 1962.
- [15] WEATHERALL, M.: Tranquilizers. *Brit. Med. J.* **5287**: 1219, 1962.
- [16] COURVOISIER, S.: Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry. *J. Clin. Psychopath.* **17**: 25, 1956.
- [17] COOK, L., and WEIDLEY, E.: Behavioral affects of some psychopharmacological agents. *Ann. N.Y. Acad. Scien.* **66**: 740, 1957.
- [18] GUHA, G., DASGUPTA, S.R., and WERNER, G.: Effects of some central depressant drugs on conditioned reflexes. *Bull. Calcutta Sch. trop. Med.* **2**: 46, 1954.
- [19] PFEIFFER, C.C., RIOPELLE, A.J., SMITH, R.P., JENNEY, E.H., and WILLIAMS, H.L.: Comparative study of the effect of meprobamate on the conditioned response, on strychnine and metrazol thresholds, on the normal electroencephalogram and on polysynaptic reflexes. *Ann. N.Y. Acad. Scien.* **67**: 734, 1957.
- [20] HIMWICH, H.E.: Psychopharmacologic drugs. *Science* **127**: 59, 1958.
- [21] TUASON, V.B., and GUZE, S.B.: The effect of psychopharmacologic agents on behavior, measured by the interaction chronograph. *Clin. Pharm. & Ther.* **2**: 152, 1961.
- [22] COLE, J.O., and HERMAN, W.R.: A selective list of drugs used in psychiatry psychopharm. *Serv. Ctr. Bull.* **2**: 1, 1962.
- [23] BORDELAU, J.M.: Extrapyramidal system and neuroleptics, *Psychiatriques*, Montreal, 1961.
- [24] KINROSS-WRIGHT, V.: Complications of chlorpromazine treatment. *Dis. Nerv. System.* **16**: 114, 1955.
- [25] LOMAS, J., BOARDMAN, R.H., and MARKOWE, M.: Complications of chlorpromazine therapy in 800 mental hospital patients. *Lancet* **1**: 1144, 1955.
- [26] GOLDMAN, D.: Major complications of treatment of psychotic states with chlorpromazine and reserpine and their management. *Psychiat. Res.* **4**: 79, 1956.
- [27] SCHLICHTER, W., BRISTOW, M.E., SCHULTZ, S., and HENDERSON, A.L.: Seizures occurring during intensive chlorpromazine therapy. *Canad. M.A.J.* **74**: 364, 1956.
- [28] HALL, R.A., JACKSON, R.B., and SWAIN, J.M.: Neurotoxic reac-



- tion resulting from chlorpromazine administration J.A.M.A. **161**: 214, 1956.
- [29] AYD, F.J., Jr.: A survey of drug-induced extra pyramidal reactions. J.A.M.A. **175**: 1054, 1961.
- [30] COHEN, I.M.: Complications of chlorpromazine therapy. Am. J. Psychiat. **113**: 15, 1956.
- [31] BERGER, F.M.: The pharmacological properties of Miltown, a new interneuronal blocking agent. J. Pharm. & Exper. Therap. **112**: 413, 1954.
- [31] RANDALL, L.O., SCHALLEK, W., HEISE, G.A., KEITH, E.F., and BAGDON, R.W.: The psychosedative properties of methamino-diazepoxide. J. Pharm. & Exper. Therap. **129**: 163, 1960.
- [32] SMITH, M.E.: A comparative controlled study with chlordiazepoxide. Am. J. Psychiatry **117**: 362, 1960.
- [33] DELAY, J., and DENIKER, P.: The treatment of psychoses by a neurolytic method derived from hibernation therapy (R.P. 4560 used alone in prolonged and continuous treatment). C.R. Congr. mém. alién., et neurol. Luxembourg, 1952.
- [34] DELAY, J., DENIKER, P., and HARL, J.M.: Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. Ann méd-psychol. **110**: 267, 1952.
- [35] NARANJO, P. y DE NARANJO, E.: Datos no publicados aún.
- [36] COURVOISIER, S., FOURNERL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M., and KOETSCHET, P.: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de cloro-3-(diméthylamino-3-propyl)-10-phénothiazine (4560 R.P.). Arch. int. Pharmacodyn. **92**: 305, 1953.
- [37] FOURNIER, N.: A propos des propriétés pharmacodynamiques du Largactil on 4560 R.P. Thèse. Montpellier, 1953.
- [38] SCHNEIDER, J.A., PLUMMER, A.J., EARL, A.E., and GAUNT, R.: Neuropharmacological aspects of reserpine. Ann. N.Y. Acad. Scienc. **61**: 17, 1955.
- [39] SCHNEIDER, J.A.: The pharmacology of Rauwolfia. In: Rauwolfia, by R.E. Woodson et al., Little, Brown & Co., Boston, 1957.
- [40] HAVERBACK, B.J., STEVENSON, T.D., SJOERDSMA, A., and TERRY, L.L.: Effects of reserpine chlorpromazine on gastric secretion. Am. J.M. Sc. **230**: 601, 1955.
- [41] HOLLISTER, L.E.: Hematemesis and melena complicating therapy with Rauwolfia alkaloids. Arch. int. med. **99**: 218, 1957.
- [42] LARSEN, V.: The general pharmacology of benzilic acid diethylaminoethyl ester hydrochloride (Benactyzine NFN, Suavitil, Para-



- san). *Acta pharmacol. et toxicol.* **11**: 405, 1955.
- [43] JENSEN, O.O.: Suavitil in the treatment of psychoneurosis. *Danish Medical Bull.* **2**: 140, 1955.
- [44] MOYER, J.H.: Cardiovascular and renal hemodynamic response to reserpine (Serpasil), and clinical results of using this agent for the treatment of hypertension. *Ann. N.Y. Acad. Scienc.* **59**: 82, 1954.
- [45] MINER, R.W.: Reserpine (Serpasil) and other alkaloids of *Rauwolfia serpentina*: chemistry, pharmacology and clinical applications. *Ann. N.Y. Acad. Scienc.* **59**: 1, 1954.
- [46] FREIS, E.D., and ARI, R.: Clinical and experimental effects of reserpine in patients with essential hypertension. *Ann. N.Y. Acad. Scienc.* **59**: 45, 1954.
- [47] HOLLISTER, L.E.: Complications from psychotherapeutic drugs. *Clin. Pharmacol. & Therap.* **5**: 322, 1964.
- [48] SCHICK, G., and VIRKS, J.: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy: report of case and review of literature, *New Eng. J. Med.* **255**: 798, 1956.
- [49] ROTSTEIN, J., FRICK, P.S., and SCHIELE, B.C.: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy. *A.M.A. Arch. int. med.* **96**: 781, 1955.
- [50] PISCIOTTA, A.V., et al.: Agranulocytosis following administration of phenothiazine derivatives. *Am. J. Med.* **25**: 210, 1958.
- [51] COUNCIL OF PHARMACY: Blood dyscrasias associated with chlorpromazine therapy. *J.A.M.A.* **160**: 287, 1956.
- [52] KORST, D.R.: Agranulocytosis caused by phenothiazine derivatives. *J.A.M.A.* **170**: 2076, 1959.
- [53] NARANJO, P., y NARANJO, E.: Influencia de drogas psicotrópicas sobre el crecimiento y reproducción. *Rev. Invest.* **2**: 105, 1962 (extraordinario).
- [54] ZATUCHNI, J., and MILLER, G.: Jaundice during chlorpromazine therapy. *New Eng. J. Med.* **251**: 1003, 1954.
- [55] KELSEY, J.R., Jr., MOYER, J.H., BROWN, W.G., and BENNETT, H.D.: Chlorpromazine jaundice. *Gastroenterology* **29**: 865, 1955.
- [56] MAHAUX, J., and VANDECAN, G.: Ictère après chlorpromazine, apparemment lié à une obstruction intrahépatique des canalicules biliaires. *Acta. clin. belg.* **10**: 350, 1955.
- [57] WERTHER, J.O., and KORELITZ, B.I.: Chlorpromazine jaundice. Analysis of twenty-two cases. *Am. J. Med.* **22**: 351, 1957.
- [58] MELROSE, A.G., & ROY, J.R.: Late prognosis of chlorpromazine



- jaundice. *Brit. Med. J.* **5125**: 818, 1959.
- [59] ARIAS, I.M., and ZAMCHECK, N.: Recent developments in the understanding of chlorpromazine jaundice. *Am. J. Gastroenterol.* **28**: 371, 1957.
- [60] KESSLER, G., HALPERN, P., and BRODY, H.: Serial serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) and electrophoresis studies in thorazine-induced jaundice. *J. Lab. & Clin. Med.* **50**: 250, 1957.
- [61] SHAY, H., and SIBLET, H.: Study of chlorpromazine jaundice, its mechanism and prevention. Special reference to serum alkaline phosphatase and glutamic oxalacetic transaminase. *Gastroenterology* **32**: 571, 1957.
- [62] ZELMAN, S., WANG, C.C., and APPELHANZ, I.: Transaminases in serum and liver correlated with liver cell necrosis in needle aspiration biopsies. *Am. J. M. Sc.* **237**: 323, 1959.
- [63] LINDSAY, S., and SHAKEN, R.: Jaundice during chlorpromazine (thorazine) therapy; histologic study of hepatic lesions in five patients. *Arch. Path.* **61**: 84, 1956.
- [64] ZELMAN, S.: Liver cell necrosis in chlorpromazine jaundice (allergic cholangiolitis). *Am. J. Med.* **27**: 708, 1959.
- [65] HOLLISTER, L.E.: Complications from the use of tranquilizing drugs. *New Eng. J. Med.* **257**: 170, 1957.
- [66] MARLEY, E.: Non-thrombocytopenic purpura after administration of chlorpromazine hydrochloride. *Brit. Med. J.* **2**: 1126, 1956.
- [67] MARGOLIS, L. H., BUTLER, R.N., and FISCHER, A.: Non-recurring chlorpromazine dermatitis. *Arch. Dermat. & Syph.* **72**: 72, 1955.
- [68] TUSQUES, J., and GAMBS, A.: Accidents cutanés présentés par la personnel infirmier des hopitaux psychiatriques manipulant la chlorpromazine (4560 R.P. ou Largactil, n.d.): leur prévention. *Ann. méd-psychol.* **112**: 229, 1954.
- [69] FRIEDMAN, H.T., and MARMELZAT, W.L.: Adverse reactions to meprobamate. *J.A.M.A.* **162**: 628, 1956.
- [70] BERNSTEIN, C., and KLOTZ, S.D.: Allergenicity of tranquilizing drugs. *J.A.M.A.* **163**: 930, 1957.
- [71] TAKAMURO, F.A.: Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds. *Am. J. Psychiat.* **115**: 577, 1959.
- [72] TAKAMURO, S., and MATSUMOTO, Y.: Study of the eruption caused by chlorpromazine, and its therapy, specially the effect

of asthremedin. *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)*, **3**: 220, 1961.

- [73] CASEY, F.J., et al.: Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives; a comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine, and phenobarbital. *Am. J. Psychiat.* **117**: 97, 1960.





## Capítulo X

### EFFECTOS COLATERALES:

### Los Antihistamínicos

#### A. Generalidades

Los antihistamínicos constituyen otro grupo de medicamentos de amplio consumo y apreciable importancia. Aunque sus indicaciones son precisas y restringidas, en la práctica sucede que estas drogas se utilizan

no sólo en el tratamiento sintomático de las afecciones alérgicas sino también en muchas otras, hasta en la gripe y resfriado común.

Más de 50 antihistamínicos se encuentran en uso terapéutico. Clásicamente se los divide según la naturaleza de la cadena lateral en: derivados **amino-alquil-éteres**, derivados **alquil-amínicos** y derivados **amino-alquil-amínicos**, dentro de los cuales cabe la subdivisión en grupos, de acuerdo a los radicales cíclicos. A estas tres series hay que agregar otras: una, muy importante, la de los derivados **fenotiazínicos**, otra con muy pocos representantes, la de los derivados **piridindénicos** y una última, cada vez más numerosa y variada, la serie miscelánea, en la que temporalmente hay que agrupar antihistamínicos de estructuras químicas muy diversas, cada uno de los cuales puede ser el punto de partida de nuevos grupos y subgrupos (Fig. 15). En la Tabla XVIII se enumeran, clasificadamente, los antihistamínicos más importantes.

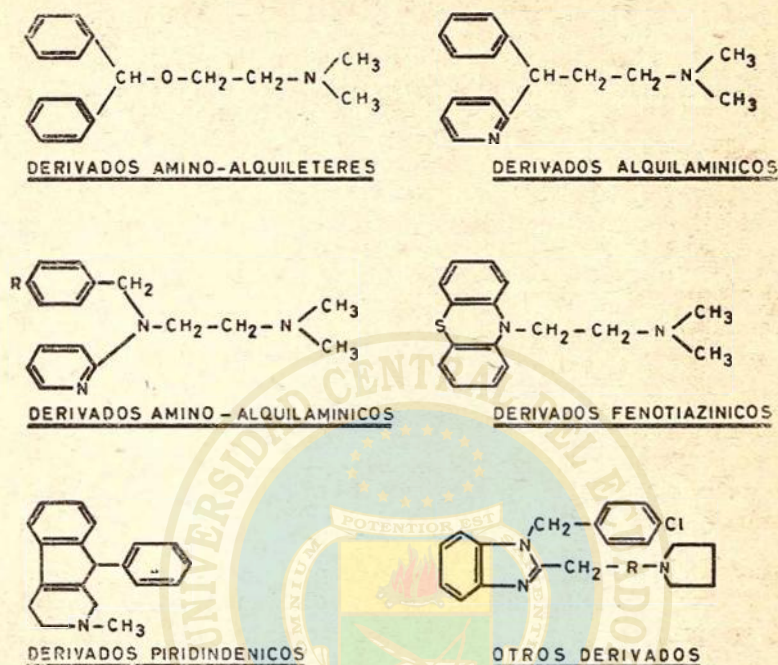


Fig. 15.—**Drogas antihistamínicas.**—Estructuras químicas básicas de los principales grupos de antihistamínicos.

Numerosos autores, como Schwartz [1], Waldbott y Young [2], Miller [3], Combes y colaboradores [4] y otros [6], han estudiado los efectos colaterales de este grupo de sustancias.

Todos los antihistamínicos provocan efectos indeseables [1-14], cuya frecuencia, como puede verse en la Tabla XIX, oscila desde un 4% para dosis bajas (2 mg.) de **clorfeniramina** [8,9], hasta más del 60% para la **difenidramina** [1]. Tales efectos son muy variados en su naturaleza y características, así como en su intensidad.



**Tabla XVIII****CLASIFICACION DE LOS PRINCIPALES  
ANTIISTAMINICOS****1. Derivados amino-alquil-éteres:****Grupo A:**

DIFENIDRAMINA (Benadryl)  
BROMODIFENIDRAMINA (Ambodryl)  
CARBINOXAMINE (Clistín)

**Grupo B:**

DOXILAMINA (Decaprin)  
DIFENILPIRALINE (Diafen)

**2. Derivados alquil-amínicos:****Grupo A:**

PROFENPIRIDAMINA (Trimetón)  
CLORFENIRAMINA (Clorotrimetón)  
DEXCLORFENIRAMINA (Polaramina)  
BROMOFENIRAMINA (Dimetane)  
DEXBROMOFENIRAMINA (Disomer)  
FENIRAMINA (Avil)

**Grupo B:**

CLORCICLIZINA (Perazil, Diparalene)  
PIRROBUTAMINA (Pyronil, Copironil)  
TRIPROLIDINE (Actidil)  
DIMETINDENE (Forhistal)

**3. Derivados amino-alquil-amínicos:****Grupo A:**

TRIPLEENAMINA (Piribenzamina)  
PIRILAMINA o PIRAMISAMINA (Neo-antergán)  
TONZILAMINA (Neohetramina)  
(Avapera)

**Grupo B:**

METAFENILENE (Diatrín)  
METAPIRILENE (Histadil)  
TENILDIAMINE (Tenfadil)  
CLOROFEN (Tagatén)

**Grupo C:**

ANTAZOLINA (Antistina)  
LUVISTIN (Calcistín)

#### 4 Derivados fenotiazínicos:

##### Grupo A:

PROMETAZINA (Fenergán)  
TRIMEPAZINE (Temaril)  
TIAZINAMIUM (Multergán)

##### Grupo B:

PIRATIAZINA (Pirrolazote)  
METDILAZINE (Tacaril)

#### 5. Derivados piridendénicos:

FENINDAMINA (Thephorin)  
OMERIN (Incidal)

#### 6. Grupo misceláneo:

CIPROHEPTADINA (Periactín)  
CLEMIZOLE (Allercur)  
TENALIDINE (Sandosfén)  
BENZILAMINA (Soventol)  
BUCLIZINE (Longifen, Postafen).

### B. Factores que influyen en la intensidad de los efectos indeseables

La **intensidad de los efectos indeseables** depende, por lo menos, de dos factores: 1) **dosis** y 2) **acostumbramiento**.

Para una misma droga, los efectos indeseables son más intensos y graves, mientras mayor es la dosis. Además, algunos antihistamínicos [15] como la **difenidramina**, la **antazolina** y la **tripelenamina**, tienen un estrecho margen de seguridad, en tanto que la **dexclorfeniramina**, la **clorfeniramina**, la **trimepazina**, tienen un margen de seguridad muy amplio.



Tabla XIX

# FRECUENCIA DE EFECTOS COLATERALES PRODUCIDOS POR LOS ANTIHISTAMINICOS

| Antihistamínico                                                        | Frecuencia | Referencia                           |
|------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------|
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .                                     | 61%        | Schwartz [1]                         |
| PROMETAZINA (Fenergán) . . . . .                                       | 25%        | Waldbott y Young [2]                 |
| TRIMEPAZINA (Temaril) . . . . .                                        | 40%        | Miller [3]                           |
| TRIPLEENAMINA<br>(Piribenzamina) . . . . .                             | 32%        | Schwartz [1]                         |
| METAFENILENE (Diatrín) . . . . .                                       | 31%        | Combes y otros [4]                   |
| DIMETINDENE (Forhistal) . . . . .                                      | 28%        | Miller [3]                           |
| PIRILAMINA (Neo-antergán) . . . . .                                    | 25%        | Schwartz [1]                         |
| ANTAZOLINA (Antistina) . . . . .                                       | 23%        | Schwartz [1]                         |
| METAPIRILENE (Histadil) . . . . .                                      | 20-23%     | Schwartz [1] y Mothersill [5]        |
| FENINDAMINA (Thephorin) . . . . .                                      | 20%        | Cohen [6]                            |
| BUCLIZINE (Postafen) . . . . .                                         | 14%        | Duchaine [7]                         |
| CLORFENIRAMINA<br>(Clorotrimetón) . . . . .<br>(dosis de 2 a 4 mg/vez) | 4-11%      | Gaillard [8] y Bacock<br>y otros [9] |
| PIRROBUTAMINA (Copironil)<br>(somnolencia 10%) . . . . .               | 11%        | Mothersill [10]                      |
| TENALIDINE (Sandosten-<br>Calcio) . . . . .                            | 8%         | Gregoire [11], Cueva [12] y          |
| AVAPENA . . . . .                                                      | 8%         | Tabachnick y otros [13]              |
| TONZILAMINA<br>(Neohetramina) . . . . .                                | 8%         | Schwartz [1]                         |

**Tabla XX**

**POTENCIA RELATIVA DE ACTIVIDAD  
ANTIHISTAMINICA**

Calculada en términos de dosis efectiva media ( $DE_{50}$ ) para inhibir,  
en cobayos, el asma "histamínica"

| Antihistamínico                             | Potencia | Antihistamínico                           | Potencia |
|---------------------------------------------|----------|-------------------------------------------|----------|
| (Basado en: Stone<br>colab. [16])           |          | (Basado en: Naranjo y<br>de Naranjo [15]) |          |
| CIPROHEPTADINA<br>(Periactín) . . . . .     | 180      | PIRILAMINA<br>(Neoanergán) . . . . .      | 35       |
| CLORFENIRAMINA<br>(Clorotrimetón) . . . . . | 120      | TAIAZINAMIUM<br>(Multergán) . . . . .     | 30       |
| TRIMEPAZINA<br>(Temaril) . . . . .          | 50       | PROMETAZINA<br>(Fenergán) . . . . .       | 3,6      |
| PIRILAMINA<br>(Neoanergán) . . . . .        | 20       | TONZILAMINA<br>(Neohetramina) . . . . .   | 1,7      |
| TENILPIRAMINA<br>(Tenilene) . . . . .       | 6        | PROFENPIRIDAMINA<br>(Trimetón) . . . . .  | 1,5      |
| DIFENIDRAMINA<br>(Benadryl) . . . . .       | 1        | METAPIRILENE<br>(Histadil) . . . . .      | 1,3      |
| TENALIDINE<br>(Sandostén) . . . . .         | 0,5      | FENINDAMINA<br>(Thephorín) . . . . .      | 1,2      |
|                                             |          | ANTAZOLINA<br>(Antistina) . . . . .       | 1,0      |

**ANTIISTAMINICOS DE:**

**Alta Potencia**

CIPROHEPTADINA  
DEXCLORFENIRAMINA  
CLORFENIRAMINA

**Mediana Potencia**

TRIMEPAZINA  
PIRILAMINA  
TAIAZINAMIUM  
TENILPIRAMINA  
PROMETAZINA

**Baja Potencia**

TONZILAMINA  
PROFENPIRIDAMINA  
METAPIRILENE  
FENINDAMINA  
DIFENIDRAMINA  
TENALIDINE  
ANTAZOLINE



**Tabla XXI**  
**MANIFESTACIONES TOXICAS Y EFECTOS COLATERALES**  
**PRODUCIDOS POR LOS ANTIHISTAMINICOS**

Por ciento de pacientes en quienes aparecen tales efectos.

Para fines de comparación se ha tomado sólo un representante de cada grupo de antihistamínicos

| Tipo de trastorno                                                                     |                            |                                   |                            |                                 |                            |                           |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                                                       | 1A                         | 2A                                | 2B                         | 3A                              | 3B                         | 3C                        | 4A                        |
|                                                                                       | Difenidramina<br>(Bendryl) | Clorfeniramina<br>(Clorotrimetón) | Dimetindene<br>(Forhistal) | Tripelenamina<br>(Pribenzamina) | Metopirilene<br>(Histadil) | Antazolina<br>(Antistina) | Trimeprazina<br>(Temaril) |
| 1. Trastornos nerviosos centrales                                                     | 43                         | 8                                 | 25                         | 14                              | 10                         | 7                         | 36                        |
| a. Depresión:                                                                         |                            |                                   |                            |                                 |                            |                           |                           |
| (Somnolencia, narcolepsia, debilidad, ataxia, coma)                                   |                            |                                   |                            |                                 |                            |                           |                           |
| b. Estimulación:                                                                      | 4                          | 1                                 | 2                          | 4                               | 3                          | 2                         | 2                         |
| (Insomnio, irritabilidad, nerviosidad, hiperreflexia, temblores, convulsiones)        |                            |                                   |                            |                                 |                            |                           |                           |
| c. Alteraciones psiquiátricas:                                                        | 0,5                        | 0,5                               | 1                          | 1                               | 0,5                        | 0,5                       | 1                         |
| (Pesadillas, delusiones, alucinaciones, depresión mental, confusión, psicosis tóxica) |                            |                                   |                            |                                 |                            |                           |                           |
| d. Misceláneos:                                                                       | 10                         | 0,5                               | 2                          | 6                               | 0,5                        | 3                         | 2                         |
| Cefalalgia                                                                            |                            |                                   |                            |                                 |                            |                           |                           |
| 2. Trastornos nerviosos periféricos:                                                  | 1                          |                                   |                            |                                 |                            |                           | 1                         |
| (Parestesias, neuritis tóxicas)                                                       |                            |                                   |                            |                                 |                            |                           |                           |

|                                                                |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
|----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|---|-----|---|---|-----|-----|---|
| 3. Trastornos neurovegetativos:                                |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| a. De tipo anticolinérgico                                     |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| (Sequedad de la boca, dilatación de la pupila, visión borrosa) |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
|                                                                | 21  | 0,5 | 2   | 2 | 2   | 0 | 6 |     |     |   |
| b. Misceláneos:                                                |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| Vértigo                                                        | 7   | 0,5 | 0,5 |   | 6   | 2 | 2 | 2   | 2   |   |
| Tinitus                                                        | 4   |     |     |   | 2   |   |   |     | 1   |   |
| Hipertermia, fiebre                                            | 1   |     |     |   |     |   |   | 2   |     |   |
| Sudoración                                                     |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| 4. Trastornos gastrointestinales:                              |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| Náusea, vómito                                                 | 0,5 | 1   | 1   |   | 1   | 3 | 7 | 6   |     |   |
| Diarrea                                                        |     |     |     |   |     | 3 |   |     | 1   |   |
| Calambres gástricos, constipación                              | 1   |     |     |   | 1   |   |   |     | 1   |   |
| 5. Trastornos cardiovasculares:                                |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| Taquicardia                                                    |     |     |     |   | 1   | 1 | 2 | 2   |     |   |
| 6. Trastornos urinarios:                                       |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| (Síntomas irritativos, retención espasmógena)                  |     | 0,5 | 1   |   |     | 1 | 1 |     | 1   |   |
| 7. Trastornos hematológicos:                                   |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| (Neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica)              | 0,1 |     |     |   | 0,2 |   |   | 0,5 |     |   |
| 8. Sensibilización alérgica:                                   |     |     |     |   |     |   |   |     |     |   |
| (Dermatitis de contacto, fotosensibilización, urticaria)       |     |     |     |   | 0,5 |   |   |     | 0,5 | 6 |



La dosis terapéutica de cada antihistamínico debe guardar relación con la potencia del efecto. De los antihistamínicos, poco potentes, como **difenidramina** o **antazolina**, se requieren dosis de 50 a 100 mg., mientras que de los más potentes, como **clorfeniramina** o **ciproheptadina**, se requieren sólo de 2 a 4 mg. por vez.

En la Tabla XX, basada en los datos experimentales de Naranjo y de Naranjo [15], Stone y colab. [16] y otros [17-20], se clasifican algunos de los antihistamínicos más empleados en el campo terapéutico, de acuerdo a la potencia para antagonizar el efecto broncoconstrictor de la histamina administrada a los cobayos mediante aerosol.

En cuanto al acostumbramiento, hay que anotar que los antihistamínicos, producen un rápido acostumbramiento en lo que se refiere, sobre todo, a los efectos colaterales de tipo depresivo. Efectivamente, la primera dosis puede provocar intensa somnolencia, pero ésta disminuye y aún desaparece con las dosis subsiguientes. Sólo en un pequeño porcentaje de pacientes, como anotan Wyngaarden y Seevers [21], es indispensable suspender el tratamiento a base de un determinado antihistamínico para reemplazarlo por otro.

### C. Principales efectos indeseables

Los efectos indeseables producidos por los antihistamínicos son muy variados. Siguiendo, parcialmente, a Wyngaarden y Seevers [21], podríamos clasificar en:

- 1) Trastornos nerviosos centrales
- 2) Trastornos nerviosos periféricos
- 3) Trastornos neurovegetativos
- 4) Trastornos gastrointestinales
- 5) Trastornos cardiovasculares
- 6) Trastornos urinarios
- 7) Trastornos hematológicos
- 8) Sensibilización alérgica.



En la Tabla XXI, basada especialmente en los trabajos de revisión de Schwartz [1], Wyngaard y Seevers [21], Loew [22] y otros [2-14,23-28], se describen los principales síntomas o trastornos y la frecuencia con la que aparecen, cuando los antihistamínicos se administran en dosis terapéuticas.

De entre dichos trastornos, tres tipos son los más frecuentes: los nerviosos centrales, los neurovegetativos y los gastrointestinales; pero mientras el primer tipo es el más común a todos, cualquiera que sea su estructura química, los neurovegetativos, son más selectivos de los antihistamínicos con intensa actividad anticolinérgica y los gastrointestinales son más selectivos de los antihistamínicos imidazólicos como la **antazolina** (Antistina).

1) **Trastornos nerviosos centrales.**—Los trastornos nerviosos pueden ser de tipo depresivo o inversamente, de tipo excitativo. Los primeros son, con mucho, los más frecuentes. El principal efecto colateral es la **somnolencia**. No hay antihistamínico, de los que actualmente se hallan en uso terapéutico que no produzca **somnolencia**. Desde el punto de vista químico, el grupo de los derivados fenotiazínicos, es el que produce más intensamente este efecto colateral y los derivados alquilamínicos, los que menos producen.

Considerando individualmente, la **difenidramina** (Benadryl), la **prometazina** (Fenergán) y la **ciproheptadina** (Periactín), están entre los que más producen **somnolencia**. En particular los dos primeros hasta podrían considerarse como drogas hipnóticas. En cambio la **clorfeniramina** (Clortrimetón) y su isómero dextrógiro están entre los que menos producen dicho efecto.

Para los pacientes ambulatorios, los trastornos depresivos y sobre todo la **somnolencia**, constituye un serio pro-



blema, tanto que se contraindica la administración de un antihistamínico a quienes van a manejar vehículos y máquinas de precisión. En cambio, en el caso de alergopatías cutáneas agudas, con intenso prurito, que ocasiona sueño entrecortado y aun insomnio, es preferible la administración de antihistamínicos altamente hipnogénicos, pues en este caso, la somnolencia es un efecto terapéutico deseable.

Los trastornos de tipo excitativo, son poco frecuentes. Las alteraciones somatomotoras, como hiperreflexia, temblores, etc., son más comúnmente producidas por los derivados fenotiazínicos. Las convulsiones, que son tónico-clónicas e intermitentes, constituyen una respuesta de avanzada intoxicación. Los niños [4] son mucho más susceptibles que los adultos y en la intoxicación de los niños, por antihistamínicos, es más frecuente el observar el cuadro de excitación motora, que va desde la hiperreflexia hasta las convulsiones.

En pacientes epilépticos [21], la administración de antihistamínicos, no sólo puede reactivar el registro electroencefalográfico, produciendo las ondas características de los diversos tipos de esta afección, sino que puede desencadenar aun el ataque convulsivo, por lo que, en estos pacientes los antihistamínicos deben administrarse con suma precaución y en ocasiones se contraindica.

La cefalea es un efecto colateral, relativamente frecuente. Los derivados amino-alquil-éteres y, en particular, la **difenidramina** (Benadryl) son los que más producen este efecto. Sigue en frecuencia la **tripelenamina** (Piribenzamina).

2) **Trastornos nerviosos periféricos.**—Muy excepcionalmente los antihistamínicos producen trastornos nerviosos periféricos, cuando se los administra por vía oral. En cambio, administrados por vía subcutánea o intramuscular, pueden producir parestesias, anestesia y otros trastornos que,



en el caso de la **prometazina** (Fenergán) y otros fenotiazínicos, puede ser de larga duración. A este respecto hay que recordar que los antihistamínicos son potentes anestésicos locales, con una actividad superior a la procaina [29-31].

3) **Trastornos neurovegetativos.**—La mayoría de los antihistamínicos poseen también propiedades anticolinérgicas [29]. Algunos, como la **prometazina** (Fenergán) y la **difenidramina** (Benadryl) poseen una potencia anticolinérgica casi tan alta como la **atropina**, en tanto que otros como la **pirilamina** (Neoantergán) o la **antazolina** (Antistina), la poseen en muy escasa magnitud (Fig. 16). Mientras mayor sea la actividad anticolinérgica, mayores también serán los efectos colaterales de tipo atropínico, como xerostomía, midriasis, etc.; a los cuales hay que agregar la sensación de mareo, el vértigo y el tinitus, trastornos que son producidos, especialmente por la **defenidramina** (Benadryl) [32-34] y la **tripelenamina** (Piribenzamina) [35].

4) **Trastornos gastrointestinales.**—Los trastornos gastrointestinales, son relativamente frecuentes, sobre todo la náusea y el vómito. También para estos efectos colaterales se desarrolla tolerancia, aunque menos rápidamente que para la somnolencia. De acuerdo a Schwartz [1] y otros [2-14], la droga que más provoca esta clase de trastornos es la **antazolina** (Antistina), le sigue la **trimeprazina** (Temaril) y todo el grupo 3-B, es decir la **metafenilene** (Diatrín), la **metapirilene** (Histadil), la **tenildiamina** (Tenfadil) y el **clorofen** (Tagatén).

5) **Trastornos cardiovasculares.**—Son poco frecuentes y el trastorno más común, es la taquicardia, probablemente por un mecanismo atropínico. De todos modos esto obliga a una cuidadosa administración o a contraindicar en pacientes cardiopáticos, especialmente en insuficientes congestivos.







En administración por vía **intravenosa**, a la que hay que recurrir sólo **excepcionalmente**, los antihistamínicos producen fuerte caída de la presión arterial, en ocasiones acompañada de síncope.

Los antihistamínicos fenotiazínicos, aunque en forma menos marcada que sus congéneres tranquilizantes, producen moderada hipotensión, también cuando se los administra por vía oral.

Algunos antihistamínicos y en particular la **fenindamina** (Thephorín), producen **efectos quinidínicos**, es decir inhiben la excitabilidad y conductibilidad cardíacas y, en dosis altas o en pacientes susceptibles, pueden provocar trastornos de este tipo.

6) **Trastornos urinarios.**—Aparecen raramente. Los derivados amino-alquil-amínicos, como la **tripelenamina** (Piribenzamina), son capaces de estimular la fibra lisa y, probablemente, gracias a este mecanismo, pueden producir retención urinaria espasmógena, al propio tiempo que constipación intestinal.

7) **Trastornos hematológicos.**—Son, asimismo, raros. Se han descrito [21] muy pocos casos de anemia hemolítica producida por **difenidramina** (Benadryl), así como anemia aplásica y leucopenia, producida por un número mayor de antihistamínicos, como pueden verse en la Tabla V.

La agranulocitosis, es aún menos frecuente pero puede ser fatal [21]. La mayoría de los casos descritos de agranulocitosis han sido producidos por antihistamínicos que contenían el radical **benzamínico**, como el **antergán**, la **metafenilene** (Diatrín) y la **tripelamina** (Piribenzamina). Este hecho es de interés, pues la presencia del radical benzamínico relaciona a este grupo de drogas a la aminopirina que, en el pasado, ha sido la droga causante del mayor número de leucopenias y agranulocitosis.



Tabla XXII

# INTOXICACIONES AGUDAS PRODUCIDAS, ACCIDENTALMENTE, POR VARIOS ANTIHISTAMINICOS

(Basada en Wyngaarden y Seevers [21])

| Droga                              | Pacientes      |      |                | Dosis total<br>mg. | mg./kg. | Efectos mayores                                                                                                        |
|------------------------------------|----------------|------|----------------|--------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Edad<br>(años) | Sexo | Peso<br>(lbr.) |                    |         |                                                                                                                        |
| <b>A. Intoxicación mortal:</b>     |                |      |                |                    |         |                                                                                                                        |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . . | 1/4            | —    | —              | ?                  | ?       | Murió en estado convulsivo<br>2 horas después de la inges-<br>tión.                                                    |
| ANTERGAN . . . . .                 | 1-1/4          | —    | 25             | 1,500              | —       | Murió después de 6 horas de<br>la ingestión.                                                                           |
| METAPIRILENE (Histadyl) . . . . .  | 1-1/3          | F    | —              | 100                | —       | Murió después de 15 horas de<br>la ingestión; hiperpirexia,<br>edema cerebral, nefrosis de<br>nefrón proximal, uremia. |
| PIRILAMINA (Neoantergán) . . . . . | 1-3/4          | F    | —              | 600                | —       | Murió 2-3/4 horas después de<br>la ingestión; estado convulsi-<br>vo, coma.                                            |
| DIMENHIDRINATE . . . . .           | 1-5/6          | M    | —              | 700                | ?       | Murió en estado convulsivo<br>4 1/4 horas después de la<br>ingestión.                                                  |
| ANTERGAN . . . . .                 | 1-11/12        | F    | —              | 10 tabletas        | —       | Murió 6 horas después de la<br>ingestión.                                                                              |
| PIRILAMINA (Neoantergán) . . . . . | 2              | F    | —              | 1,400              | —       | Murió en estado convulsivo 4<br>horas después de la ingestión.                                                         |

|                                                |        |   |       |                 |      |                                                                                  |
|------------------------------------------------|--------|---|-------|-----------------|------|----------------------------------------------------------------------------------|
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 2      | M | 27    | 474             | 39   | Murió en estado convulsivo, coma hiperpirexia, 13 horas después de la ingestión. |
| <b>B. Intoxicación no mortal:</b>              |        |   |       |                 |      |                                                                                  |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 1 1/2  | M | 22    | 150             | 250  | Convulsiones.                                                                    |
| METAPIRILENE (Histadyl) . . . . .              | 1-2/3  | M | —     | 800             | —    | Convulsiones.                                                                    |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 2-1/2  | F | —     | 850             | —    | Convulsiones.                                                                    |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 2-2/3  | F | —     | 450             | —    | Excitación.                                                                      |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 3      | F | 30    | 700-800         | 56   | Convulsiones.                                                                    |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 3-1/2  | M | 33    | 100 en 2 días   | 7-14 | Convulsiones epileptiformes.                                                     |
| PROFENPIRIDAMINA (Trimetón) 4                  |        | M | 36    | 175             | 11   | Psicosis tóxica.                                                                 |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 18     | F | Obeso | 2.000 (?)       | —    | Afectó la capacidad de juicio.                                                   |
| DIMENHIDRINATE . . . . .                       | 20     | F | —     | en 48 horas     | —    | Letargo, somnolencia.                                                            |
| DIMENHIDRINATE . . . . .                       | 21     | F | —     | 1.200           | —    | Irritabilidad nerviosa.                                                          |
| PROFENPIRIDAMINA (Trimetón) 23                 |        | F | 133   | 22 tabl.        | 25   | Psicosis tóxica.                                                                 |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 28     | M | —     | 1.500           | —    | Psicosis tóxica.                                                                 |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | Adulto | M | —     | en 6 horas      | —    | Pequeño mal epiléptico, neuritis tóxica, coma.                                   |
| METAPIRILENE (Histadyl) . . . . .              | Adulto | F | —     | 1.000           | —    | Estimulación, convulsiones.                                                      |
| CLORPROFENPIRIDAMINA (Clorotrimetón) . . . . . | Adulto | F | —     | 400             | —    | Efectos leves.                                                                   |
| TRIPLEENAMINA (Piribenzamina) 39               |        | F | —     | 1.350           | —    | Contracciones tónicas, colapso cardiorespiratorio.                               |
| METAPIRILENE (Histadyl) . . . . .              | 40     | F | 146   | en 48 horas     | 12   | Convulsiones.                                                                    |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             | 72     | M | 145   | 800 en 12 horas | 38   | Somnolencia.                                                                     |
| DIFENIDRAMINA (Benadryl) . . . . .             |        |   |       | 2.500           |      |                                                                                  |



Los derivados fenotiazínicos son también agentes químicos potencialmente leucopenizantes y que pueden producir agranulocitosis.

8) **Sensibilización alérgica.**—Aunque en apariencia puede creerse paradójico, los antihistamínicos, como cualquier otra droga pueden provocar sensibilización alérgica y dar manifestaciones cutáneas como urticaria o respiratorias con síndrome asmático [21]. Pero más frecuente que estas manifestaciones son las dermatitis por contacto, secundarias a la aplicación tópica de pomadas, cremas, etc., conteniendo antihistamínicos y, sobre todo, los fenómenos de fotosensibilización producidos por la **prometazina** (Fenergán) y otros antihistamínicos del grupo fenotiazínico. Los compuestos fenotiazínicos son poderosos fotosensibilizantes. Volveremos sobre este problema, en el capítulo respectivo.

#### D. **Intoxicación y embriotoxicidad**

**Intoxicaciones graves y fatales.**—Wyngaard y Seevers [21], han reunido la documentación de algunos casos de intoxicación aguda, producida accidentalmente o con fines suicidas. En la Tabla XXII se resumen dichos casos. En las intoxicaciones que no resultaron fatales, la fase final correspondió a un estado convulsivo o a psicosis tóxica. Otros efectos tóxicos son citados por Friend [36].

**Antihistamínicos y embarazo.**—Según los trabajos de West [37], los antihistamínicos ofrecerían un riesgo tóxico adicional. La toxicidad para el feto es muy superior que para el adulto. Como se verá en el capítulo correspondiente a embriotoxicidad de las drogas, algunos antihistamínicos pueden ser hasta cien veces más tóxico para el feto que para la madre y por consiguiente, la administración sistemática de estas drogas a madres embarazadas tendría serios peligros para el feto y para la normal evolución del embarazo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] SCHWARTZ, E.: Estudio comparativo de la toxicidad y de las reacciones secundarias de las drogas antihistamínicas. *Ann. Allergy* 5: 770, 1949.
- [2] WALDBOTT, G.L., y YOUNG, M.I.: Antistine, Neoantergan, Neohetramine, Trimeton, Antihistaminique RP 3277 — An appraisal of their clinical value. *J. Allergy* 19: 313, 1948.
- [3] MILLER, J.: Antipruritic potency of a new antihistamine, dimethapyrindene: a comparative study with trimetopazine, a phenothiazine antihistamine. *Current Therap. Res.* 4: 115, 1962.
- [4] COMBES, F.C., ZUCKERMAN, R., y CAÑIZARES, O.: Clorhidrato de diatrina.—Estudios clínicos y toxicológicos de un nuevo agente antihistamínico. *J. Invest. Dermatol.* 13 (Nº 3); 1949.
- [5] MOTHERSILL, M.H.: Treatment of high fever with a combination of a sympathomimetic and an antihistaminic drug. *Ann. Allergy* 8: 223, 1950.
- [6] COHEN, E.B., DAVIS, H.P., y MOWRY, W.A.: Tephorine in allergy, studies of 292 cases. *Am. J. Med.* 5: 44, 1948.
- [7] DUCHAINE, J.: Expérimentation clinique avec deux nouveaux médicaments antagonistes de l'histamine, *Bruxelles Médical* 34: 25, 1954.
- [8] GAILLARD, E.: Experiencias clínicas con el cloro-trimetón. *Ann. Allergy* 8: 318, 1950.
- [9] BABCOCK, G., y PACKARD, L.A.: Polaramine (dextroclorofeniramina) en alergias. *Clin. Med.* 6 (Nº 6), 1959.
- [10] MOTHERSILL, M.H.: Clinical experiences with Co-Pyronil. *J. Ind. State Med. Ass.* 48: 1099, 1955.
- [11] GREGOIRE, F., COMEAU, M., y ROY, L.: Thenalidine tartrate (Sandostene) as an adjuvant in courses of specific desensitization. *Canad. M.A.J.* 82: 518, 1960.
- [12] CUEVA, J., y RODRIGUEZ, B.: Valoración clínica de un nuevo antihistamínico y su asociación con calcio. *Rev. Med. Hosp. Gen.* 18: 173, 1955.
- [13] TABACHNICK, I.I.A., y ROTH, F.E.: The potentiation of histamine by imidazoleacryl-choline (Murexine) and imidazolepropionyl-choline (Dihydromurexine). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 121: 191, 1957.
- [14] BURCKHARDT, W., y STEIGRAD, A.: Erfahrungen mit Synopen



- (Geigy) in der Dermatologie, Schweiz. Med. Wschr. **79**: 482, 1949.
- [15] NARANJO, P., y BANDA DE NARANJO, E.: Studies of the combined action of some antihistaminic agents. *Ann. Allergy* **11**: 699, 1953.
- [16] STONE, C.A., WENGER, H.C., LUDDEN, C.T., STAVORSKI, J.M., y ROSS, C.A.: Antiserotonin-antihistaminic properties of cyproheptadine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **131**: 73, 1961.
- [17] CASTILLO, J.C., DE BEER, E.J., y JAROS, S.J.: A pharmacological study of N-methyl-N'-(4-chlorobenzhydryl)-piperazine dihydrochloride, a new antihistaminic. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **96**: 388, 1949.
- [18] LEHMANN, G.: Pharmacological properties of a new antihistaminic, thephorin and derivatives. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **92**: 249, 1948.
- [19] REUSE, J.J.: Comparison of various histamine antagonists. *Brit. J. Pharmacol.* **3**: 174, 1948.
- [20] VELASQUEZ, L.: y GARCIA DE JALON, P.: Histamina y antihistaminicos. Barcelona, Ed. Científico-Médica, 1950.
- [21] WYNGAARDEN, J.B., y SEEVERS, M.H.: The toxic effects of antihistaminic drugs. *J.A.M.A.* **145**: 277, 1951.
- [22] LOEW, E.R.: Pharmacology of antihistamine compounds. *Physiol. Rev.* **27**: 542, 1947.
- [23] LOVELESS, M.H.: Therapeutic and side effects of pyribenzamine and benadryl, *Am. J. Med.* **3**: 296, 1947.
- [24] WALDBOTT, G.L.: The antihistaminic drugs, *J.A.M.A.* **135**: 207, 1947.
- [25] SCHWARTZ, E., LEVIN, L., y WALLMAN, M.: Clinical evaluation of phenylpyramine hydrochloride (Histadyl) in the treatment of allergic symptoms. *Ann. Allergy* **8**: 117, 1950.
- [26] SPAIN, W.C., y PELUM, F.A.: An evaluation of the present status of antihistaminic substances, *New York State J. Med.* **48**: 2272, 1948.
- [27] FEINBERG, S.M.: The antihistamine drugs, pharmacology and therapeutic effects, *Am. J. Med.* **3**: 560, 1947.
- [28] SACKS, B.A.: The toxicity of benadryl: report of a case and review of the literature, *Ann. Int. Med.* **29**: 135, 1948.
- [29] NARANJO, P., y BANDA DE NARANJO, E.: Local anesthetic activity of some antihistamines and its relationship with the antihistaminic and anticholinergic activities. *Arch. int. pharma-*

codyn. **113**: 313, 1958.

- [30] SCHILD, H.O.: A new scale for the measurement of drug antagonism. *Brit. J. Pharmacol.* **2**: 189, 1947.
- [31] PELLERAT, J., y MURAT, M.: Brulures expérimentales et antihistaminiques de synthèse. En: Documents expérimentaux et cliniques sur le Phénergan. 4 ed. Société Parisienne d'Expansion Chimique, Paris, 1951, pp. 78.
- [32] BORMAN, M.C.: Danger with Bendryl of self medication and large dosage, *J.A.M.A.* **133**: 394, 1947.
- [33] GEIGER, S., ROSENFELD, S.Z., and HARTMAN, D.L.: Unusual reaction following Benadryl administration, *J.A.M.A.* **133**: 392, 1947.
- [34] WEIL, H.R.: Unusual side effect from Benadryl, *J.A.M.A.* **130**: 900, 1946.
- [35] KERN, E.C.: Marked toxic side effects of Pyrybenzamine, *J.M. Soc. New Jersey* **44**: 374, 1947.
- [36] FRIEND, D.G.: The antihistamines. *Clin. Pharmacol. & Therap.* **5**: 5, 1960.
- [37] WEST, G.B.: Drugs and rat pregnancy. I. *Pharm. & Pharmacol.*, **14**: 828, 1962.



## Capítulo XI

### EFFECTOS COLATERALES:

#### Drogas Antirreumáticas: Analgésicas y Antimaláricas

#### A. Generalidades

La producción de sólo **ácido acetilsalicílico** (Aspirina), en Estados Unidos, es superior a 20 millones de libras por año, de las cuales, el pueblo norteamericano consume entre 20 a 30 toneladas diarias [1].

Se calcula asimismo que sólo en la Gran Bretaña, más de cien mil pacientes toman otra droga antirreumática, la **fenilbutazona** (Butazolidina) [2]. Las sustancias analgésico-antipiréticas están entre las de mayor consumo en el mundo; con la circunstancia de que, en el tratamiento sintomático de las afecciones reumatoideas, el uso de esta clase de drogas, es de larga duración, lo que las vuelve más propicias a la producción de efectos indeseables y manifestaciones tóxicas.

Las drogas analgésico-antipiréticas pertenecen a varios grupos químicos (Fig. 17), siendo los principales: los derivados **salicílicos**, los derivados **fenilquinolínicos**, los derivados **anilínicos** y los derivados **pirazolónicos**. En la Tabla XXIII, se enumeran, en forma sistemática, los principales analgésicos pertenecientes a estos grupos farmacodinámicos.

Tabla XXIII

PRINCIPALES ANALGESICOS ANTIPIRETICOS  
EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO SINTOMATICO  
DE LAS AFECCIONES REUMATOIDEAS

1. **Derivados salicílicos**

GENTISATO DE SODIO (Gentisol)  
ACIDO ACETILSALICILICO (Aspirina) (Asa)  
SALICILAMIDA  
ALGIAMIDA  
SALICILATO DE SODIO  
DIPROCETIL (Movirén)

2. **Derivados fenilquinolónicos**

CINCOFENO (Atofán)  
NEOCINCOFENO (Novatofán)

3. **Derivados anilínicos**

ACETIL-P-AMINOFENOL (Tempra) (Zetamol) (Finalín)  
ACETANILIDA (Fenetidina) (Antifebrina)  
ACETOFENETIDINA (Fenacetina)

4. **Derivados pirazolónicos**

FENAZONA (Antipirina)  
AMINOPIRINA, AMIDOPIRINA (Piramidón)  
DIPIRONA (Conmel) (Novalgina)  
FENILBUTAZONA (Butazolidina)  
OXIFENBUTAZONA (Tanderil)  
SULFINILBUTAZONA (Anturán)



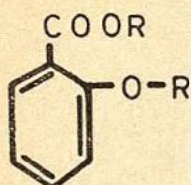
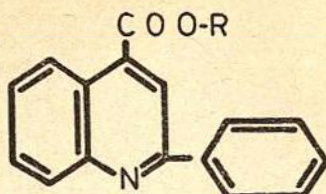
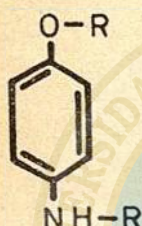
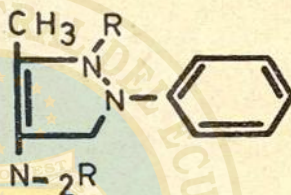
DERIVADOS  
SALICILICOSDERIVADOS  
FENILQUINOLINICOSDERIVADOS  
ANILINICOSDERIVADOS  
PIRAZOLONICOS

Fig. 17.—**Drogas antirreumáticas.**—Estructura química básica de los principales grupos de drogas analgésico-antirreumáticas.

Desde el punto de vista del actual uso terapéutico de estas drogas, los derivados salicílicos y los derivados pirazolónicos constituyen los dos grupos más importantes, por lo cual dedicaremos mayor atención a estos dos grupos de sustancias químicas.

### B. Los derivados salicílicos

Los derivados salicílicos, como han demostrado Caravati y Cosgrove [3], Graham y Parker [4] y otros [5,6], producen efectos indeseables en un alto porcentaje de pacientes. Los trastornos más frecuentes y comunes corres-

ponden al tracto gastrointestinal. El **salicilato de sodio** produce trastornos gastrointestinales en la casi totalidad de pacientes, el **ácido acetilsalicílico** (aspirina) produce dichos efectos en más del 50% de pacientes que ingieren esta droga en dosis apropiadas para el tratamiento de las afecciones reumatoideas, en tanto que dichos trastornos pueden alcanzar una frecuencia de sólo el 30% si las dosis son bajas como las que se requieren como simple analgésico común. Si la concentración en la sangre excede de 30 mg/100, aproximadamente el 50% de pacientes sufre de náusea [7]. Los trastornos gastrointestinales son un poco menos frecuentes, con la **salicilamida** y con el **diprocetil** (Movirén).

En general, los efectos colaterales y más reacciones indeseables provocados por los derivados salicílicos, aunque bastante frecuente, revisten poca gravedad, con excepción del cuadro tóxico denominado "salicilismo".

En la Tabla XXIV basada parcialmente en los datos de Smith [8], Dodd y colaboradores [9], Barnett y colaboradores [10] y otros [3,5,11], se describen los trastornos y síntomas más frecuentes provocados por los derivados salicílicos y en particular por el **ácido acetilsalicílico**.

**Los principales efectos indeseables se resumen en:**

1. Trastornos gastrointestinales
2. Trastornos nerviosos
3. Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico
4. Trastornos cutáneos
5. Trastornos sanguíneos
6. Reacciones alérgicas.



### Tabla XXIV

#### EFFECTOS INDESEABLES PRODUCIDOS POR LOS DERIVADOS SALICILICOS

| Tipo de trastorno                                                                                                                                                                                      | Factor determinante                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Trastornos gastro-intestinales:</b><br>Malestar epigástrico, náusea, vómito, anorexia.<br><br>Gastralgia, gastritis, melenas, retención gástrica.<br>Aumento de la acidez clorhídrica y pirosis. | Acción central de la droga. Los síntomas pueden aparecer también después de administración parenteral.<br><br>Acción central y periférica. La <b>aspirina</b> produce menos que el <b>salicilato de sodio</b> . |
| <b>2. Trastornos nerviosos centrales:</b><br>a) Mareo, somnolencia, lasitud.<br><br>b) Síndrome de "salicilismo" (ver Tabla XXV)<br><br>c) Síndrome de intoxicación aguda. (ver Tabla XXV)             | Poca tolerancia. Pueden no reaparecer estos síntomas al continuar el tratamiento.<br><br>Tratamiento prolongado.<br><br>Administración de grandes dosis de la droga.                                            |
| <b>3. Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base:</b><br>Alcalosis, respiratoria.<br><br>Cetosis, hipoglicemia y a la larga, acidosis metabólica.                                           | Por estimulación central de la respiración.<br><br>Acción renal compensatoria.                                                                                                                                  |
| <b>4. Trastornos cutáneos:</b><br>Erupciones eritematosas, escarlatiniformes eczematoideas y descamativas, generalmente acompañadas de prurito.                                                        | No se conoce con precisión el mecanismo.                                                                                                                                                                        |
| <b>5. Trastornos sanguíneos:</b><br>Petequias. Hemorragias.<br><br>Anemia aplástica, leucopenia y agranulocitosis.                                                                                     | Por hipoprotrombinemia, más acentuada a mayor dosis.<br><br>Se producen raramente. Mecanismo no bien conocido.                                                                                                  |
| <b>6. Sensibilización alérgica:</b><br>Urticaria, edema angioneurótico, asma.                                                                                                                          | Predisposición alérgica y repetición en la administración.                                                                                                                                                      |

1) **Trastornos gastrointestinales.**—Como queda anotado ya, son los más frecuentes aun a pequeñas dosis. Los síntomas predominantes son: sensación de malestar gástrico, gastralgia, pirosis. En algunos pacientes, además, aparece náusea y vómito. Estos síntomas pueden ir aumentando en intensidad con cada administración de la droga, a tal punto que obliga a suspender el tratamiento.

Por mucho tiempo se consideró que estos trastornos eran ocasionados por la acción local de los derivados salicílicos sobre la mucosa gástrica. Las investigaciones de Douthwaite y Lintott [12] y Hurst y Lintott [13], revelan que la mayor parte de estas alteraciones son provocadas por un mecanismo central, pues aparecen también cuando la droga se administra por vía intravenosa.

En tratamientos de larga duración, pueden aparecer síntomas más graves como úlcera gástrica o reactivación de úlceras antiguas, las mismas que pueden acompañarse de hematemesis y melenas [14].

2) **Trastornos nerviosos.**—Siguen en frecuencia los trastornos nerviosos, los mismos que aparecen sobre todo cuando se administran dosis altas o cuando el tratamiento es prolongado. Los síntomas más leves y comunes son, la sensación de mareo y atontamiento, así como moderada somnolencia [4-6]. En los tratamientos de larga duración, estos síntomas van acentuándose, hasta constituir un síndrome que ha sido denominado "**salicilismo**". En la Tabla XXV se describen los síntomas más sobresalientes del salicilismo, así como de la intoxicación grave [5]. En ambos casos predominan los trastornos de carácter nervioso, sobre los trastornos de carácter digestivo.



Tabla XXV

# MANIFESTACIONES TOXICAS PROVOCADAS POR LOS DERIVADOS SALICILICOS

| Tipo de trastorno                                   | "Salicilismo"                                                                     | Intoxicación grave                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Trastornos nerviosos . . . . .                   | Mareo, cefalea, tinitus, disminución de la audición, visión borrosa, somnolencia. | Desasosiego, logorrea, incoherencia en la conversación, angustia, diplopía, alucinaciones, delirio, convulsiones generalizadas, coma. |
| 2. Trastornos gastrointestinales . . . . .          | Náusea, vómito. Ocasionalmente diarrea. Pírosis.                                  | Los mismos, pero más intensos.                                                                                                        |
| 3. Trastornos en el equilibrio ácido-base . . . . . | Alcalosis moderada.                                                               | Alcalosis severa.                                                                                                                     |
| 4. Otros trastornos . . . . .                       | Sed, sudoración, lasitud. Fiebre, especialmente en niños.                         | Los mismos, pero más intensos.                                                                                                        |

### 3) **Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico.**

Los derivados salicílicos producen alcalosis de origen respiratorio pues, son capaces de estimular la respiración, por acción central [15,16]. Especialmente con dosis altas, como ha sido observado por Cochran [17], Rapoport y Guest [18] y otros [9,16], se produce intensa hiperpnea que se acompaña de alcalosis y aún de signos de tetania. Se observan también alteraciones urinarias, que se consideran secundarias a las alteraciones respiratorias, en un proceso compensatorio del riñón. La fase alcalósica, puede entonces, ser reemplazada por otra de acidosis metabólica, fase en la cual puede observarse también cetosis e hipoglicemia.

4) **Trastornos cutáneos.**—Son relativamente frecuentes los trastornos cutáneos producidos por los derivados salicílicos. Entre las manifestaciones más frecuentes se hallan las erupciones eritematosas, eczematoideas y descamativas. Rara vez aparecen erupciones vesiculosas o bulosas. Estas alteraciones, no serían de patogenia alérgica. En los tratamientos de larga duración, puede aparecer también la erupción pustular acneiforme, parecida a la que se observa en casos de bromismo [7].

5) **Trastornos sanguíneos.**—Las manifestaciones hemorrágicas aparecen ocasionalmente. Como es bien conocido [14], los derivados salicílicos hacen disminuir el nivel de protrombina en la sangre. Al parecer, interfieren en el proceso de síntesis de la protrombina y a mayor dosis es más intensa la hipoprotrombinemia. El efecto hipoprotrombinémico de la **aspirina** es notorio a partir de dosis de 6 gm. por día. Dicho efecto es antagonizado por la **vitamina K** o **menadiona**.

En una muy reducida proporción de pacientes, los derivados salicílicos pueden provocar discrasias sanguíneas como anemia aplástica, leucopenia y agranulocitosis.



6) **Reacciones alérgicas.**—En comparación a los otros efectos y reacciones indeseables provocados por los derivados salicílicos, la sensibilización alérgica, es poco frecuente. Sin embargo, si se analiza desde el punto de vista del crecido número de pacientes que ingieren los derivados salicílicos y en general de las drogas que producen reacciones alérgicas, la **aspirina** y los otros derivados salicílicos están entre las drogas alergógenas más importantes [19].

### C. Derivados fenilquinolínicos y anilínicos

En la Tabla XXVI se enumeran algunos de los principales efectos secundarios indeseables producidos por estos dos grupos de drogas.

Los derivados fenilquinolínicos, producen trastornos gastrointestinales y nerviosos, muy semejantes a los producidos por los derivados salicílicos. Por la administración prolongada puede aparecer un síndrome de tipo tóxico, denominado "cinconismo", cuyas características son muy semejantes a las del salicilismo. Los derivados fenilquinolínicos, pueden provocar, además, profundas alteraciones hepáticas que ocasionan la muerte [20-22]. El porqué se producen estas alteraciones, no es aún conocido. En algunos pacientes la cirrosis fatal, se produce con pequeñas dosis, mientras que otros pacientes que han recibido tratamientos prolongados y con dosis relativamente altas, no han presentado ninguna alteración hepática.

Los más sobresalientes de los efectos indeseables provocados por los derivados anilínicos, son los trastornos sanguíneos y renales [23-26]. Los derivados anilínicos, producen metahemoglobinemia y en algunos casos se encuentra también una moderada **sulfohemoglobinemia**. Los signos como cianosis, tinte azulejo de la piel y las mucosas, se

---

**Tabla XXVI**

---

**PRINCIPALES EFECTOS INDESEABLES PRODUCIDOS POR  
LOS DERIVADOS FENILQUINOLINICOS Y ANILINICOS****Derivados fenilquinolínicos**

Producen: 1) **Cinconismo**, trastornos parecidos a los del "salicilismo".

2) **Trastornos gastro-intestinales**, náusea o vómito y excepcionalmente úlcera péptica.

3) **Alteraciones hepáticas**: El hígado pierde consistencia, se edematiza. Ictericia, prurito y fiebre. Avanza hacia la cirrosis fatal.

**Derivados anilínicos**

Producen: 1) **Trastornos sanguíneos**: Metahemoglobine-mia. Color azulejo de piel y mucosas, cianosis. Hemólisis intravascular, anemia. Leucocitosis.

2) **Trastornos renales**: Albuminuria, cilindruria, hematuria, hiperpigmentación de la orina. Oliguria y anuria.

3) **Trastornos cutáneos**: Erupción eritematosa, urticariana y lesiones en mucosas de la boca.

---



deben a esta alteración sanguínea. Otra alteración sanguínea importante es la hemólisis que puede provocar una muy rápida y aguda anemia. Los trastornos renales y urinarios, parcialmente, son secundarios a las alteraciones sanguíneas. La **acetofenetidina** (Fenacetina), es el derivado menos tóxico de este grupo.

#### D. Derivados pirazolónicos

En la Tabla XXVII se enumeran los efectos indeseables más comunes [27,28] provocados por la **aminopirina** (Piramidón). La **dipirona** produce efectos semejantes y la **fenazona** es más tóxica que las dos anteriores.

Los trastornos más comunes, son los gastrointestinales y los cutáneos, pero los más graves y peligrosos son los trastornos sanguíneos y, en particular, la agranulocitosis. Como en el caso de los derivados fenilquinolónicos y las alteraciones hepáticas, en el caso de los derivados pirazolónicos, se desconoce el mecanismo por el cual se produce la inhibición de la maduración de los granulocitos, pudiendo, llegar a la total agranulocitosis. Este trastorno puede aparecer en ciertos pacientes con la administración de pequeñas dosis, mientras no aparece en la gran mayoría aún administrando altas dosis. La agranulocitosis, generalmente, va precedida por faringitis y alteraciones de las mucosas, parecidas a las de la angina de Vincent [1]; por consiguiente, ante los primeros signos de irritación de la garganta debe interrumpirse el tratamiento.

La **fenilbutazona** (Butazolidina), uno de los derivados pirazolónicos más empleados, en la actualidad, en el tratamiento de las afecciones reumatoideas, produce efectos indeseables muy semejantes a los de la **aminopirina**. Depen-



diendo de la dosis y de la duración del tratamiento, los efectos indeseables pueden aparecer en más del 45% de pacientes, siendo necesario discontinuar el tratamiento hasta en un 10% de ellos [7].

Las abundantes estadísticas de Mauer [29], Sperling [30], Mason y Steinberg [31], Gonçalves [32], MacCarthy y Chalmers [33] y muchos otros autores [34-46], permiten tabular la frecuencia de los diferentes efectos indeseables, como puede verse en la Tabla XXVIII.

Los trastornos más comunes y frecuentes, son de carácter leve y, entre ellos están los gastrointestinales, como malestar gástrico, náusea, vómito y pirosis. Siguen en orden de frecuencia los trastornos electrolíticos, con retención de sodio y producción de edemas. Pero, como en el caso de la **aminopirina**, los trastornos más graves son los

---

**Tabla XXVII**

---

**PRINCIPALES EFECTOS INDESEABLES PROVOCADOS  
POR LA AMINOPIRINA**

1. **Trastornos gastrointestinales:** malestar gástrico, náusea, vómito.
  2. **Trastornos cutáneos:** Erupción cutánea, máculas eritematosas de variado tamaño, de larga duración y luego dejan cerco de pigmentación "fija". Herpes labialis.
  3. **Trastornos sanguíneos; Agranulocitosis**, pero sin alterar recuento eritrocítico o de plaquetas (inhibición de maduración de los granulocitos).
  4. **Otras alteraciones:** Faringitis, ulceración de mucosa de boca y garganta, fiebre. Dolor en músculos y articulaciones.
  5. **Sensibilización alérgica:** urticaria, edema.
-



---

**Tabla XXVIII**


---

**EFFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES, PRODUCIDOS  
POR LA FENILBUTAZONA**

Por ciento de pacientes en quienes aparecen estos efectos.

(Datos basados principalmente en las estadísticas de Mauer [29],  
Gonçalves [32] y otros [33-38])

|    |                                                                                                                       |         |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. | <b>Trastornos gastrointestinales</b> .....                                                                            | 8-20%   |
|    | Malestar gástrico, náusea, vómito, diarrea. Pirosis<br>Úlcera gástrica o su reactivación, hematemesis y me-<br>lenas. |         |
| 2. | <b>Trastornos electrolíticos</b> (retención de sodio) .....                                                           | 4-11%   |
|    | Edema maleolar y edema de otros sitios.<br>Aumento de la presión arterial.                                            |         |
| 3. | <b>Trastornos cutáneos</b> .....                                                                                      | 3- 7%   |
|    | Estomatitis (aftas), erupciones eritematosas.<br>Prurito.                                                             |         |
| 4. | <b>Trastornos renales</b> .....                                                                                       | 1,5- 4% |
|    | Oliguria, hematuria.                                                                                                  |         |
| 5. | <b>Trastornos nerviosos</b> .....                                                                                     | 1,5- 4% |
|    | Insomnio, ansiedad, vértigo, astenia, visión borrosa.                                                                 |         |
| 6. | <b>Trastornos sanguíneos</b> .....                                                                                    | 1,5- 2% |
|    | Agranulocitosis .....                                                                                                 | 0,15%   |
|    | Leucopenia .....                                                                                                      | 0,80%   |
|    | Trombocitopenia .....                                                                                                 | 0,80%   |
| 7. | <b>Sensibilización alérgica</b> .....                                                                                 | 1- 3%   |
|    | Urticaria, edema angioneurótico.                                                                                      |         |

---

sanguíneos, entre ellos, la agranulocitosis fatal. En la Tabla XXIX basada en la de MacCarthy y Chalmers [33], se enumeran algunos casos de agranulocitosis grave o fatal.

Stefens y colaboradores [47] han encontrado que trombocitopenias con menos de 100 mil plaquetas por milímetro cúbico puede encontrarse hasta en el 16% de pacientes sometidos al tratamiento. En estos casos no ha habido manifestaciones purpúricas.

Comparativamente, parece que la **fenilbutazona** produce menor frecuencia de trastornos que la **aminopirina** [1]. La **oxifenbutazona**. [1,32], uno de los más nuevos miembros de este grupo, parece que produce menos efectos colaterales que la **fenilbutazona**; sin embargo, es demasiado prematuro un juicio definitivo sobre esta droga.

#### E. Antimaláricos de síntesis

En el tratamiento de las afecciones reumatoideas, así como de otras colagenopatías, se han utilizado también algunas de las drogas antimaláricas de síntesis, entre las cuales las más utilizadas en la actualidad son: la **cloroquina** (Aralén) y la **hidroxicloroquina** (Plaquenil).

Aunque en las dosis que estas drogas se administran para el tratamiento de la malaria, producen pocos efectos colaterales, en las dosis que se requieren para el tratamiento de las afecciones reumatoideas y el lupus eritematoso, los efectos colaterales aparecen en un alto porcentaje de pacientes. Por lo menos un 10% de ellos debe discontinuar el tratamiento [48-50].

Entre los efectos colaterales más frecuentes se mencionan las alteraciones cutáneas como: urticaria, descamación, prurito, aumento de la pigmentación, alopecia, enanecimiento y exacerbación de la psoriasis en caso de preexistir esta afección. La exposición al sol o los rayos ultravioletas empeora la dermatitis.



Tabla XXIX

## AGRANULOCITOSIS PROVOCADA POR FENILBUTAZONA

(Basada en la Tabla de McCarthy y Chalmers [33])

| Edad | Sexo | Dosis total gm. | Duración tratamiento (días) | Intervalo toxicidad (días) | Cifra más baja leucocitos | % más bajo neutrófilos | Resultados | Referencia                          |
|------|------|-----------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|------------|-------------------------------------|
| 53   | F    | 6.2             | 20                          | 20                         | 1,500                     | 0                      | Murió      | Dilling [37]                        |
| 74   | M    | 30              | 56                          | 56                         | 700                       | 9                      | Murió      | Etes & Jacobson [38]                |
| 43   | F    | 18.8            | 47                          | 47                         | 500                       | 4                      | Recuperó   | Hinz y colaboradores [39]           |
| 46   | F    | 4.2             | 27                          | 32                         | 850                       | 0                      | Recuperó   | Kersley & Mandel [40]               |
| 57   | F    | 12.6            | 21                          | 66                         | 1,800                     | 13                     | Recuperó   | Kuzell y colaboradores [41]         |
| 59   | M    | 22              | 66                          | 66                         | —                         | 0                      | Murió      | News [42]                           |
| 26   | F    | 31.6            | 28                          | 28                         | 28                        | —                      | Recuperó   | Proctor & Evans [43]                |
| 43   | F    | 33.6            | 56                          | 56                         | 200                       | 0                      | Murió      | Proctor & Evans [43]                |
| 52   | F    | 14              | 35                          | 35                         | 600                       | 0                      | Murió      | Steinberg, Bohrod & Roodenburg [44] |
| 52   | F    | 28.2            | 47                          | 47                         | 750                       | 0                      | Recuperó   | Stifel & Burnheimer [45]            |
| 51   | F    | 15.2            | 38                          | 38                         | 750                       | 2                      | Recuperó   | James & Geesaman [46]               |
| 52   | F    | 23              | 77                          | 77                         | 600                       | 0                      | Recuperó   |                                     |

En segundo orden de frecuencia se hallan los trastornos gastrointestinales y luego los nerviosos.

Las alteraciones más graves, como lo han descrito Richard y Wilson [49], Kersley y Palin [50] y otros [7,48], son las oculares, desde la temporal visión borrosa por interferencia en la acomodación visual, hasta la lesión irreversible de la córnea, caracterizada por constricción de los vasos retineanos, edema de la retina, degeneración macular y visión escotomatosa.

**Tabla XXX**

**PRINCIPALES EFECTOS COLATERALES DE LA CLOROQUINA Y LA HIDROXICLOROQUINA**

(Datos tomados de Gonçalves [32])

|                                          | % de pacientes<br>tratados |
|------------------------------------------|----------------------------|
| <b>1. Cloroquina:</b>                    |                            |
| Gastralgia . . . . .                     | 12                         |
| Pirosis . . . . .                        | 7                          |
| Anorexia . . . . .                       | 7                          |
| Insomnio . . . . .                       | 5                          |
| Lumbalgia . . . . .                      | 4                          |
| Erupciones cutáneas . . . . .            | 4                          |
| Prurito . . . . .                        | 4                          |
| <b>2. Hidroxicloroquina:</b>             |                            |
| Malestar gástrico . . . . .              | 13                         |
| Sensación de plenitud gástrica . . . . . | 10                         |
| Anorexia . . . . .                       | 7                          |

En la Tabla XXX se presentan los efectos colaterales observados por Gonçalves [32] y su frecuencia relativa, en estudio comparativo entre las dos drogas. La **hidroxicloroquina** produciría más frecuentemente, trastornos gastrointestinales.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] KRANTZ, Jr., J.C., & CARR, C.J.: Pharmacologic principles of medical practice. Ed. The Williams & Wilkins Co., 5th ed., Baltimore, Md., 1961.
- [2] Comentario del Brit. Med. J., 1: 459, 1962.
- [3] CARAVATI, C.M., & COSGROVE, E.F.: Salicylate toxicity: the probable mechanism of its action. Ann. Int. Med. 24: 638, 1946.
- [4] GRAHAM, J.D.P., & PARKER, W.A.: The toxic manifestations of sodium salicylate therapy. Quart. J. Med., 17: 153, 1948 (new series).
- [5] MacCREADY, R.A.: Methyl salicylate poisoning. A report of five cases. New Eng. J. Med., 228: 155, 1943.
- [6] GROSS, M., & GREENBERG, L.A.: The salicylates: a critical bibliographic review. Hillhouse Press, New Haven, Conn., 1948.
- [7] GOODMAN, L.S., & GILMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. Ed. MacMillan Co., 2nd ed., New York, N.Y., 1955.
- [8] SMITH, P.K.: Certain aspects of the pharmacology of the salicylates. Pharmacol. Rev., 1: 353, 1949.
- [9] DODD, K., MINOT, A., & ARENA, J.M.: Salicylate poisoning: explanation of more serious manifestations. Am. J. Dis. Child., 53: 1435, 1937.
- [10] BARNETT, H.L., POWERS, J.R., BENWARD, J.H., & HARTMAN, A.F.: Salicylate intoxication in infants and children. J. Pediat., 21: 214, 1942.
- [11] ERGANIAN, J., FORBES, G.B., & CASE, D.M.: Salicylate intoxication in the infant and young child; a report of thirteen cases. J. Pediat., 30: 129, 1947.
- [12] DOUTHWAITE, A.H., & LINTOTT, G.A.M.: Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. Lancet, 2: 1222, 1938.
- [13] HURST, A., & LINTOTT, G.A.M.: Aspirin haematemesis: clinical and gastroscopic study. Guy's Hosp. Rep., 89: 173, 1939.
- [14] LINK, K.P., OVERMAN, R.S., SULLIVAN, W.R., HUEBNER, C.F., & SCHELL, L.D.: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. XI. Hypoprothrombinemia in the rat induced by salicylic acid. J. Biol. Chem., 147 4:63, 1943.
- [15] GUEST, G.M., RAPOPORT, S., & ROSCOE, C.: The effect of salicylates on the electrolyte structure of the blood plasma. II. The

- action of therapeutic doses of sodium salicylate and of acetylsalicylic acid in man. *J. Clin. Investigation*, **24**: 770, 1945.
- [16] SINGER, R.B.: The acid-base disturbance in salicylate intoxication. *Medicine*, **33**: 1, 1954.
- [17] COCHRAN, J.B.: The respiratory effects of salicylate. *Brit. Med. J.*, **2**: 964, 1952.
- [18] RAPOPORT, S., & GUEST, G.M.: The effect of salicylates on the electrolyte structure of the blood plasma. I. Respiratory alkalosis in monkeys and dogs after sodium and methyl salicylate; the influence of hypnotic drugs and of sodium bicarbonate on salicylate poisoning. *J. Clin. Investigation*, **24**: 759, 1945.
- [19] PRICKMAN, L.E., & BUCHSTEIN, H.F.: Hypersensitivity to acetylsalicylic acid (aspirin). *J.A.M.* **108**: 445, 1937.
- [20] Council of Pharmacy and Chemistry. Report of the Council. Present status of cinchophen and neocinchophen. *J.A.M.A.*, **117**: 1182, 1941.
- [21] HUEPER, W.C.: Cinchophen (atophan); a critical review. *Medicine*, **27**: 43, 1948.
- [22] PALMER, W.L., & WOODALL, P.S.: Cinchophen. Is there a safe method of administration? *J.A.M.A.*, **107**: 760, 1936.
- [23] BODANSKY, O.: Methemoglobinemia and methemoglobin-producing compounds. *Pharmacol. Rev.*, **3**: 144, 1951.
- [24] GROSS, M.: Acetanilid. A critical bibliographic review. Hillhouse Press, New Haven, Conn., 1946.
- [25] LESTER, D.: Formation of methemoglobin. II. Repeated administration of acetanilide and acetophenetidine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **77**: 160, 1943.
- [26] LOLLI, G., LESTER, D., & RUBIN, M.: Formation of methemoglobin. III. The influence of total hemoglobin on the formation of methemoglobin from acetanilide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **80**: 74, 1944.
- [27] ALVAREZ, W.C.: Chills and fever produced by amidopyrine. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, **16**: 760, 1941.
- [28] DAMESHEK, W., & COLMES, A.: The effect of drugs in the production of agranulocytosis with particular reference to amidopyrine hypersensitivity. *J. Clin. Investigation*, **15**: 85, 1936.
- [29] MAUER, E.F.: The toxic effects of phenylbutazona (butazolidin): review of the literature and report of the twenty-third death following its use. *New Eng. J. Med.* **253**: 404, 1955.



- [30] SPERLING, I.L.: Untoward effects of phenylbutazone (butazolidin) a re-evaluation. *Arthritis & Rheumat.* **2**: 203, 1959.
- [31] MASON, R.M., & STEINBERG, V.L.: Long-term use of phenylbutazone in rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.* **2**: 828, 1960.
- [32] GONÇALVES, G.W.: Para-efeitos dos medicamentos antiinflamatórios usados em reumatologia. *Hosp.* **66**: 205, 1964.
- [33] MCCARTHY, D.D., and CHALMERS, T.M.: Hematological complications of phenylbutazone therapy: review of the literature and report of two cases. *Canad. M.A.J.* **90**: 1061, 1964.
- [34] STEPHEN, et al.: Benefits and toxicity of phenyl-butazone (Butazolidin) in Rheumatic arthritis. *J.A.M.A.*, **150**: 1084, 1952.
- [35] STEINBROKER, O.: Phenylbutazone therapy of arthritis and others muscle skeletal disorders. *J.A.M.A.*, **150**: 1087, 1952.
- [36] TARNOPOLSKY, S.: Tratamiento de los reumatismos con Butazolidina e Irgapirina. Síntesis de los resultados. *Anais do Primeiro Congresso Pan-Americano de Reumatologia*, Rio de Janeiro, 14-20 de Agosto de 1955, p. 265.
- [37] DILLING, N.V.: Fatal agranulocytosis and gastric ulceration due to phenylbutazone. *Lancet* **1**: 1230, 1953.
- [38] ETESS, A.D., & JACOBSON, A.S.: Fatality due to agranulocytosis following use of phenylbutazone (Butazolidin). *J.A.M.A.*, **151**: 639, 1953.
- [39] HINZ, C. et al.: Agranulocytosis following use of phenylbutazone (Butazolidin). *J.A.M.A.*, **151**: 38, 1953.
- [40] KERSLEY, G.D., & MANDEL, L.: Toxic effects of phenylbutazone. *Lancet*, **1**: 1046, 1953.
- [41] KUZELL, W., et al.: Phenylbutazone. *Arch. Int. Med.*, **92**: 646, 1953.
- [42] NEWNS, G.R.: "Butazolidin", *Brit. Med. J.*, May 2, pp. 992, 1953.
- [43] PROCTOR, J.D., & EVANS, R.G.: Toxic effects of phenylbutazone, *Lancet* May 23, pp. 1046, 1953.
- [44] STEINBERG, C.L., BOHRD, M.G., & RODENBURG, A.I.: Agranulocytosis following phenylbutazone (butazolidin) therapy: report of a fatal case. *J.A.M.A.* **152**: 33, 1953.
- [45] STIFEL, J.L., & BURNHEIMER, J.C.: Agranulocytosis following administration of phenylbutazone (Butazolidin). *J.A.M.A.* **151**: 555, 1953.
- [46] JAMES, F.L., & GEESAMAN, R.E.: Agranulocytosis due to phenylbutazone, *Ann. Int. Med.* **46**: 152, 1957.
- [47] STEPHENS, C.A.L., Jr., et al.: Benefits and toxicity of phenyl-

butazone (Butazolidin) in rheumatoid arthritis. J.A.M.A. **150**: 1084, 1952.

- [48] New and Nonofficial drugs, Evaluated by A.M.A. Council on Drugs, Ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1964.
- [49] RICHARD, R.D., and WILSON, W.R.: Retinopathy associated with chloroquine phosphate therapy. Am. J. Med. **81**: 140, 1961.
- [50] KERSLEY, G.D. y PALIN, A.: Amodiaquine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. Lancet **2**: 886, 1959.





## Capítulo XII

### REACCIONES POR ACOSTUMBRAMIENTO:

#### Hábito y Adicción

#### A. Definición de adicción:

La Organización Mundial de la Salud ha propuesto la siguiente definición: "Adicción a drogas es un estado de intoxicación periódica o crónica, perjudicial para el individuo y la sociedad, producida por el consumo repetido de una droga (natural o sintética). Sus principales características son:

- a) Un deseo incontenible (compulsión) para continuar administrándose la droga y para obtenerla por cualquier medio;
- b) Tendencia a aumentar la dosis; y
- c) Dependencia tanto psíquica como física de los efectos de la droga".

El problema del hábito y la adicción a medicamentos estuvo, hasta hace algunos años, restringido a un limitado número de drogas: el opio y sus alcaloides. En 1950, Isbell [1,2] e Isbell y colaboradores [3] describieron por primera vez la adicción a barbitúricos y posteriormente Berger [4], Essig [5] y muchos otros autores [6-10], han encontrado que otras drogas más, son capaces también de provocar adicción. En la Fig. 18, se representan las estructuras químicas básicas de las drogas adictivas.

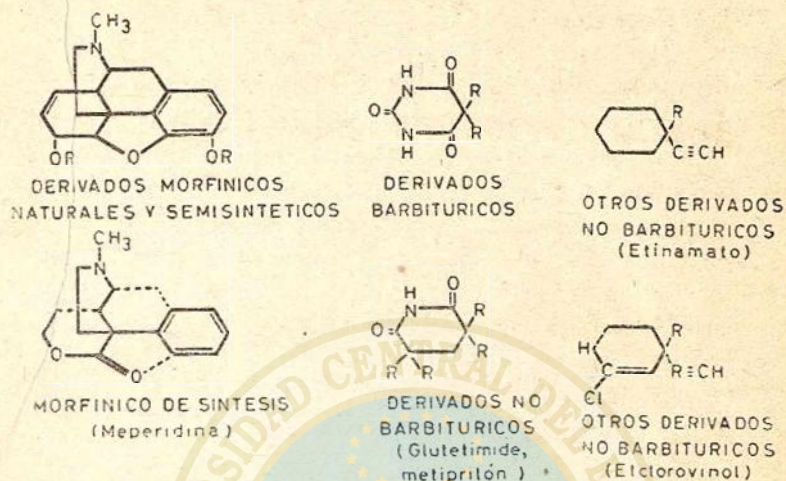


Fig. 18.—Estructura química básica de los principales grupos de drogas que producen hábito y adicción.

La adicción a drogas del grupo de la morfina, tanto a las de origen natural, como a las sintéticas, sigue constituyendo, en todo el mundo, un muy grave problema médico y social. Se calcula [11] que la producción mundial del opio, por año, es de 6.500 toneladas, de las cuales se utilizan con fines médicos, apenas 500 toneladas, es decir el 7,7%, en tanto que más del 90% sirve para nutrir el comercio ilícito de estupefacientes.

La frecuencia de la adicción varía considerablemente de un país a otro. Entre los países que cuentan con una alta proporción de adictos se encuentran algunos de los países árabes y asiáticos. En los Estados Unidos de Norteamérica se considera que hay una proporción de tres adictos por cada 10.000 habitantes.

La adicción, como un problema médico y social, rebasa los lindes de este estudio. Interesa sólo desde el punto de



vista de inducción involuntaria de este fenómeno, por el médico que prescribe diferentes drogas, con fines estrictamente terapéuticos. Efectivamente, se calcula que un 10 a 15% de los adictos, por prescripción facultativa comienzan a usar una droga a la que, a la larga, desarrollan esta clase de dependencia. Existiendo pues, esta posibilidad cuya magnitud se ha determinado estadísticamente y siendo cada día mayor el número de drogas que pueden llevar a la adicción de los pacientes, este aspecto debe constituir un capítulo importante dentro del estudio de los efectos indeseables de drogas.

### **B. Acostumbramiento**

Se ha dicho que el hombre es un "animal de costumbres". Efectivamente, un paciente puede, con facilidad acostumbrarse a ingerir una determinada droga. Esto es cierto, particularmente con el grupo de pacientes con tendencia psiconeurótica. Existe un crecido número de pacientes que se acostumbra a tomar drogas. Pueden éstas ser analgésicas, vitaminas o cualquier otro tipo de drogas. Con frecuencia cambian de una droga a otra, sin experimentar por ello ninguna alteración ni psíquica ni física.

El acostumbramiento consiste, pues, en la administración repetida de una droga, sin que esto se origine en una verdadera necesidad ni la falta de administración ocasione ningún trastorno al paciente. El paciente psiconeurótico, se acostumbra fácilmente lo mismo a una droga activa que a un simple placebo.

### **C. Dependencia**

Con ciertas drogas sucede que, cuando el paciente comienza a acostumbrarse a ellas, comienza también su



equilibrio psíquico y luego bioquímico a depender de la droga, es decir empieza a aparecer una necesidad, cerrándose luego un círculo vicioso, consecuencia del cual puede ser el aumento progresivo de dosis.

a) **Hábito**, se denomina hábito a la dependencia psíquica, es decir a esa necesidad compulsiva por la droga. La abstención ocasiona trastornos puramente psíquicos, como ansiedad, inquietud, desasosiego. Es lo que sucede al fumador que no tiene, a tiempo, el cigarrillo.

La constante administración de una droga, y sobre todo su aumento progresivo de dosis, permiten que el organismo "aprenda" a metabolizar cantidades crecientes de la sustancia en cuestión y que, en general, se vuelva adaptado a la presencia de cantidades cada vez mayores de la droga. Es decir, se desarrolla el fenómeno de **tolerancia**.

b) **Adicción**. A la dependencia psíquica, con el tiempo y el desarrollo de la tolerancia, se agrega la dependencia física a la droga, siendo ésta la adicción.

La naturaleza íntima del fenómeno de la adicción no es aún claramente conocido. Es probable que se produzcan alteraciones bioquímicas a nivel de las células nerviosas [11, 12]. Se cree, por ejemplo, que el metabolismo normal puede distorsionarse en tal forma que la droga deviene en un metabolito esencial o en un substracto especial de un determinado y nuevo sistema enzimático. Sea como fuere, el equilibrio biológico del organismo, es decir su homeostasis, se vuelve dependiente de la presencia de la droga en éste, con la circunstancia de que su concentración debe ir en aumento progresivo. Por consiguiente, no sólo la falta de administración de la droga, sino la administración de una dosis insuficiente, desencadena un cuadro patológico que puede ser, inclusive, fatal y que ha sido denominado el "**síndrome de abstinencia**" [13-15].



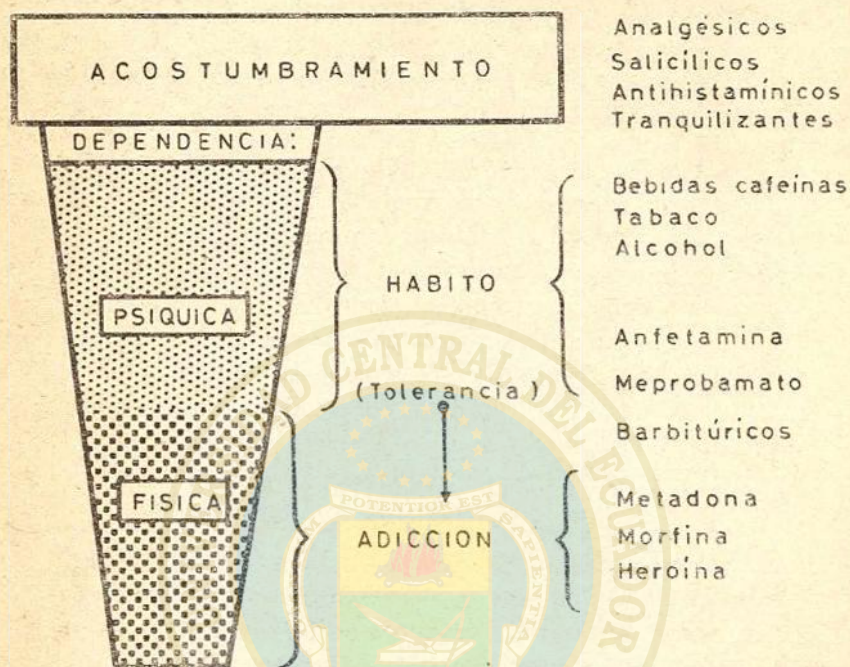


Fig. 19.—Acostumbramientos, hábito y adicción y drogas que más selectivamente provocan cada uno de estos fenómenos.

En la Fig. 19 se esquematiza la sucesión de fenómenos desde el acostumbramiento, hasta la adicción. No existen límites bien marcados, para ciertas drogas, entre el simple acostumbramiento y el hábito, así como para otras entre el hábito y la verdadera adicción. En el hábito, hay la sensación de necesidad de la droga, necesidad que se la ha creado artificialmente pero que es satisfecha por la administración del medicamento. El estado de ansiedad y de tensión emocional se alivia y el paciente adquiere un estado mental de tranquilidad y sosiego. La falta de administración del medicamento crea una sensación angustiosa pero que,

sucesivamente en los siguientes días, va disminuyendo y por fin desaparece. En la adicción, en cambio, como quedó anotado ya, la falta de administración de la droga produce el llamado síndrome de abstinencia.

La adicción es un fenómeno que se desarrolla en fases sucesivas comenzando con el simple acostumbamiento, luego el hábito, después se desarrolla la tolerancia y finalmente sobreviene la adicción. Por regla general, se requiere días o semanas de administración continuada de la droga y de una cierta dosis mínima indispensable para que se produzca la adicción. Se considera que para la morfina es necesario llegar a una dosis total entre 100 a 500 mg. Algunos adictos, como De Quincey [16] han llegado a una dosis diaria de cerca de 5 gm., es decir más de 300 dosis terapéuticas y varias veces la dosis mortal para individuos normales. Para los **barbitúricos** y el **meprobamato** se considera que es necesario llegar a las dosis de 1,5 a 2,5 gm. por día para que se inicie la adicción; en el caso de la **glutetimida** la dosis mínima adictiva estaría entre 2 y 3,5 gm. diarios; con **metiprilón**, se necesitaría una dosis aún más alta.

Hasta qué punto el desarrollo de la adicción es algo atribuible únicamente a las propiedades de la droga? El hecho no está establecido definitivamente, es posible también que intervengan ciertos factores individuales de tipo idiosincrático. Que el fenómeno se debe sobre todo a la droga en sí, se demuestra por el hecho de que puede desarrollarse adicción también en los animales de laboratorio. Existen técnicas muy simples para desarrollar adicción en perros, ratas, ratones.

- c) **Drogas que producen hábito y adicción:** La gran mayoría de las numerosas drogas que actúan sobre el sistema nervioso central, ya sea que produzcan sedación, tran-



quilización o, por el contrario, estimulación y en general, cierta sensación de euforia, son capaces de producir acostumbamiento. Puede pues, considerarse, cualquier droga que actúa sobre el sistema nervioso central, como potencialmente proclive a producir acostumbamiento, hábito y eventualmente, adicción.

Las drogas que con más frecuencia producen hábito y dependencia física o adicción, se enumeran en la Tabla XXXI. Básicamente, se trata:

- a) de drogas depresivas del sistema nervioso central, como el grupo de drogas morfinicas, los barbitúricos y tranquilizantes;
- b) drogas que producen estimulación, como las drogas psicoestimulantes del grupo de los derivados simpaticomiméticos, las drogas psicotomiméticas; y
- c) otras sustancias como la marihuana y la cocaína.

**Tabla XXXI**

**DROGAS QUE MAS FRECUENTEMENTE PRODUCEN  
HABITO Y ADICCION -**

**I. Morfinicos**

**1. Naturales**

MORFINA  
CODEINA  
TEBAINA  
+ +  
Pantopón, Omnopón

**2. Semisintéticos**

HEROINA  
DIHIDROMORFINONA  
(Dilaudid)  
METOPON

(Cliradón)  
DIHIDROCODEINA  
(Dicodid, Paracodina,  
Codeineta)  
DIHIDRONE  
(Eucodal)

**3. Sintéticos (sucedáneos)**

**a) Morfinanos y morfinónicos**

LEVODROMORAN  
(Levorfán)  
OXIMORFONA  
(Numorfán)  
NORFINA

- b) **Benzomorfanos**  
 FENAZONINA  
 (Primadol)
- c) **Derivados difenilheptánicos**  
 METADONA  
 (Amidona, Delofina, Adanón)  
 DEXTROMORAMIDA  
 (Palfium, Dimorlín)  
 ++  
 PROPOXIFENE (?)  
 (Darvón)
- d) **Derivados piperidínicos**  
 MEPERIDINA  
 (Pethidine, Demerol,  
 Dolantín)  
 ALFAPRODINA  
 (Nisentil)  
 ANILERIDINA  
 (Leretina)  
 PIMINODINA  
 (Alvadina)  
 ++  
 FENIRAMIDOL (?)  
 (Analexín)
- (Delvinal)  
 ALOBARBITAL  
 (Dial)  
 PROBARBITAL  
 (Ipral)  
 HEPTABARBITAL  
 (Medomina)  
 BUTETAL  
 (Neonal)  
 AMOARBITAL  
 (Amital)
- c) **De efecto corto**  
 PROPALILONAL  
 (Nostal)  
 HEXETAL  
 (Ortal)  
 PENTOBARBITAL  
 (Nembutal)  
 CICLOBARBITAL  
 (Fanodorm, Prosenil)  
 SECOBARBITAL  
 (Seconal)

## 2. No barbitúricos

## II. Hipnóticos

### 1. Barbitúricos

#### a) De efecto prolongado

BARBITAL  
 (Veronal, Medinal)  
 FENOBARBITAL  
 (Luminal, Gardenal,  
 Fenobarbitona)  
 PROMINAL  
 (Mebaral, Mefobarbital)

#### a) Barbitúrico-símiles

GLUTETIMIDA  
 (Doridin)  
 METIPRILON  
 (Noludar)  
 ETINAMATO  
 (Valmid)

#### b) Otros

ETCLOROVINOL  
 (Placidil)

## III. Tranquilizantes

### 1. Derivados carbámicos

- b) **De efecto intermedio**  
 APROBARBITAL  
 (Alurate)  
 BUTABARBITAL  
 (Butisol)  
 VINBARBITAL
- MEPROBAMATO  
 (Ecuanil, Miltown,  
 Trancalmato, Meprospán)  
 CARISOPRODOL (?)  
 (Soma)  
 METOCARBAMOL (?)



(Robaxín)  
Otros carbámicos, ver Tabla XVI

DEXTROANFETAMINA  
(Dexedrina, Obesedrin)

## 2. Derivados benzodiazepoxídicos V. Psicotomiméticos

CLORDIAZEPOXIDE  
(Librium)

DIETILAMIDA DEL ACIDO  
LISERGICO  
(LSD-25, Delisid)  
MESCALINA

## IV. Psicoestimulantes

### simpaticomiméticos

ANFETAMINA  
(Bazedrina, Ortedrina,  
Bendrina, Profamina)

## VI. Otras drogas

CANNABIS  
(Marihuana, hashish)  
COCAINA

(?) No se han descrito aún efectos adictivos, pero por su estructura química puede considerársele como potencialmente adictivo.

Con relación al hábito y adicción provocados por los alcaloides del opio o sus sucedáneos sintéticos, así como por los barbitúricos, existe abundante literatura [13,17,18,19-30]. Essig [31], ha efectuado un estudio de revisión del problema de la adicción a drogas sedantes y tranquilizantes no barbitúricos. Recientemente han aparecido numerosos informes sobre la adicción a varios hipnóticos [32-42], tranquilizantes [43-47] y a drogas psicotomiméticas, en particular, a la **dietilamida del ácido lisérgico** (LSD-25, Delisid).

La capacidad de producir dependencia, varía de una droga a otra, sin que como se indicó ya anteriormente, exista un límite nítido que permita distinguir hasta qué punto debe considerarse como simple hábito y desde qué momento debe considerarse como adicción.

La Tabla XXXII, basada parcialmente en los datos de Vogel [30], presenta algunas cifras sobre la potencia adictiva de algunas drogas.

- d) **Síntomas de la adicción:** La administración de la droga en el adicto, produce la sensación de satisfacción de

Tabla XXII

## PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA

| Síndrome | Morfínicos                                                                                                         | Barbitúricos                                     | Glutetimida<br>Metiprilón                                                                                                      | Meprobamato                                                                                          | Clordiazepóxido<br>(síndrome tardío)            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Ligero   | Bostezos<br>Lacrimación<br>Rinorrea<br>Sudoración                                                                  | Bostezos<br>Lassitud<br>Nerviosismo              | Comio barbitú-<br>ricos                                                                                                        | Cefalea<br>Náusea<br>Vómito                                                                          | Náusea<br>Sudoración                            |
| Moderado | Temblores<br>Carne de<br>gallina<br>Anorexia<br>Midriasis<br>Hipertermia<br>Hiperpnea<br>Hipertensión<br>sistólica | Temblores<br>Anorexia<br>Hipertermia<br>Ansiedad | Sacudidas<br>musculares de<br>las extremida-<br>des<br>Hiperreflexia<br>Insomnio<br>Hipertermia<br>Desorientación<br>Confusión | Temblores<br>Sacudidas<br>Catatonía<br>Anorexia<br>Insomnio<br>Hipertermia<br>Ansiedad<br>Delusiones | Sacudidas<br>musculares<br>Anorexia<br>Insomnio |
| Grave    | Ansiedad<br>Insomnio<br>Diarrea<br>Pérdida de peso<br>Muerte                                                       | Delirio<br>Convulsiones<br>Coma<br>Muerte        | Alucinaciones<br>Delirio<br>Convulsiones<br>Coma<br>Muerte                                                                     | Alucinaciones<br>Delirio<br>Convulsiones<br>Coma<br>Muerte                                           | Convulsiones                                    |



una necesidad y con dosis altas y en el caso de la morfina, administrada por vía intravenosa, produce euforia y sensación de bienestar. Pocos minutos después de la administración, el paciente experimenta una fugaz e intensa sensación placentera, parecida al orgasmo, pero cuya localización anatómica es más bien a nivel del abdomen. Luego sobreviene la sensación de satisfacción, con desaparición del hambre, el dolor y la atracción sexual. Sigue a este estado psíquico el de ausencia de su medio ambiente, entrando en una fase de extrema imperturbabilidad y pasividad acompañada de cierta somnolencia.

El morfinómano, generalmente, se comporta como un elemento pasivo, dubitativo y rara vez llega a la violencia. En cambio, con los sedantes e hipnóticos no barbitúricos y el meprobamato pueden más bien adoptar un comportamiento agresivo y violento.

e) **Síndrome de abstinencia:** El cuadro patológico que se desarrolla por la falta oportuna de administración de la droga o por dosis insuficiente, para mantener el nivel necesario de concentración de la droga en la sangre que, por la tolerancia, debe ser progresiva, se le ha calificado con el nombre de "síndrome de abstinencia". Puede distinguirse en este síndrome varios niveles de intensidad, que hacen relación al tiempo de abstinencia o a la insuficiencia de dosis. Es decir, puede un paciente iniciar con síntomas leves y si la droga no se administra a tiempo, el síndrome avanza en intensidad y, excepcionalmente, puede llegar a producir la muerte.

En la Tabla XXXIII se describen los principales síntomas y signos que integran este síndrome, en forma comparativa entre las diferentes drogas representativas de grupos farmacodinámicos.

Tabla XXXIII

POTENCIA DE VARIAS DROGAS PARA PRODUCIR  
HABITO Y/O DEPENDENCIA

(Basada en una Tabla de Vogel [30])

| Droga                                       | Hábito | Depen-<br>dencia | Total |
|---------------------------------------------|--------|------------------|-------|
| Heroína . . . . .                           | 5      | 5                | 10    |
| Dihidromorfinona (Dilaudid) . . . . .       | 4      | 5                | 9     |
| Morfina . . . . .                           | 4      | 4                | 8     |
| Metopón . . . . .                           | 4      | 3                | 7     |
| Meperidina (Demerol) . . . . .              | 3      | 2                | 5     |
| Metadona (Amidona) . . . . .                | 4      | 1                | 5     |
| Dextromoramide (Palfium) . . . . .          | 3      | 1                | 4     |
| <b>Barbitúricos:</b>                        |        |                  |       |
| (Fenobarbital, amobarbital, etc.) . . . . . | 3      | 1                | 4     |
| Meprobamato (Ecuamil) . . . . .             | 3      | 1                | 4     |
| Codeína . . . . .                           | 2      | 1                | 3     |
| LSD-25 (Delisid) . . . . .                  | 2      | 1                | 3     |
| Anfetamina . . . . .                        | 2      | 0,5              | 2,5   |

El valor de 5 indica la máxima potencia relativa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] ISBELL, H.: Addiction to barbiturates and the barbiturate abstinence syndrome. *Ann. Int. Med.*, **33**: 108, 1950.
- [2] ISBELL, H.: Manifestations and treatment of addiction to narcotic drugs and barbiturates. *M. Clin. North America*, **34**: 425, 1950.
- [3] ISBELL, H., ALTSCHUL, S., KORNETSKY, C.H., SIENMAN, A.J., FLANARY, H.G., and FRASER, H.F.: Chronic barbiturate intoxication: an experimental study. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, **64**: 1, 1950.
- [4] BERGER, F.M.: Meprobamate: its pharmacological properties and clinical uses, *Internat. Rec. Med.*, **169**: 184, 1956.



- [5] ESSIG, C.F., and AINSLIE, J.D.: Addiction to meprobamate (correspondence). *J.A.M.A.*, **164**: 1382, 1957.
- [6] ESSIG, C.F.: Withdrawal convulsions in dogs following chronic meprobamate intoxication. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, **80**: 414, 1958.
- [7] EWING, J.A., and FULLILOVE, R.E.: Addiction to meprobamate, *New Eng. J. Med.*, **257**: 76, 1957.
- [8] HAZLIP, T.M., and EWING, J.A.: Meprobamate habituation. A controlled clinical study, *New Eng. J. Med.*, **258**: 1181, 1958.
- [9] LEMERE, F.: Drug habituation (correspondence). *J.A.M.A.*, **160**: 1431, 1956.
- [10] LEMERE, F.: Habit forming properties of meprobamate, *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, **76**: 205, 1956.
- [11] KRANTZ, J.C., y CARR, C.J.: *Pharmacologic Principles of Medical Practice*, p. 595, 5ª ed., William & Wilkins, Baltimore, 1961.
- [12] GOODMAN, L.S., and GILMAN, A.: *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 2ª edición, The MacMillan Company, New York, 1955.
- [13] ANDREWS, H.L., and HIMMELSBACH, C.K.: Relation of the intensity of the morphine abstinence syndrome to dosage. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **81**: 288, 1944.
- [14] HIMMELSBACH, C.K., and ANDREWS, H.L.: Studies on modification of the morphine abstinence syndrome by drugs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **77**: 17, 1943.
- [15] WIKLER, A., FRASER, H.F., and ISBELL, H.: N-allylnor-morphine: effects of single doses and precipitation of acute "abstinence syndromes" during addiction to morphine, methadone or heroin in man (post-addicts). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **109**: 8, 1953.
- [16] De QUINCEY: Autobiografía, citada por Goodman y Gilman (cita Nº 12).
- [17] FRASER, H.F., ISBELL, H., EISENMAN, A.J., WIKLER, A., and PESCOR, F.T.: Chronic barbiturate intoxication. *Arch. Int. Med.*, **94**: 34, 1954.
- [18] FRASER, H.F., SHAVER, M.R., MAXWELL, E.S., and ISBELL, H.: Death due to withdrawal of barbiturates, *Ann. Int. Med.*, **38**: 1319, 1953.
- [19] BROWN, R.R.: A cycle of morphine addiction. Biological and psychological studies. Part II: Psychological investigation. *Pub. Health Rep.*, **61**: 37, 1946.



- [20] CUTTING, W.C.: Morphine addiction for 62 years. A case report. *Stanford M. Bull.*, **1**: 39, 1942.
- [21] HIMMELSBACH, C.K.: Clinical studies of drugs addiction. Physical dependence, withdrawal and recovery. *Arch. Int. Med.*, **69**: 766, 1942.
- [22] HIMMELSBACH, C.K.: Studies of the addiction liability of "demerol" (D-140). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **75**: 64, 1942.
- [23] HIMMELSBACH, C.K.: Further studies of the addiction liability of demerol (1-methyl-4-phenyl-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **79**: 5, 1943.
- [24] ISBELL, H.: The addiction liability of some derivatives of meperidine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **97**: 182, 1949.
- [25] ISBELL, H., and EINSENBAN, A.J.: The addiction liability of some drugs of the methadon series. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **93**: 305, 1948.
- [26] ISBELL, H., and VOGEL, V.H.: The addiction liability of methadon (amidone, dolophine, 10820) and its use in the treatment of the morphine abstinence syndrome. *Am. J. Psychiat.*, **105**: 909, 1949.
- [27] ISBELL, H., WIKLER, A., EINSENBAN, A.J., DAINGERFIELD, M., and FRANK, K.: Liability of addiction to 6-dimethylamino-4, 4-diphenyl-3-heptanone (methadon, "amidone" or "10820") in man: experimental addiction to methadon. *Arch. Int. Med.*, **82**: 362, 1948.
- [28] PERLSTEIN, M.A.: Congenital morphinism. A rare cause of convulsions in the newborn. *J.A.M.A.*, **135**: 633, 1947.
- [29] PESCOR, M.J.: Follow-up study of treated narcotic drug addicts. Supplement N° 170, *Pub. Health Rep., U.S., Government Printing Office, Washington, D.C.*, 1943.
- [30] VOGEL, V.H., ISBELL, H., and CHAPMAN, K.W.: Present status of narcotic addiction: with particular reference to medical indications and comparative addiction liability of the newer and older analgesic drugs. *J.A.M.A.*, **138**: 1019, 1948.
- [31] ESSIG, C.F.: Addiction to nonbarbiturate sedative and tranquilizing drugs. *Clin. Pharmacol. & Therap.*, **5**: 334, 1964.
- [32] LUBY, E.D., and DOMINO, E.F.: Additional evidence of the addiction liability of glutethimide in man. *J.A.M.A.*, **181**: 46, 1962.
- [33] LLOYD, E.A., and CLARK, L.D.: Convulsions and delirium incident



- to glutethimide (Doriden) withdrawal, *Dis. Nerv. System.*, **20**: 1, 1959.
- [34] JOHNSON, F.A., and VAN BUREN, H.C.: Abstinence syndrome following glutethimide intoxication. *J.A.M.A.*, **180**: 1024, 1962.
- [35] OSSENFORT, W.F.: Drug addiction, *Dallas M.J.*, **43**: 229, 1957.
- [36] SADWIN, A., and GLEN, R.S.: Addiction to glutethimide (Doriden) *Am. J. Psychiat.*, **115**: 469, 1958.
- [37] ELLINWOOD, E.H., EWING, J.A., and HOAKEN, P.C.S.: Habituation to ethinamate, *New Eng. J. Med.*, **266**: 185, 1962.
- [38] CAHN, C.H.: Intoxication by ethchlorvynol (Placidyl). Report of four cases, *Canad. M.A.J.*, **81**: 733, 1959.
- [39] HUDSON, H.S., and WALKER, H.I.: Withdrawal symptoms following ethchlorvynol (Placidyl) dependence. *Am. J. Psychiat.*, **118**: 361, 1961.
- [40] PELLEGRINO, E.D., and HENDERSON, R.R.: Clinical toxicity of methypylon (Noludar). Case report and review of twenty-three cases, *J.M. Soc. New Jersey*, **54**: 515, 1957.
- [41] BERGER, H.: Addiction to methypylon, *J.A.M.A.*, **177**: 63, 1961.
- [42] JENSEN, G.R.: Addiction to Noludar. A report of two cases, *New Zealand M.J.*, **59**: 431, 1960.
- [43] ZIRKLE, G.A., OTT, B.M., and KING, P.D.: Meprobamate and small amounts of alcohol, *J.A.M.A.*, **173**: 1823, 1960.
- [44] PHILLIPS, R.M., JUDY, F.R., and JUDY, H.E.: Meprobamate addiction, *Northwest Med.*, **56**: 453, 1957.
- [45] SWANSON, L.A., and OKADA, T.: Death after withdrawal of meprobamate, *J.A.M.A.*, **184**: 780, 1963.
- [46] KINROSS-WRIGHT, V., COHEN, I.M., and KNIGHT, J.: The management of neurotic and psychotic states with Ro 5-0690 (Librium), *Dis. Nerv. System*, **21**: (suppl.) 23, 1960.
- [47] HOLLISTER, L.E., MOTZENBECKER, F.P., and DEGAN, R.O.: Withdrawal reactions from chlorthalidoxepoxide (Librium), *Psychopharmacologia*, **2**: 63, 1961.

## Capítulo XIII

### REACCIONES POR SENSIBILIZACION:

#### Alergia a Drogas

#### I. GENERALIDADES: LA HIPERSENSIBILIDAD

Hay un grupo de reacciones producidas en el organismo ante la presencia o la acción de ciertas drogas y que implican cambios cualitativos de dicho organismo.

A este grupo de fenómenos se los engloba dentro de la denominación genérica de reacciones por sensibilización o simplemente **hipersensibilidad**. El término denota una sensibilidad específica y exagerada a sustancias que normalmente son inocuas para la generalidad de individuos [1-3].

Mientras las reacciones dependientes de diferencias cuantitativas, como se mencionó ya en el Capítulo III, pueden producirse en cualquier individuo, sea normo-reactivo, tolerante o idiosincrático, únicamente a condición de administrar la dosis apropiada; los fenómenos de hipersensibilidad, en cambio, se producen sólo en determinados pacientes, en la mayoría de los cuales hay una predisposición hereditaria. No se trata pues de un problema cuantitativo, de magnitud de dosis, sino de una cualidad específica de los individuos. Desde luego, en el paciente sensibilizado o en el animal de experimentación, mientras mayor es la dosis desencadenante de la droga a la que se ha vuelto hipersensible, mayor es también la reacción [4].



En muchos de los fenómenos de hipersensibilidad se encuentra un mecanismo antigénico, es decir, la droga puede dar lugar a la formación de anticuerpos, con los cuales reacciona en la fase llamada desencadenante y como consecuencia se producen en el organismo trastornos, que a veces son graves y aun mortales.

La producción de anticuerpos es una reacción general y común del organismo. En muchísimas personas puede demostrarse la presencia de anticuerpos contra proteínas alimenticias, por ejemplo, contra las proteínas de la leche de vaca. ¿Por qué sólo en ciertos individuos se desarrolla la alergia? ¿Cuál es el mecanismo de la producción del anticuerpo específico que condiciona el estado alérgico? Poco es lo que se ha aclarado hasta hoy sobre estas interrogantes. El hecho de que en las alergias mayores haya antecedentes de carácter hereditario, hace pensar que interviene en este fenómeno un mecanismo genéticamente determinado, quizá un sistema enzimático especial o atípico.

A despecho de lo poco que se conoce sobre el proceso íntimo, bioquímico, de la "sensibilización", se conoce, en cambio, bastante sobre las reacciones químicas y fisiológicas que se producen desde el momento en el cual, en la fase llamada desencadenante, el alérgeno (antígeno productor de la alergia) entra en contacto con la alergina (anticuerpo específico). La Fig. 20 resume la cadena de dichas reacciones [5].

El anticuerpo de la alergia o la anafilaxis, es eminentemente sésil, intracelular, a diferencia del anticuerpo inmunitario, que es esencialmente libre y circulante. Al producirse la reacción antígeno-anticuerpo, con intervención de un complemento tisular y el ion  $\text{Ca}^{++}$ , se activa una enzima la cual, en último término, pone en libertad grandes cantidades de **histamina** que se hallaba en forma ligada o conjugada en los mastocitos y las otras células. También



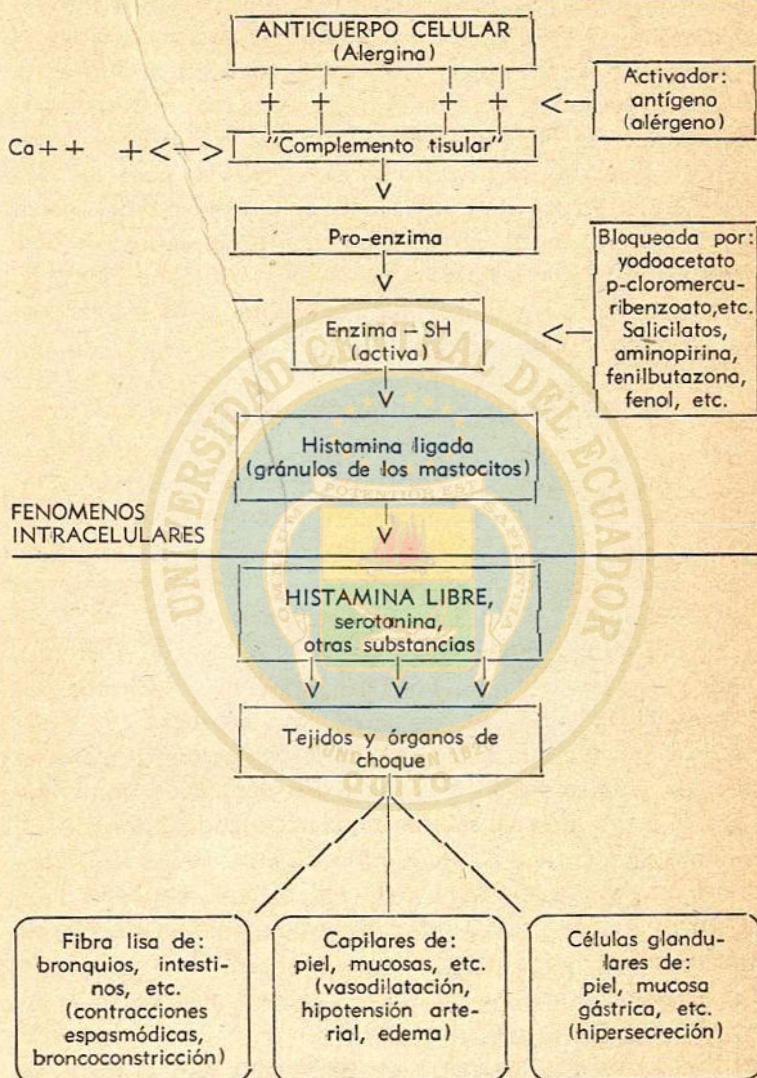


Fig. 20.—Liberación de la histamina por mecanismo antigénico: alérgico o anafiláctico. (Parcialmente basada en Rocha e Silva [5])



se liberan otras sustancias como la 5-hidroxitriptamina o **serotonina**, la **bradikina**, la sustancia de reacción lenta, etc. Estas sustancias, finalmente, actúan sobre diferentes tejidos y sistemas y ocasionan algunos de los trastornos que caracterizan a las manifestaciones alérgicas. Este, desde luego, es un esquema bastante simplificado, pues los síndromes alérgicos y anafilácticos no dependen sólo del mecanismo histamínico y por consiguiente tampoco ceden o se previenen con sólo los antihistamínicos. Intervienen también otros factores, cuyo análisis rebasa los límites de esta sumaria presentación del problema.

## II. FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS

Según Crieip [1], aproximadamente un 10% de la población sufre de las llamadas alergias "mayores", de tipo atópico, como: asma, **eczema**, **urticaria**, mientras un 30 a 50% puede presentar, ocasionalmente, alguna manifestación de **alergia "menor"**, de tipo adquirido.

La frecuencia de las reacciones alérgicas a drogas, según el estudio de revisión del problema efectuado por Samter y Berryman [6], es muy alta. Feinberg [7], por ejemplo, calcula que si el 50% de la población norteamericana ha sido sometida a algún tratamiento con **penicilina** y si sólo el 3% de éste se habrían sensibilizado, habría 2-1/2 millones de alérgicos a este antibiótico, con 100 a 300 reacciones fatales por año [8]. Según Crieip y colaboradores [9], las reacciones de tipo tardío, especialmente la dermatitis exfoliativa, la dermatitis por contacto y el síndrome parecido a la enfermedad del suero, son las reacciones más frecuentes. La reacción inmediata, con caracteres de shock anafiláctico, es menos frecuente, pero mucho más grave. Los otros antibióticos son responsables de un número muy inferior de reacciones alérgicas, excepto el caso del **cloranfenicol**



(Cloromicetina), si las discrasias sanguíneas que provoca fueran de naturaleza alérgica.

### III. LAS DROGAS COMO ANTIGENOS

Los antígenos son, generalmente, de naturaleza proteica. En cambio, la mayoría de drogas de uso terapéutico no son proteínas y, en muchos casos, ni siquiera compuestos cuaternarios.

La mayoría de drogas no proteicas y que producen reacciones alérgicas, probablemente no actúan por sí mismas como antígenos sino como haptenos [10-14]. Ciertas sustancias químicas como el 2-4-dinitroclorobenceno, son muy reactivas, se ligan a proteínas y se convierten en antígenos.

En el caso de las drogas, es posible que algunas actúen como haptenos directamente, sin previa transformación metabólica, mientras otros necesitan previamente transformarse en el organismo.

La **penicilina**, por ejemplo, culpable de un crecidísimo número de reacciones alérgicas y de algunas de carácter mortal, posiblemente de naturaleza anafiláctica, según las investigaciones de Levine [14], Weck [15] y otros [16], necesita previamente transformarse ya en ácido peniciloílico o ya en ácido penicilénico, los cuales se ligan a ciertas proteínas orgánicas adquiriendo, entonces, caracteres antigénicos, es decir, comportándose como determinantes antigénicos (Fig. 21). De acuerdo a las investigaciones de los mismos autores, la transformación de la penicilina en ácido peniciloílico, es más frecuente **in-vivo**, con la circunstancia de que conjugado con la proteína es un antígeno más poderoso que el derivado del ácido penicilénico.



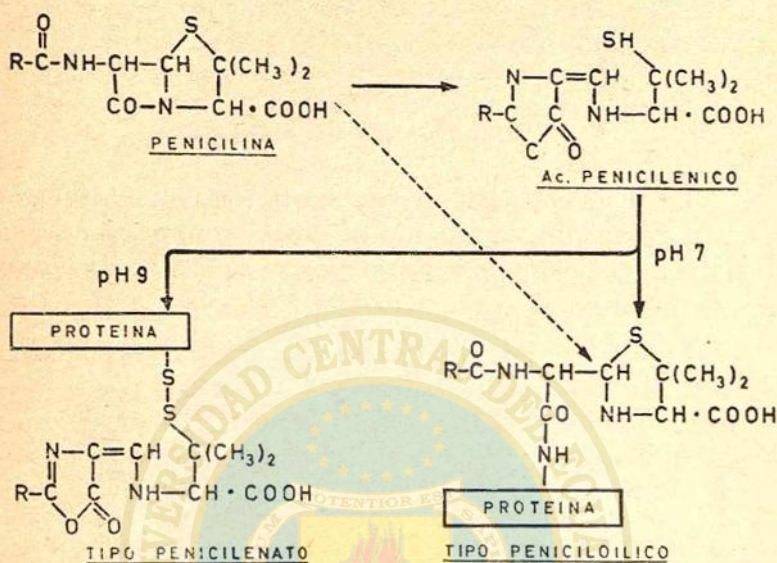


Fig. 21.—**Complejos proteicos de penicilina que actúan como antígenos.**

Metabólicamente la penicilina se transforma en ácido penicilénico y luego puede seguir cualquiera de los dos caminos de transformación química, convirtiéndose en un conjugado proteico del tipo **penicilinato** o en un conjugado del tipo **peniciloílico**. El segundo es más alergizante que el primero. (Basado en una figura de De Weck [15]).

Ahora bien, no todas las manifestaciones de tipo alérgico producidas por la penicilina son explicables ni en términos de reacción específica entre el conjugado peniciloílico con el respectivo anticuerpo ni, en general, en términos de reacción antigénica. Algunas de las manifestaciones de hipersensibilidad son de tipo inmediato y necesariamente ligadas a la presencia de anticuerpos, como el shock, la urticaria generalizada inmediata, mientras otras son de tipo tardío, como el eczema de contacto y otras en fin, en las cuales aún no se ha demostrado la presencia de anticuerpos, como en la urticaria tardía, el exantema fijo, etc. Según Josephson y colaboradores [17], la respuesta antigénica



humoral parece ser la responsable de la reacción anafiláctica, la urticaria y la "enfermedad del suero", en tanto que la respuesta antigénica tisular produciría la erupción morbiliforme y la dermatitis por contacto.

En algunos pacientes sensibilizados [15] puede demostrarse una intensa prueba cutánea con peniciloil-polilisina y con ácido penicilénico, mientras es poco intensa la prueba a la penicilina. Muchos problemas están en estudio y en espera de la debida dilucidación, entre éstos: ¿cuándo la reacción alérgica se produce entre la penicilina y el anticuerpo antipeniciloílico?; ¿cuándo y en qué medida, la reacción se produce sólo después que la penicilina se ha transformado en ácido peniciloílico?; ¿hasta dónde es posible la reacción cruzada aún con las penicilinas sintéticas?; ¿cuándo el metabolismo de la penicilina se desvía hacia el ácido penicilénico?, etc., etc. A estas interrogantes podrían agregarse muchas otras como: ¿cuál es la proteína apropiada para formar estos **cuasi** autoantígenos? ¿La misma proteína se conjuga con ácido penicilénico y ácido peniciloílico o con otras drogas? ¿Por qué en unos individuos se forman los anticuerpos y se producen las reacciones de hipersensibilidad y en otros no?

De todos modos lo que hasta hoy se conoce ya en torno al mecanismo sensibilizante de la penicilina, obliga a un mejor conocimiento del metabolismo de las drogas, en particular de aquellas que más frecuentemente producen reacciones alérgicas. Este conocimiento es, por hoy, muy limitado. Solamente de pocas como, mencionan Samter y Berryman [6], se conoce toda su transformación metabólica (Tabla XXXIV), mientras de la gran mayoría se conoce poco o nada y por tanto se desconoce también si es la droga en sí la que actúa como hapteno o alguno de sus metabolitos.



Tabla XXXIV

DROGAS DE LAS CUALES SE CONOCE SU METABOLISMO  
TOTAL O CASI TOTALMENTE**ANALGESICOS**Dextropropoxifene  
(Darvón)Clorpromazina  
(Largactil)**ANTIBIOTICOS**Eritromicina  
(Iloticina)Flufenazina  
(Permitil)**ANTICONVULSIVANTES**Difenilhidantoína  
(Epamín)Glutetimida  
(Doriden)Trimetadione  
(Tridione)Mebutamato  
Mefenoxalona  
(Tripidone)**ANTIISTAMINICOS**Tripelenamina  
(Piribenzamina)Meprobamato  
(Ecuamil)**ANTIITROIDEOS**Propiltiouracilo  
(Propacil)Promazina  
(Sparina)**HIPOTENSORES**Hidralazina  
(Apresoline)Tietilperazina  
(Torecán)**DROGAS PSICOTROPICAS**Amitriptilina  
(Elavil)Tioridazina  
(Melleril)Carisiprodol  
(Soma)Trifluoperazina  
(Stelazina)Clordiazepoxide  
(Librium)**MISCELANEOS**

Metanfetamina

Metilsergide  
(Sansert)Pentobarbital  
(Nembutal)

## IV. ALERGIA Y ANAFILAXIS

En las primeras épocas del conocimiento de los fenómenos de hipersensibilidad, se consideró como que la alergia era propia del hombre y de producción espontánea, en tanto que la anafilaxis era propia de los animales y de producción experimental.

En primer lugar, aunque la alergia y la anafilaxis son los tipos más característicos de las reacciones de hipersensibilidad, no son las únicas, muchos fenómenos difícilmente pueden ser encasillados en una de las dos categorías. En segundo lugar, las diferencias entre alergia y anafilaxis, como puede verse en la Tabla XXXV, elaborada siguiendo a Coca [18] no son tan simplistas, en el sentido de que la una es característica humana y la otra de animales, además existen diferencias entre los antígenos y los anticuerpos que intervienen en las dos clases de fenómenos (Tabla XXXVI). No es aún de aceptación unánime el que en el hombre se produzca la anafilaxis. Pero ciertas reacciones de hipersensibilidad a drogas, particularmente a la penicilina, como es el llamado "shock alérgico", "shock anafiláctico" o "reacción anafilactoidea", participan más de los caracteres de reacción anafiláctica que de reacción alérgica. Efectivamente, es un fenómeno provocado, aunque sólo en pacientes hipersensibles, por la administración repetida de la droga, lo cual se asemeja al fenómeno experimental y el cuadro patológico, caracterizado por trastornos cardiovasculares, caída de la presión arterial y colapso, es semejante en todos los individuos, como sucede también en la anafilaxis. De momento, parece más apropiado calificar esta reacción como anafilactoidea.



Tabla XXXV

## DIFERENCIAS ENTRE ANAFILAXIS Y ALERGIA \*

|                      | ANAFILAXIS                                                                             | ALERGIA                                                                |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1. Característica    | De especie:<br>Fácilmente anafilactizable:<br>cobayo, conejo.<br>Difícil: rata, ratón. | De individuos:<br>Alrededor del 10% de la población humana se alergia. |
| 2. Herencia          | No.                                                                                    | En más del 50% hay herencia de predisposición.                         |
| 3. Producción        | Experimental.                                                                          | Espontánea.                                                            |
| 4. Organo-choque     | Siempre el mismo para una especie y distinto entre diferentes especies.                | Difiere entre los individuos de la misma especie.                      |
| 5. Reacción          | Violenta, generalmente mortal.                                                         | Generalmente benigna.                                                  |
| 6. Desensibilización | Posible.                                                                               | No es posible.                                                         |

\* Basado parcialmente en Coca [18].

Tabla XXXVI

DIFERENCIAS ANTIGENICAS ENTRE ANAFILAXIS Y ALERGIA \*

|                                 | ANAFILAXIS                                        | ALERGIA                                                                   |
|---------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1. Antígeno                     | Proteínas heterólogas<br>(sola o con coadyuvante) | a) Proteínas heterólogas<br>b) Haptenos (muchas substancias<br>químicas). |
| 2. Anticuerpo                   |                                                   | No. Pero hemoaglutinación sí.                                             |
| a) Precipitación                | Sí con el antígeno.                               | Rara (técnicas especiales).                                               |
| b) Fijación comple-<br>mento    | Sí.                                               | Termolábil.                                                               |
| c) Estabilidad                  | Termoestable                                      | No.                                                                       |
| d) Sensibilización in-<br>vitro | Sí (útero e intestino de cobayo)                  | No. piel cobayo.                                                          |
| e) Sensibilización piel         | No piel humana.                                   |                                                                           |

\* Basado parcialmente en Coca [18].

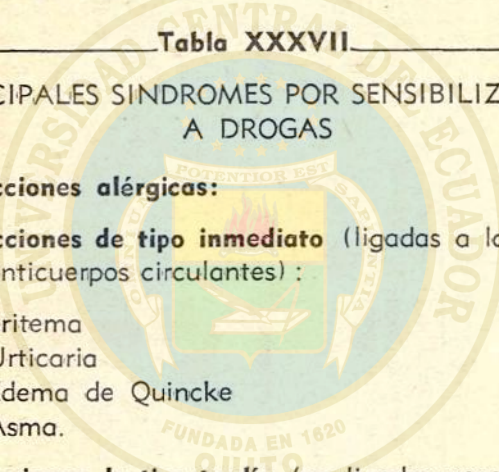


## V. LAS REACCIONES POR SENSIBILIZACION

No existe un criterio unánime sobre cómo deben clasificarse las reacciones por sensibilización. Pueden clasificarse según las manifestaciones clínicas, según la rapidez de aparición de los síntomas después de la administración de la droga, según la presencia demostrable de anticuerpos o su ausencia, etc. En la Tabla XXXVII, adoptando un criterio ecléctico, similar al de Samter y Berryman [6], de Weck [15] y otros [19], se ha intentado un agrupamiento sistemático de estos fenómenos.

Tabla XXXVII

PRINCIPALES SÍNDROMES POR SENSIBILIZACION  
A DROGAS

- 
- I. **Reacciones alérgicas:**
    - A) **Reacciones de tipo inmediato** (ligadas a la presencia de anticuerpos circulantes):
      1. Eritema
      2. Urticaria
      3. Edema de Quincke
      4. Asma.
    - B) **Reacciones de tipo tardío** (no ligadas necesariamente a la presencia de anticuerpos):
      1. Dermatitis por contacto
      2. Eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson
      3. Reacciones de tipo tuberculínico.
  - II. **Reacciones probablemente alérgicas** (en las cuales aún no se ha demostrado la presencia de anticuerpos ni es posible establecer claramente su tipo inmediato o tardío):

1. Erupción cutánea generalizada eritemo-papulosa (tipo toxidermia)
2. Erupción cutánea localizada, eritematosa o eritemo-vesiculosa (tipo "ide")
3. Eritrodermia, dermatitis exfoliativa
4. Exantema "fijo".

III. **Reacciones cuya naturaleza alérgica no ha sido suficientemente demostrada:**

- A) **Alteraciones hemáticas** (por alteraciones de la médula ósea):
1. Citopenias (agranulocitosis)
  2. Eosinofilia
  3. Púrpuras.
- B) **Dermatosis bulosas** (tipo eritema polimorfo)
- C) **Afecciones vasculares** (Angiitis, periarteritis nudosa)
- D) **Inflamación local en el sitio de inyección** (fenómeno de Arthus?).

IV. **Reacciones indirectas:**

- A) Reacción de Herxheimer (por lisis bacteriana?).

V. **Reacciones de tipo sérico** (tardías y ligadas a la presencia de anticuerpos):

1. Enfermedad del suero
2. Reacción sérica acelerada.

VI. **Reacciones anafilácticas** (inmediatas y ligadas a la presencia de anticuerpos):

Shock anafiláctico.

---



A) **Reacciones de tipo inmediato.**—Las reacciones de **tipo inmediato**, son más frecuentes y comunes que las de tipo tardío [14,15]. Las primeras, aparecen a los minutos o pocas horas después de la administración de la droga a pacientes previamente sensibilizados, las segundas aparecen después de varios días, generalmente 3 a 4, pero a veces a los 10 o más días [15]. Otras diferencias, según Davis [13], son las que se indican en la Tabla XXXVIII.

| Tabla XXXVIII                                     |                                             |                             |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| DIFERENCIAS ENTRE REACCIONES INMEDIATAS Y TARDÍAS |                                             |                             |
|                                                   | Inmediata                                   | Tardía                      |
| Anticuerpo                                        | Circulante, en el suero (precipitante o no) | Circulante o no, en células |
| Transferencia pasiva                              | Con el suero                                | Con las células             |
| Tejido afectado                                   | Especialmente el vascular                   | Puede no ser el vascular.   |

Entre las reacciones de tipo inmediato pueden distinguirse por lo menos dos clases: a) las reacciones alérgicas, con síndromes bien conocidos como: eritema, urticaria, que son los más frecuentes, edema de Quincke, generalmente acompañado de eritema y urticaria y menos frecuentemente asma o rinitis; y b) la reacción anafiláctica.

B) **Reacciones tardías.**—Entre las reacciones tardías se encuentra la **reacción sérica** [9,14,15], llamada así por su similitud con la provocada por sueros heterólogos, producida por la penicilina y otras drogas; el **eritema multiforme** o síndrome de Stevens-Johnson [20,21], producido por las sulfonamidas, especialmente las de acción prolongada y,

---

**Tabla XXXIX**


---

DROGAS QUE MAS FRECUENTEMENTE PRODUCEN  
DERMATITIS POR CONTACTO

|                                  |                                    |
|----------------------------------|------------------------------------|
| Aceite de hígado de bacalao      | <b>Jabones y detergentes</b>       |
| Alcanfor                         | Lidocaína (Xilocaína)              |
| Antazolina (Antistina)           | Morfina                            |
| <b>Antibióticos</b>              | Neoarsfenamina (Neosalvarsán)      |
| (Penicilina, griseofulvin, etc.) | Nitrofurazona (Furazín)            |
| Butesín picrato                  | Opio                               |
| Catgut                           | Piperazina                         |
| <b>Clorpromazina y otros</b>     | <b>Procaína</b>                    |
| tranquilizantes                  | Prometazina y otros                |
| fenotiazínicos                   | antihistamínicos                   |
| Dibucaína (Nupercaína)           | Fenotiazínicos                     |
| Dimercaprol (BAL)                | <b>Sulfamidas</b>                  |
| Esparadrapo                      | Tetracaína (Pontocaína)            |
| Estreptomicina                   | Thimerosal (Merthiolate)           |
| Etilendiamina                    | Tirotricina                        |
| Fenindamina                      | Tripelenamina (Piribenzamina)      |
| Fenoltaleína                     | Tiamina (Vitamina B <sub>1</sub> ) |
| <b>Fenotiazina</b>               | Yodo                               |
| Formol                           |                                    |

---

En tipo **negro**, las drogas que con mayor frecuencia producen dermatitis.



sobre todo está el grupo de reacciones denominadas **dermatitis por contacto**, algunas de las cuales tienen caracteres de enfermedad profesional. En la Tabla XXXIX, elaborada con los datos de Woringer y colab.[12] y Carr [10], se enumeran las drogas que más frecuentemente producen dermatitis por contacto y en la Tabla XL, varios grupos de drogas entre las cuales hay reacciones cruzadas.

En la **reacción sérica**, frecuentemente hay fiebre, pero además hay drogas que pueden producir fiebre, como única manifestación indeseable. Probablemente no se trata de un fenómeno alérgico. La Tabla XLI presenta las drogas que, según los informes clínicos, son capaces de producir este síntoma.

**Tabla XL**

**DERMATITIS POR CONTACTO: REACCIONES  
CRUZADAS, EN CADA GRUPO**

**Derivados p-aminicos:**

PABA

PAS

Sulfonamidas

(Fenotiazinas)

**Piridinas:**

Piribenzamina

Sulfapiridina

**Terpenos:**

Vitamina A

Aceite de hígado de bacalao

Esencia de lavanda

**Pirimidinas:**

Vitamina B<sub>1</sub>

Sulfapirimidinas

Tabla XLI

DROGAS QUE PRODUCEN FIEBRE SIN OTRA  
MANIFESTACION ALERGICA

|                                      |                                 |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| Acetazolamida<br>(Diamox)            | Metildopa<br>(Aldomet)          |
| Acido para-amino-salicílico<br>(PAS) | Neearsfenamina                  |
| Antiomalina                          | Quinidina                       |
| Arsfenamina                          | Quinina                         |
| Difenilhidantoína<br>(Epamin)        | Sulfadiazina                    |
| Eritromicina<br>(Iloticina)          | Sulfapiridina                   |
| Estreptomicina                       | Sulfatiazol                     |
| Fenindione<br>(Danilone)             | Sulfamidas de acción prolongada |
|                                      | Tiouracilo y derivados          |

II. **Reacciones probablemente alérgicas.**—Es un grupo de manifestaciones provocadas por varias drogas. Estas reacciones están aún en cuarentena, esperando ser definitivamente calificadas como alérgicas o no.

III. **Reacciones cuya naturaleza alérgica no ha sido suficientemente demostrada.**—Entre este grupo de reacciones, las alteraciones de la médula ósea y/o las discrasias sanguíneas son las de mayor importancia. Como lo demuestran los estudios de Moser [22] y Jacobsen [23] y otros [24-25], (véase Capítulo VI), numerosas drogas son capaces de provocar hipo o aplasia de la médula ósea con la consiguiente citopenia y púrpura. Al parecer, la mayoría de drogas que producen este fenómeno, lo hacen por un mecanismo no alérgico. Las drogas citostáticas, por ejemplo, como las mostazas nitrogenadas, los antimetabolitos, etc., producen regularmente (de acuerdo a la dosis) agranuloci-



tosis y trombocitopenia [22]. Se trata, por tanto, de un efecto peculiar a estas drogas. En otros casos, como el del **cloranfenicol**, la **clorpromazina** y otras drogas halogenadas no se establece definitivamente aún si la agranulocitosis que producen en ciertos individuos se debe a idiosincrasia o a alergia.

En la Tabla XLII se numeran las drogas que más frecuentemente producen trombocitopenia y agranulocitosis por mecanismo antigénico y posiblemente alérgico.

**Tabla XLII**

**DROGAS QUE PRODUCEN PURPURA TROMBOCITOPENICAS Y OTRAS DISCRASIAS POR MECANISMO ANTIGENICO**

| Probable                          |                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| Acetazolamida (Diamox)            | Quinidina                        |
| Acido acetilsalicílico (Aspirina) | Quinina                          |
| Arsenicales orgánicos             | Sulfonamidas                     |
| Posible                           |                                  |
| Antipirina                        | Metilparafinol (Dormisón)        |
| Aprobarbital                      | Oxitetraciclina (Terramicina)    |
| Bismuto                           | Fenobarbital (Luminal, Gardenal) |
| Digitoxina                        | Salicilato de sodio              |
| Dinitrofenol                      | Tiourea                          |
| Estreptomina                      | Trimetadione (Tridione)          |
| Estrógenos sintéticos             | Yoduro de potasio                |
| Mercuriales                       |                                  |

**VI. DROGAS QUE MAS FRECUENTEMENTE PRODUCEN REACCIONES ALERGICAS**

En la Tabla XLIII, basada en Cortes [27], Samter y Berryman [6] y muchos otros [28] se mencionan las drogas que más frecuentemente producen reacciones alérgicas. La frecuencia depende, entre otros factores, de la naturaleza química de la droga o de sus derivados metabólicos y por otra, de la frecuencia de consumo de la droga [7,9].

Tabla XLIII

| DROGAS                                                | Dermato-<br>patías<br>(1) | Asma<br>(2) | Shock<br>(3) | Vascu-<br>litis<br>(4) |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|--------------|------------------------|
| <b>I. De naturaleza proteica:</b>                     |                           |             |              |                        |
| <b>A. Agentes inmunizantes:</b>                       |                           |             |              |                        |
| Antitoxinas . . . . .                                 | +                         | +           | +            |                        |
| Vacunas . . . . .                                     | +                         | +           | +            |                        |
| Sueros . . . . .                                      | ++                        | ++          | ++           |                        |
| Toxoides . . . . .                                    | +                         | +           | +            |                        |
| <b>B. Hormonas:</b>                                   |                           |             |              |                        |
| ACTH . . . . .                                        | +                         |             | +            |                        |
| Extractos hipofisarios . . . . .                      | +                         |             | +            |                        |
| <b>C. Enzimas:</b>                                    |                           |             |              |                        |
| Estreptoquinasa . . . . .                             | +                         |             | +            |                        |
| Insulina . . . . .                                    | +                         |             | +            |                        |
| Lisozima . . . . .                                    | +                         |             | +            |                        |
| Fibrinolisisina (Plasmin) . . . . .                   | +                         |             | +            |                        |
| Hialuronidasa (Wydase) . . . . .                      | +                         |             | +            |                        |
| Quimotripsina (Quimar) . . . . .                      | +                         |             | +            |                        |
| Tripsina . . . . .                                    | +                         |             | +            |                        |
| <b>II. No proteicas (haptenos):</b>                   |                           |             |              |                        |
| <b>A. Anabolizantes:</b>                              |                           |             |              |                        |
| Nandrolone (Durabolín) . . . . .                      | +                         |             |              |                        |
| <b>B. Analgésicos:</b>                                |                           |             |              |                        |
| Aminopirina (Piramidón) . . . . .                     | +                         |             |              |                        |
| Fenilbutazona y otros pirazo-<br>lónicos . . . . .    | +                         | +           | +            | +                      |
| Aspirina y otros derivados sa-<br>licílicos . . . . . | ++                        | ++          | ++           | ++                     |
| Cincófono . . . . .                                   | +                         |             |              |                        |
| Acetofenetidina (Fenacetina) . . . . .                | ++                        | ++          |              |                        |
| <b>C. Anestésicos locales:</b>                        |                           |             |              |                        |
| Lidocaína (Xilocaína) . . . . .                       |                           |             | +            |                        |
| Procaína (Novocaína) . . . . .                        | ++                        |             | ++           |                        |
| Tetracaína (Pontocaína) . . . . .                     | +                         |             | +            |                        |



| DROGAS                          | Dermato-<br>patías<br>(1) | Asma<br>(2) | Shock<br>(3) | Vascu-<br>litis<br>(4) |
|---------------------------------|---------------------------|-------------|--------------|------------------------|
| <b>D. Antibióticos:</b>         |                           |             |              |                        |
| Anfotericin B (Fungizón) . .    | +                         |             |              |                        |
| Estreptomina . . . . .          | +                         | +           | +            |                        |
| Cloranfenicol (Cloromicetina)   | +                         |             |              |                        |
| Novobiocina (Albamicina) . .    | +                         |             |              |                        |
| Penicilinas . . . . .           |                           |             |              |                        |
| Ampicilina . . . . .            | +                         |             | +            |                        |
| Feneticilina (Sincilina) . . .  | +                         |             | +            |                        |
| Fenoximetil penicilina . . . .  | +                         | +           |              |                        |
| (Penicilina V)                  |                           |             |              |                        |
| Fenoxipropil penicilina . . .   | +                         | +           |              |                        |
| Meticilina (Stafcilina) . . .   | +                         |             |              |                        |
| Oxacilina (Prostafilina) . . .  | +                         |             |              |                        |
| Penicilina G (cristalina) . . . | ++                        | +           | ++           |                        |
| Penicilina G (procaína) . . .   | ++                        | +           | ++           |                        |
| Penicilina benzatínica . . . .  | ++                        | +           | ++           |                        |
| (Benzetacina)                   |                           |             |              |                        |
| Propicilina . . . . .           | +                         |             |              |                        |
| Tetraciclinas:                  |                           |             |              |                        |
| Clortetraciclina (Aureomicina)  | +                         | +           |              |                        |
| Demetilclortetraciclina . . .   | +                         | +           |              |                        |
| (Declomicina)                   |                           |             |              |                        |
| Oxitetraciclina (Terramicina)   | +                         | +           |              |                        |
| Tetraciclina (Tetracina) . . .  | +                         | +           |              |                        |
| <b>E. Anticolinérgicos:</b>     |                           |             |              |                        |
| Glicopirrolate . . . . .        | +                         |             |              |                        |
| Proplomazina . . . . .          | +                         |             |              |                        |
| <b>F. Anticonvulsivantes:</b>   |                           |             |              |                        |
| Difenilhidantoína (Epamin) . .  | +                         |             |              | +                      |
| Etotoína (Peganone) . . . .     | +                         |             |              |                        |
| Metosuximida (Celontín) . . .   | +                         |             |              |                        |
| Trimetadione (Tridione) . . .   | +                         |             |              |                        |
| <b>G. Antidepresivos:</b>       |                           |             |              |                        |
| Aminotriptilina (Elavil) . . .  | +                         |             |              |                        |
| Isocarboxacida (Marplán) . . .  | +                         |             |              |                        |

| DROGAS                                    | Dermato-<br>patías<br>(1) | Asma<br>(2) | Shock<br>(3) | Vascu-<br>litis<br>(4) |
|-------------------------------------------|---------------------------|-------------|--------------|------------------------|
| <b>H. Antihistamínicos:</b>               |                           |             |              |                        |
| Clorfeniramina (Clorotrimetón)            | +                         |             |              |                        |
| Difenidramina (Benadryl)                  | +                         |             |              |                        |
| Prometazina (Fenergán)                    | +                         |             |              |                        |
| Tripelenamina (Piribenzamina)             | +                         |             |              |                        |
| <b>I. Antiparasitarios:</b>               |                           |             |              |                        |
| Antiomalina                               | +                         |             |              |                        |
| Arsenicales                               | ++                        | ++          |              |                        |
| Bismúticos                                | +                         |             |              |                        |
| Cloroquina (Aralén)                       | +                         |             |              |                        |
| Emetina                                   | +                         |             |              |                        |
| Hexilresorcinol (Cristoides)              | +                         |             |              |                        |
| Quinina                                   | ++                        | ++          | ++           |                        |
| <b>J. Antisépticos y quimioterápicos:</b> |                           |             |              |                        |
| Furaltadone                               | +                         |             | +            |                        |
| Nitrofurantoína (Furadantina)             | +                         | +           | +            |                        |
| Nitrofurazona (Furazina)                  | +                         |             |              |                        |
| Acido para-amino salicílico (PAS)         | +                         |             | +            |                        |
| Sulfamidas                                | ++                        | ++          | ++           | ++                     |
| Thimerosal (Merthiolate)                  | +                         |             |              |                        |
| Yodo y yoduros                            | +                         | +           |              | +                      |
| <b>K. Antitiroideos:</b>                  |                           |             |              |                        |
| Carbimazol                                | +                         |             |              |                        |
| Metiltiouracilo (Metiacil)                | +                         |             |              |                        |
| Metimazol (Tapazol)                       | +                         |             |              |                        |
| Propiltiouracilo (Propacil)               | +                         |             |              |                        |
| <b>L. Diuréticos:</b>                     |                           |             |              |                        |
| Acetozolamida (Diamox)                    | +                         |             |              |                        |
| Clorotiazida (Diuril)                     | +                         |             |              |                        |
| Meticlortiazida (Endurón)                 | +                         |             |              |                        |
| Politiazida (Renese)                      | +                         |             |              |                        |
| Meraluride (Mercuhidrin)                  | +                         | +           |              |                        |
| Otros mercuriales                         | +                         |             | +            |                        |
| <b>M. Drogas neurovegetativas:</b>        |                           |             |              |                        |
| Atropina                                  | +                         |             |              |                        |
| Belladona                                 | +                         | +           |              |                        |
| Efedrina                                  | +                         |             |              |                        |



| DROGAS                                            | Dermato-<br>patías<br>(1) | Asma<br>(2) | Shock<br>(3) | Vascu-<br>litis<br>(4) |
|---------------------------------------------------|---------------------------|-------------|--------------|------------------------|
| <b>N. Drogas cardiovasculares:</b>                |                           |             |              |                        |
| Digitálicos . . . . .                             | +                         |             |              |                        |
| Procainamida (Pronestil) . . . . .                | +                         |             | +            |                        |
| Hidrolazina (Apresolina) . . . . .                | +                         |             |              |                        |
| Quinidina . . . . .                               | +                         | +           | +            |                        |
| Tiocianatos . . . . .                             | +                         |             |              |                        |
| <b>O. Hipoglicemiantes:</b>                       |                           |             |              |                        |
| Acetohexamida . . . . .                           | +                         |             |              |                        |
| Clorpropamida (Diabinese) . . . . .               | +                         |             |              |                        |
| <b>P. Hipotensores:</b>                           |                           |             |              |                        |
| Mebutamato . . . . .                              | +                         |             |              |                        |
| Metildopa (Aldomet) . . . . .                     | +                         |             |              |                        |
| <b>Q. Sedantes e hipnóticos:</b>                  |                           |             |              |                        |
| Bromuros . . . . .                                | +                         |             |              |                        |
| Ciclobarbitál . . . . .                           | +                         |             |              | +                      |
| Fenobarbitál y otros barbitú-<br>ricos . . . . .  | ++                        | ++          |              |                        |
| Hidrato de cloral . . . . .                       | +                         |             |              |                        |
| <b>R. Sicotrópicos:</b>                           |                           |             |              |                        |
| Clorpromazina y<br>otros fenotiazínicos . . . . . | ++                        |             |              | ++                     |
| Meprobamato (Ecuamil) . . . . .                   | +                         |             | +            |                        |
| Clordiazepoxide (Librium) . . . . .               | +                         |             |              |                        |
| <b>S. Misceláneos:</b>                            |                           |             |              |                        |
| Codeína . . . . .                                 | +                         |             |              |                        |
| Fenindione (Danilone) . . . . .                   | +                         |             | +            |                        |
| Fenoltaleína . . . . .                            | +                         |             |              |                        |
| Formol . . . . .                                  | +                         | +           |              |                        |
| Hemacel . . . . .                                 | +                         |             |              |                        |
| Medios de contraste yodados . . . . .             | +                         |             | +            |                        |
| Succinilcolina . . . . .                          |                           |             | +            | +                      |
| Tiamina (i-v) . . . . .                           |                           |             | +            |                        |

- (1) Generalmente eritema y/o urticaria, menos frecuentemente edema de Quincke, eczema u otras manifestaciones.
- (2) Generalmente acompañada de rinitis.
- (3) Caracterizado, esencialmente, por colapso circulatorio. A veces se acompaña de manifestaciones cutáneas y asmátiformes.
- (4) Manifestaciones de angitis y periarteritis nudosa.

Entre las drogas que más frecuentemente provocan reacciones alérgicas están las de mayor consumo como: antibióticos, quimioterápicos, analgésicos.



Entre los antibióticos, es la **penicilina**, a la que se ha hecho repetidas referencias, la que produce el mayor número de reacciones alérgicas.

Entre los quimioterápicos, las sulfamidas producen también, frecuentemente, reacciones alérgicas. Las manifestaciones más comunes son: eritema, brotes exantemáticos, exantema fijo, dermatitis exfoliatriz, dermatitis por contacto, fiebre y "enfermedad del suero", periarteritis. Además producen discrasias sanguíneas, algunas de las cuales, reconocen un mecanismo antigénico.

Entre los analgésicos, el **ácido acetilsalicílico** (Aspirina) es el que da la mayor frecuencia de reacciones alérgicas. La manifestación clínica más común es el edema angioneurótico, siguiendo en frecuencia la urticaria. Ocasionalmente se produce un síndrome asmático bastante severo; se acompaña de cianosis y puede tener un desenlace fatal. El ácido acetilsalicílico no da pruebas cutáneas positivas.

La **aminopirina** (Piramidón) produce reacciones urticarianas y asmáticas. La **fenazona** (antipirina, analgesina) produce más frecuentemente exantema fijo y la **fenilbutazona** (Butazolidina), eritemas, urticaria y exantema fijo. Los tres compuestos pirazolónicos producen discrasias sanguíneas, en particular agranulocitosis y trombocitopenia. Es posible que intervenga un mecanismo antigénico. En algunos casos se ha demostrado la presencia de aglutininas antileucocitarias.

Los analgésicos derivados de la anilina, como la **acetofenetidina** (Fenacetina) producen también reacciones alérgicas, especialmente exantema fijo.

Los barbitúricos, según Feinberg [7], provocan reacciones alérgicas en un 3 a 5% de los individuos. Las manifestaciones más frecuentes son: brotes exantemáticos, exantema fijo, urticaria, dermatitis exfoliatriz y fiebre.



Las vacunas, productos opoterápicos y en especial los sueros inmunizantes producen muy frecuentemente reacciones alérgicas. Las reacciones son tanto del tipo inmediato como del tardío y en especial la llamada "enfermedad del suero", cuyo nombre hace precisamente referencia a este agente etiológico.

#### VII. TRASTORNOS ALERGO-SIMILES POR LIBERACION DE HISTAMINA

Algunas drogas son capaces de provocar, tanto en el hombre como en distintas especies de animales de laboratorio, ciertos trastornos parecidos a los que se observan en las reacciones alérgicas y anafilácticas. En las ratas, por ejemplo, la administración de algunas macromoléculas, como de **dextrán**, utilizadas en terapéutica, en forma coloidal, como sustituto del plasma sanguíneo, produce edema del hocico y las extremidades; prurito en esas mismas zonas y, a dosis más grandes, postración, colapso y aún muerte; cuadro patológico que recuerda al de la reacción anafiláctica. Pero todo esto, a condición de que la dosis sea apropiada, se produce con la primera dosis. No hay período de "incubación" ni tiempo suficiente para que entre en juego el mecanismo antigénico, por lo que se le denominó "**reacción anafilactoides**".

Los estudios cuidadosos que se han realizado sobre la naturaleza y mecanismo de esta clase de reacción indeseable e inesperada, han demostrado que se debe a un fenómeno de **liberación de histamina**.

Algunas drogas producen una violenta liberación de la histamina contenida en ciertas células, como los mastocitos, ya sea por un mecanismo parecido al de intercambio catiónico, o, como puede verse en la Fig. 22, por activación de un sistema enzimático, iniciando una cadena de reacciones

químicas, en forma semejante a cómo el alérgeno desencadena, al actuar sobre el anticuerpo sésil.

Los cambios patológicos secundarios a esta liberación de histamina son pues, muy semejantes a aquellos imputables a igual mecanismo en el caso de la alergia y la anafilaxis, pero sin que medie el mecanismo antigénico, es decir, las drogas, en este caso no actúan como antígenos sino simplemente como agentes químicos de liberación de histamina.

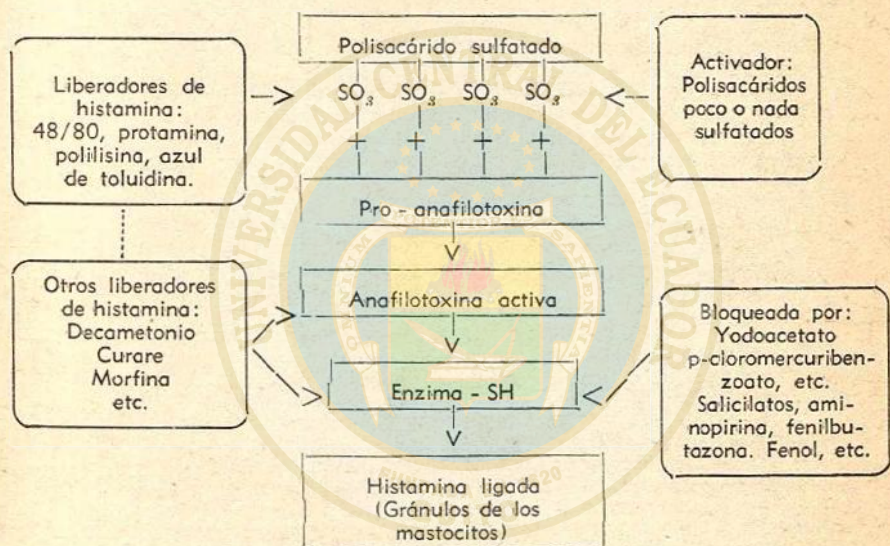


Fig. 22.—Liberación de histamina por varios mecanismos químicos. (Parcialmente basada en Rocha e Silva [5])

En la Tabla XLIV, basada en la de Paton [62] se enumeran las drogas que más frecuentemente producen liberación de histamina y, a veces, de serotonina y otras sustancias farmacodinámicamente activas y, por consiguiente, pueden producir reacciones indeseables.



Tabla XLIV

## DROGAS QUE PRODUCEN LIBERACION DE HISTAMINA

| Droga                                                                                                                                                                                                                                                                             | Liberación demostrada en:                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Liberadores de histamina:</b><br>$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_3$ <p style="text-align: center;">CH<sub>2</sub>— <span style="margin-left: 150px;">n</span></p> Compuesto 48/80<br>Polímeros, donde $n = 2, 3 \text{ y } 4$ | Hombre, perro, gato, cobayo.<br>Aumento histamina plasmática,<br>depleción histamina tisular. De-<br>sintegración de mastocitos. |
| <b>2. Antibióticos y quimioterápicos:</b><br>Tetraciclina (clortetraciclina)<br>Quinina, neoarsfenamina, antri-<br>cide, stilbamidina.                                                                                                                                            | Desintegración de mastocitos.<br>Idem; depleción de histamina.<br>Idem; idem; aumento histamina<br>plasmática; reacción cutánea. |
| <b>3. Drogas que actúan sobre el sistema nervioso central:</b><br>Morfina, codeína, tebaína, apo-<br>morfina, nalorfina, petidina.<br>Anfetamina.                                                                                                                                 | Aumento histamina plasmática,<br>caída presión arterial, urticaria.<br>Reacción intradérmica, depleción<br>de histamina.         |
| <b>4. Anticolinérgicos:</b><br>Atropina, homatropina, difeni-<br>dramina.                                                                                                                                                                                                         | Depleción histamina de tejidos,<br>caída presión arterial.                                                                       |
| <b>5. Relajantes musculares:</b><br>Curare, d-tubocurarina, decame-<br>tonio, succinilcolina.                                                                                                                                                                                     | Desintegración mastocitos; de-<br>pleción tejidos, aumento en plas-<br>ma.                                                       |
| <b>6. Drogas que modifican la circulación:</b><br>Antazolina, tolazolina<br>trimetofán (Arfonad).<br>Papaverina.                                                                                                                                                                  | Depleción tejidos, caída presión<br>arterial.<br>Depleción tejidos.                                                              |
| <b>7. Compuestos de alto peso molecular:</b><br>Dextrán, polivinilpirrolidón<br>(PVP), suero de caballo.                                                                                                                                                                          | Edema en ratas, desintegración<br>mastocitos.                                                                                    |
| <b>8. Misceláneos:</b><br>Amoníaco, sales biliares,<br>tiamina, tween-20.                                                                                                                                                                                                         | Aumento histamina plasmática,<br>reacción cutánea.                                                                               |



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] CRIEP, L.H.: Essentials of allergy. Lippincott Co., Philadelphia, 1945.
- [2] NARANJO, P. y BANDA DE NARANJO, E.: Polinosis.—Estudio clínico y botánico. Quito, Impta. Universidad Central, 1950, 220 pp.
- [3] NARANJO, P.: Clínica de la Alergia. Doctrina de la alergia y frecuencia de las afecciones alérgicas en el Ecuador. En: Actas del IV Congreso de Medicina, Vol. I: 315-348, Ed. Impta. Municipal, Guayaquil, 1952.
- [4] NARANJO, P. y DE NARANJO, E.: Cuantificación de la reacción anafiláctica. Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol. 1: 198, 1963.
- [5] ROCHA E SILVA, M.: A comprehensive theory on the mechanism of histamine release. Acad. Bras. Ciencias 31: 77, 1959.
- [6] SAMTER, M. y BARRIMAN, G.H.: Drug allergy. Rev. Pharmacol., 4: 265, 1964.
- [7] FEINBERG, S.M.: Allergy from therapeutic products. J.A.M.A. 178: 815, 1961.
- [8] FEINBERG, S.M., y FEINBERG, A.R.: Allergy to penicillin, editorial, J.A.M.A. 160: 778, 1956.
- [9] CRIEP, L.H., ARBESMAN, C.E., SIEGEL, B.B., SHELDON, J.M., y WEINSTEIN, H.I.: The present status and problems involved in human sensitization to antibiotics. En: Antibiotics Annual 1959-1960, Ed. Antibiotica Inc., New York, pp. 979, 1960.
- [10] CARR, E.A.: Medical progress. Allergy to drugs. New Eng. J. Med. 245: 892, 1951.
- [11] SYMMERS, N.S.: Sensitivity reactions to drugs, Symposium of the Council for International Organization of Medical Science, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1958.
- [12] WORINGER, Fr., FOUSSEREAU, J., y BATT, M. Th.: L'eczéma par allergie de contact aux médicaments chez le personel soignant. Presse Med. 71: 63, 1963.
- [13] DAVIES, G.E.: Allergic reactions as hazards in the use of new drugs. En: The evaluation of drug toxicity. Churchill Ltd., London, pp. 58-75, 1958.
- [14] LEVINE, B.B.: Studies on the mechanism of formation of the penicillin antigen. I. Delayed allergic cross-reactions among penicillin G and its degradation products. J. Exper. Med. 112: 1131, 1960.
- [15] DE WECK, A.L.: Etudes sur l'allergie a la pénicilline. IV. Les tests



- cutanés dans l'allergie à la pénicilline. *Dermatologica* **125**: 283, 1962.
- [16] PARKER, C.W., SHAPIRO, J., KERN, M., y EISEN, N.H.: Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human with penicillin allergy. *J. Exper. Med.* **115**: 821, 1962.
- [17] JOSEPHSON, A.S., FRANKLIN, E.C., y OVARY, Z.: The characterization of antibodies to penicillin. *J. Clin. Invest.* **41**: 588, 1962.
- [18] COCA, A.F.: Relation of atopic hypersensitiveness (high fever, asthma) to anaphylaxis, *Arch. Path. & Int. Med.* **1**: 96, 1926.
- [19] HOIGNE, R., y SCHOCH, K.: Anaphylatischer Schock und akute nicht allergische Reaktionen nach Procain-Penicillin. *Schweiz. med. Wschr.* **89**: 1350, 1959.
- [20] LOWELL, F.C.: Allergic reactions to sulfonamide and antibiotic drugs. *Med.* **43**: 333, 1955.
- [21] ERGAS, M.S.: Stevens-Johnson syndrome following treatment with sulfamethoxypyridazine. *Helv. Paediat. Acta* **16**: 373, 1961.
- [22] MOSER, R.H.: Diseases of medical progress: hematologic diseases. *Clin. Pharmacol. & Therap.* **2**: 465, 1961.
- [23] JACOBSON, W.: The toxic action of drugs on the bone marrow. En: *The evaluation of drug toxicity*, by A. Walpole y A. Spinks, Churchill Ltd., London, pp. 76-103, 1958.
- [24] ERSLEV, A.J., y WINTHROBE, M.M.: Detection and prevention of drug-induced blood dyscrasias. *J.A.M.A.* **181**: 114, 1962.
- [25] WEIL, P.G.: Drug-induced blood dyscrasias. *Canad. M.A.J.* **87**: 685, 1962.
- [26] DESFORGES, J.: Drug-induced hemolytic anemia. *Med. Clin. N. Am.* **46**: 1331, 1962.
- [27] CORTES, J.L.: Alergia clínica. Principales características en México. *Impresiones Modernas, S.A., México*, Tomo II, 1958.
- [28] SHERMAN, W.B.: Allergy to drugs. *N. York State J.M.* **56**: 3527, 1956.
- [29] NICOLAI, C.H.: A critical evaluation of a new sulfonamide: sulfadiazine-pyridazine. *Missouri Med.* **59**: 1068, 1962.
- [30] GRATER, W.C.: Allergic reactions to oral antibacterials in hypersensitive patients. A nine year study of 3300 consecutive hypersensitive private patients. *Ann. Allergy* **20**: 480, 1962.
- [31] STEIGMANN, F., y SUKER, J.R.: Fatal reactions to benzathine penicillin G. *J.A.M.A.* **179**: 288, 1962.
- [32] HEWITT, W.L., FINEGOLD, S.M., y MONZON, O.T.: Microbial agents. *Chemotherapy* **5**: 9, 1962.

- [33] SIMON, H.J., y RANTZ, L.A.: The newer penicillins. II. Clinical experiences with methicillin and oxacillin. *Ann. Int. Med.* **57**: 344, 1962.
- [34] SOBEL, S., LICHTER, E.A., DAVIS, J.C., DOWLING, III, LEPPER, H.F., y JACKSON, G.G.: Adverse reactions to tetracycline, penicillin and an oleandomycin-penicillin mixture used in the long-term therapy of chronic pulmonary disease. *Am. J. Med. Sci.* **243**: 31, 1962.
- [35] STEWART, G.T.: Cross-allergenicity of penicillin G and related substances. *Lancet* **1**: 509, 1962.
- [36] KRAPIN, D.: Anaphylaxis with orally administered penicillin. *New Eng. J. Med.* **267**: 820, 1962.
- [37] SIEGEL, B.B.: Studies in penicillin hypersensitivity. V. Further studies on the antigenic properties of altered penicillin. *J. Allergy* **33**: 349, 1962.
- [38] NORMAN, P.S., HOOK, E.W., PETERSDORF, R.G., CLUFF, L.E., GODFREY, M.P., y LEVEY, A.H.: Long-term tetracycline treatment of chronic bronchitis. *J.A.M.A.* **179**: 833, 1962.
- [39] CRAWFORD, S.E., y JONES, C.K.: Fatal liver necrosis and diphenylhydantoin sensitivity. *Pediatrics* **30**: 595, 1962.
- [40] ENGBRING, N.H., ARKINS, J.A., y LENNON, E.J.: Insulin allergy and insulin resistance. Report of a case. *J. Allergy* **33**: 62, 1962.
- [41] ARKINS, J.A., ENGBRING, N.H., y LENNON, E.J.: The incidence of skin reactivity to insulin in diabetic patients. *J. Allergy* **33**: 69, 1962.
- [42] BUCK, H.W., y MITCHELL, J.C.: Dermatitis medicamentosa caused by diethyl bromocetyl carbamide. *Canad. M.A.J.* **88**: 1116, 1963.
- [43] TUFT, L., y SHEFFER, A.L.: Allergic stomatitis from medicated throat lozenge. Report of a case. *J. Allergy* **33**: 301, 1962.
- [44] LADD, A.T.: Procainamide - induced lupus erythematosus. *New Eng. J. Med.* **267**: 1357, 1962.
- [45] THIRKETTLE, J.S., GOUGH, K.R., y READ, A.E.: Agranulocytosis associated with sulphasalazine ("Salazophyrin") therapy. *Lancet* **1**: 1395, 1963.
- [46] KHORSANDIAN, R., BREMER, E.M., y NODINE, J.H.: Anaphylactic reaction caused by treatment with nitrofurantoin. *J.A.M.A.* **184**: 500, 1963.
- [47] CAHILL, K.M.: Chloramphenicol hypersensitivity. *Lancet* **2**: 277, 1962.
- [48] NACHMAN, R., JAVID, J., y KRAUSS, S.: Streptomycin - induced



- hemolytic anemia. *Arch. Int. Med.* **110**: 187, 1962.
- [49] WALZER, R.A., y EINBINDER, J.: Immunoleukopenia as an aspect of hypersensitivity to propylthiouracil. *J.A.M.A.* **184**: 743, 1963.
- [50] FELDMAN, R.G., LEVY, L.L., y GLASER, G.H.: "Neurallergic" reaction to intravenous urography. *New Eng. J. Med.* **266**: 636, 1962.
- [51] HONEYCUTT, W.M., y CURTIS, A.C.: Fixed drug eruption to carisoprodol and cross reaction with meprobamate. *J.A.M.A.* **180**: 691, 1962.
- [52] KIRKLER, D.M.: Allergy to lignocaine. *Lancet* **1**: 159, 1962.
- [53] BAKER, S.B., de C., y WILLIAMS, R.T.: Acute interstitial nephritis due to drug sensitivity. *Brit. Med. J.* **1**: 1655, 1963.
- [54] PEARCE, J.M.S.: Nephropathy and phenindione sensitivity. *Lancet* **1**: 1158, 1963.
- [55] HEINE, B.E.: Phenindione jaundice. *Lancet* **1**: 489, 1962.
- [56] HITSELBERGER, J., y FOSNAUGH, R.: Photosensitivity due to chlorpropaide. *J.A.M.A.* **180**: 62, 1962.
- [57] MONTEGRIFFO, V.M.: Hyperpyrexia during treatment with methyl-dopa. *Brit. Med. J.* **2**: 35, 1963.
- [58] SHERLINE, D.M., y BLACKWELL, W.J.: Anaphylactic reaction to chymotrypsin. *J.A.M.A.* **181**: 1079, 1962.
- [59] NEUTZE, J.M., y BEAN, A.R.: Reaction to "Varidase". *Brit. Med. J.* **5328**: 452, 1963.
- [60] GILBERT, E.F., DaSILVA, A.Q., y QUEEN, D.M.: Intrahepatic cholestasis with fatal termination following norchandrolone therapy. *J.A.M.A.* **185**: 538, 1963.
- [61] TORNETTA, F.J., y TAMAKI, H.T.: Halothane jaundice and hepatotoxicity. *J.A.M.A.* **184**: 658, 1963.
- [62] PATON, W.D.M.: Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol. Rev.* **9**: 269, 1957.



## Capítulo XIV

### REACCIONES FOTOINDUCIDAS

#### I. GENERALIDADES

Hasta 1930, el problema de las farmacodermatosis fotoinducidas, estuvo restringido a un pequeño número de sustancias químicas de poco o ningún uso terapéutico. Con el advenimiento de las sulfonamidas, ha adquirido apreciable importancia.

Es bien conocido el efecto fotoquímico de la luz en la transformación de las provitaminas A y D (carotenos y ergosterol, respectivamente), en las correspondientes vitaminas. En igual forma la luz puede inducir reacciones químicas que pueden determinar efectos tóxicos o sensibilización alérgica.

El valor energético, la capacidad fotoquímica y el poder penetrante de la luz es inversamente proporcional a la longitud de la onda. En cuanto al espectro de luz visible, es máximo para la luz violeta y mínimo para la luz roja. Los rayos ultravioletas son aún más potentes que los violetas de la luz visible. El espectro de la luz visible va desde  $2.950 \text{ \AA}^\circ$  a  $23.000 \text{ \AA}^\circ$ . La absorción de la luz de  $2.950 \text{ \AA}^\circ$  a través de la epidermis, es casi completa [1-3]. Para longitudes de onda de aproximadamente  $4.000 \text{ \AA}^\circ$  (azul) puede bajar a un 50% y, así sucesivamente, para las longitudes mayores.



Por otra parte, mientras los rayos de menor longitud son capaces de penetrar hasta las capas celulares de la dermis, los de mayor longitud, sucesivamente, van quedando retenidas en las capas más superficiales de la epidermis. Según las investigaciones de Coblenz y Stair [4], Blum y Terus [5] y otros [6], el eritema de la quemadura solar se debería a la producción de sustancias vasodilatadoras por acción de las ondas de pequeña longitud, es decir las comprendidas entre 2.950 y 3.250 Å°. Estas sustancias vasodilatadoras se producirían a nivel de la epidermis y lentamente difundirían hacia la dermis, en donde producen la vasodilatación. El eritema, por consiguiente, es una reacción de tipo tardío, pues aparece entre 2 a 6 horas después de la exposición a la luz solar.

Aunque la luz solar ejerce efectos benéficos sobre el organismo, la excesiva exposición puede ser altamente perjudicial. El organismo posee varios mecanismos de adaptación y defensa contra los efectos nocivos de la luz. Uno de dichos mecanismos es el engrosamiento de la piel a expensas de la capa córnea, que detiene buena parte de la radiación. Otro, es el mecanismo melanínico. La melanina es una excelente absorbidora de luz solar, particularmente de las ondas de poca longitud. En los casos de exposición al sol, suceden por lo menos 3 fenómenos: a) la melanina preexistente se oscurece y absorbe mejor la luz; b) hay aumento de la producción de melanina; y c) se produce la migración de la melanina hacia las capas superficiales de la piel. Los 3 fenómenos contribuyen activamente a detener la luz solar y a impedir los efectos deletéreos de ésta [7,8].

En el campo clínico es conocido que la luz solar y particularmente la radiación ultravioleta puede ejercer efecto beneficioso en algunas dermatosis [9], como: psoriasis, acné vulgaris, pitiriasis rubra pilaris, pitiriasis rósea y la dermatitis atópica; en cambio, como lo han demostrado Blum [10]

y otros [11-13], otras dermatosis, ya sea por acción directa o indirecta de la luz, pueden empeorar. Entre éstas hay que mencionar a: las porfirias, tanto la cutánea tarda como la eritropoyética, la pelagra, el lupus eritematoso, la queratosis folicularis y aún el herpes simple.

## II. LAS REACCIONES FOTOINDUCIDAS: FARMACO-FOTODERMATOSIS

Bajo la denominación de fotodermatosis, se incluyen las enfermedades de la piel causadas, primariamente, por

---

### Tabla XLV

---

#### FOTODERMATOSIS

##### I. **Fototoxicidad** (por reacción fotoquímica):

- A. Reacción urticariana (inmediata)
- B. Eritema e hiperpigmentación residual (retardada)  
Reacción fototóxica en epidermis.
- C. Otras reacciones (hiperpigmentación de la piel, retinopatía pigmentaria, etc.)

##### II. **Fotosensibilización** (por mecanismo alérgico):

Antígenos formados en piel por reacción fotoquímica

- A. Por mediación de drogas fotosensibilizadoras:  
dermatitis eczematoidea
  - B. Sin mediación demostrable de drogas  
(generalmente eliminan ácido indol-acrílico)
    - 1. Tipo tardío:  
Fotoerupción crónica polimorfa (dermatitis solar polimorfa, etc.)
    - 2. Tipo inmediato: urticaria solar.
-



acción de la luz. En el caso de las farmacofotodermatosis, hay además, la intervención de alguna droga localizada en una o más capas de la piel.

Las fotodermatosis (Tabla XLV) pueden deberse a: fototoxicidad o fotosensibilización.

1) **Reacciones fototóxicas.**—Algunas fotodermatosis son de carácter puramente tóxico y pueden ser provocadas en cualquier individuo. Por acción de la luz, la droga, puede convertirse en un producto tóxico, o lo que parece más frecuente, la droga actúa como un "fotosensibilizador" o fotocatalizador, que acelera y potencializa los efectos nocivos de la luz, especialmente de la zona violeta y ultravioleta del espectro.

Cuando recién se descubrió el fenómeno, se encontró que para que se produjera era indispensable la presencia de oxígeno en las capas de la piel. Por oclusión de la arteria correspondiente podía prevenirse, experimentalmente, la fotodermatosis. Se habló entonces [13] de "reacciones foto-dinámicas". Posteriormente se ha encontrado que las nuevas drogas como las sulfamidas, los derivados fenotiazínicos, etc., son capaces de producir fotodermatosis sin la mediación del oxígeno, por lo que, en la actualidad, se prefiere la denominación de **reacciones fototóxicas** a todas las ocasionadas por acción directa de la luz, con o sin intervención del oxígeno sanguíneo. En la Tabla XLVI, basada especialmente en los datos de McGrac y colaboradores [9], se enumeran las sustancias que más frecuentemente producen fototoxicidad.

La reacción fototóxica depende, entre otros factores, de la localización y concentración de la droga a nivel de las diferentes capas de la piel. Si la droga sólo alcanza a localizarse en la dermis y es fotosensible a longitudes de onda que no alcanzan a penetrar hasta la dermis, no se



produce la reacción fototóxica; en cambio si es sensible a la luz violeta o ultravioleta, se produce la reacción. Si la respuesta fototóxica se produce a nivel de la dermis, la manifestación patológica es de carácter inmediato y de tipo urticariano. En cambio, si tiene lugar a nivel de las capas de la epidermis, es de carácter tardío y de tipo eritematoso, con hiperpigmentación residual. Si la droga fotoactiva se difunde tanto por la dermis como por la epidermis, la reacción será tanto inmediata como tardía.

La ingestión de algunos alimentos puede, asimismo, provocar fotodermatosis, especialmente de tipo tardío, volviendo a los pacientes muy susceptibles a la quemadura solar. La mayoría de estos alimentos contienen sustancias químicas del tipo de los psoralenes.

Igualmente ciertos aceites esenciales y perfumes utilizados en productos cosméticos o medicamentos de aplicación externa si parcialmente son absorbidos a través de la epidermis, pueden actuar fotodinámicamente y producir reacciones de tipo tardío.

#### **Otras reacciones fototóxicas de los fenotiazínicos.—**

Greiner y Berry [14] han descrito un nuevo tipo de alteración producido por la **clorpromazina** (Largactil) y que habría que catalogar dentro de las reacciones fotoinducidas. Se trata de una intensa hiperpigmentación de aspecto violáceo, de las zonas de piel expuestas a la luz, en pacientes que han sido sometidos a tratamientos muy prolongados (de varios años de duración) y con altas dosis (500 a 1.500 mg/día) de clorpromazina. La hiperpigmentación cutánea se acompaña, además de retinopatías pigmentarias y opacidad del cristalino y la córnea. Es posible que entre los factores determinantes de estas reacciones patológicas se encuentren algunos de carácter endocrino, pues dichas alte-



raciones se han observado hasta hoy sólo en mujeres menopáusicas.

El pigmento, según parece, al examen microscópico, es melanina mismo, pero con la particularidad de haberse acumulado, no como normalmente sucede, en la capa basal de la epidermis, sino en las capas superficiales de la dermis. Las alteraciones oculares se deben a la presencia de gránulos blanco-amarillentos y se producen sólo en quienes hay la hiperpigmentación de la piel.

## 2) **Reacciones fotoalérgicas** (fotosensibilización alérgica).

A nivel de la piel y por acción de la luz pueden producirse sustancias que actúan como antígeno. En algunos casos hay la evidente intervención de una droga, mientras en otros, al parecer, la reacción fotoalérgica puede producirse sin la mediación de drogas.

El papel que puede jugar la droga en las fotoalergias no es único. En algunos casos, como en el de la sulfanilamida, la droga, por una reacción fotoquímica, puede transformarse en una sustancia que actúa como un potente alérgeno. En otros casos, no es directamente la droga sino alguno de los productos metabólicos el que actúa como el fotosensibilizador. Otras ocasiones el producto de la foto-reacción es el que adquiere el carácter de hapteno y se liga fácilmente a las proteínas, actuando entonces como antígeno; en otros, sería el complejo proteico, ya previamente formado, el que se activaría por influencia de la luz.

Cualquiera que sea el mecanismo de este primer proceso, el resultado final, es el de la sensibilización alérgica, con la consiguiente producción de anticuerpos.

Sólo la fase alergo-sensibilizante requiere de la presencia de la luz, en tanto que en la llamada fase desencadenante ya no se requiere de este agente físico y sí, en cambio, de la droga alérgena. En el llamado período de incubación

Tabla XLVI

AGENTES QUIMICOS QUE PRODUCEN  
FOTODERMATOSIS

## I. Fototoxicidad

## A. Por drogas

1. Requieren de la presencia de  $O_2$ :

Derivados del alquitrán  
Colorantes y derivados de la anilina  
Derivados porfirínicos (hematoporfirina)  
Acriflabina, rosa de bengala, eosina.

2. No requieren de  $O_2$ :

Sulfanilamida  
Derivados fenotiazínicos  
Demetilclortetraciclina  
Furocumarinas (psoralenes)  
Amidina y amoidina.

## B. Por plantas (fitofototoxicidad)

Perejil, apio, zanahoria, higo, lima, bergamota  
(casi todos contienen furocumarinas).

## II. Fotosensibilización alérgica

## Drogas o sus derivados catabólicos:

Sulfamidados: hipoglicemiantes derivados de la sulfonilurea y diuréticos tiazídicos  
Fenotiazínicos  
Monoglicerol-p-aminobenzoato  
Digaloil trioleato  
Acido p-aminosalicílico  
Griseofulvin.



o de latencia, no se produce ninguna reacción patológica ni por nuevas exposiciones a la luz ni por nuevas administraciones de la droga.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la fotoalergia corresponden a una dermatitis eczematoidea.

A diferencia de lo que sucede en la reacción fototóxica, en la reacción fotoalérgica, la dermatopatía puede producirse no precisamente en la zona de irradiación solar, sino en cualquier otro sitio del organismo. Por otra parte, mientras la reacción fototóxica se produce en cualquier individuo a condición de que haya la apropiada irradiación y la presencia de la droga fotosensibilizante, en el caso de la reacción fotoalérgica, se produce sólo en pacientes con tendencia o predisposición alérgica. En la Tabla XLVI se enumeran las drogas que más frecuentemente producen fotoalergia [15-21].

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] BACHEM, A., y REED, C.I.: The penetration of light through human skin. *Am. J. Physiol.* **97**: 86, 1931.
- [2] LUCAS, N.S.: The permeability of human epidermis to ultra-violet irradiation. *Biochem. J.* **25**: 57, 1931.
- [3] PEARSON, A.R., y GAIR, C.J.D.: Penetration of radiation into animal tissues. *Brit. J. Physiol. Med.* **6**: 27, 1931.
- [4] COBLENTZ, W.W., y STAIR, R.: Data on the spectral erythemic reaction of the untanned human skin to ultraviolet radiation. *U.S. Bur. Stand. J. Research.* **12**: 13, 1934.
- [5] BLUM, H.F., y TERUS, W.S.: The erythema threshold for sunburn. *Am. J. Physiol.* **146**: 107, 1946.
- [6] LORINCZ, A.L.: Physiological and pathological changes in skin from sunburn and suntan. *J.A.M.A.* **173**: 1227, 1960.
- [7] FITZPATRICK, T.B., y SZABO, G.: The melanocyte: cytology and cytochemistry. *J. Invest. Dermat.* **32**: 197, 1959.
- [8] SZABO, G.: The number of melanocytes in human epidermis. *Brit. M.J.* **1**: 1016, 1954.



- [9] McGRAE, J.D., Jr., KIERLAND, R.R., y PERRY, H.O.: Sunlight and the skin. *Proceed. Staff Meet. Mayo Clin.* **37**: 299, 1962.
- [10] BLUM, H.F.: *Photodynamic action and diseases caused by light*, Reinhold, New York, 1941.
- [11] CAHN, M.M., LEVY, E.J., SHAFFER, B., y BEERMAN, H.: Lupus erythematosus and polymorphous light eruptions: an experimental study on their possible relationship. *J. Invest. Dermat.* **21**: 375, 1953.
- [12] GOLDSMITH, W.W.: Photosensitization, Transactions and the 33d Annual Report of the St. John's Hospital Dermatological Society, 1955, p. 11.
- [13] FOWLKS, W.L.: The mechanism of the photodynamic effect. *J. Invest. Dermat.* **32**: 233, 1959.
- [14] GREINER, A.C., y BERRY, K.: Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy. *Canad. M.A.J.* **90**: 663, 1964.
- [15] EPSTEIN, S.: Photoallergy and primary photosensitivity to sulfanilamide. *J. Invest. Dermat.* **2**: 43, 1939.
- [16] KESTEN, B., y SLATKIN, M.: Disease related to light sensitivity. *A.M.A. Arch. Dermat.* **67**: 284, 1953.
- [17] DANIELS, F.: Photokinetics. *J. Invest. Dermat.* **32**: 135, 1959.
- [18] BLUM, H.F., WATROUS, W.G., y WEST, R.J.: On the mechanism of photosensitization in man. *Am. J. Physiol.* **113**: 350, 1935.
- [19] BLUM, H.F.: BLUM, H.F.: Studies of photosensitivity due to sulfanilamide. *J. Invest. Dermat.* **4**: 159, 1941.
- [20] SCHWARZ, K., y SPECK, M.: Experimentelle untersuchungen zur Frage der Photoallergie der Sulfonamide *Dermatologica* **114**: 232, 1957.
- [21] LANGHOFF, H., y SPROSSIG, M.: Zur Pathogenese und Therapie des Lichtkzems. *Arch. Dermat. u. Syph.* **197**: 303, 1954.



## Capítulo XV

### REACCIONES TERATOGENICAS Y EMBRIOTOXICAS

La teratogenicidad y toxicidad embriotrópica de muchas drogas ha sido un problema bastante descuidado tanto por la Farmacología como por la terapéutica. Mientras la toxicidad selectiva de las drogas sobre el niño y el recién nacido ha merecido apreciable atención

y el pediatra ha sido apropiadamente instruido en la posología particular que debe ejercitarse en el recién nacido o el infante, el peligro de efectos teratogénicos o embriotóxicos de ciertas drogas sólo recientemente ha atraído la atención de los médicos e investigadores. Prácticamente pueden considerarse los desastrosos resultados terapéuticos de la **ptalidomida**, como el punto de partida de los actuales estudios. Con enorme interés, en muchos centros de investigación, se están sometiendo a prueba muchísimas drogas a fin de descubrir posibles efectos teratogénicos.

#### I. TERATOGENICIDAD

Muchas drogas o sus metabolitos pueden alterar o interferir el proceso embriogénico normal y convertir en un monstruo al ser que está en formación.

Es muy poco aún lo que sabemos con relación a la especie humana. Por hoy, la norma general debería ser evitar,



hasta donde sea posible, el empleo sistemático de drogas a lo largo del embarazo, exceptuándose vitaminas y minerales, pero sólo en las cantidades indispensables para suplir el aumento fisiológico del requerimiento de estos suplementos dietéticos. En cuanto a efectos teratogénicos de las drogas en los animales de laboratorio, en muy pocos años, se han acumulado bastantes experiencias y conocimientos. Cahen [1] ha efectuado, recientemente, un trabajo de revisión, que abarca 262 referencias bibliográficas, la mayoría de las cuales corresponden a publicaciones de 1955 en adelante.

#### A. Teratogenicidad en la especie humana

Aunque el conocimiento es fragmentario se sabe ya que algunas drogas pueden ocasionar monstruosidades en la especie humana (Tabla XLVII). En la mayoría de los casos el efecto teratogénico se ha establecido **a posteriori**, es decir correlacionando el nacimiento de un niño portador de una monstruosidad, con la administración de una determinada droga, en cierto momento del embarazo.

1) La **ptalidomida**.—El caso mejor conocido de farmacoteratogenicidad, en la especie humana, es el de la **ptalidomida** (Contergán). Esta droga se incorporó al arsenal terapéutico con las indicaciones de sedante y antiemética, de baja toxicidad, por lo cual las principales indicaciones eran el vómito y los malestares del embarazo.

En 1960, en el Congreso Alemán de Pediatría, Kosenow y Pfeifer, presentaron, como una novedad, la documentación fotográfica de dos casos de monstruosidades, caracterizados por la falta de desarrollo de las extremidades superiores. En los meses siguientes numerosos niños, especialmente en la Alemania Occidental, nacieron con anomalías semejantes, habiéndose considerado que se trataba de un nuevo síndrome, al cual se le denominó síndrome de Wiedemann [2,3] o **focomelia** (de **phokos** = foca y **melos** = extremidad), es



---

**Tabla XLVII**

---

**DROGAS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE PRODUCEN EFECTOS TERATOGENICOS EN LA ESPECIE HUMANA****1. Sedantes-antieméticos**

PTALIDOMIDA (Contergán)

**2. Drogas antileucémicas**

MOSTAZAS NITROGENADAS

AMINOPTERINA y otros antagonistas del ácido fólico.

**3. Hormonas sexuales**

ANDROGENOS (fetos femeninos)

ESTROGENOS (fetos masculinos)

PROGESTERONICOS (altas dosis)

**4. Corticoides y ACTH**

CORTISONA

HIDROCORTISONA

ACTH

**5. Drogas antiolesterémicas**

TRIPARANOL (MER-29)

**6. Drogas sospechosas, cuyo efecto teratogénico requiere confirmación:**

MECLIZINA (Bonamina)

FENMETRAZINA (Preludín)

\* \* \*

ISOTOPOS RADIOACTIVOS (radiaciones ionizantes)

RAYOS X PENETRANTES

\* \* \*

VIRUS (Rubiola, influenza?)



decir una monstruosidad caracterizada por brazos parecidos a los de las extremidades anteriores de las focas (Fig. 22). Mucho se especuló acerca del origen de esta monstruosidad, y se pensó en la posibilidad de efectos de las radiaciones, acción de hormonas, detergentes o sustancias anticoncepcionales. Finalmente, Lenz [4], en noviembre de 1961, llegó a la conclusión de que probablemente era la **ptalidomida** la causante de estas alteraciones. Las investigaciones posteriores tanto de Lenz [6], como de McBride [5] y otros autores [7-10] demostraron, sin lugar ya a dudas, que era la **ptalidomida** la que provocaba este síndrome y muchas otras alteraciones embriogénicas.

Fig. 23.—Niña focomélica.—

Hipogenesia de las cuatro extremidades, de las cuales, las superiores tienen aspecto de "extremidades o aletas de foca". Las inferiores son también hipogénicas pero en grado menor que las superiores, además son deformes. Existen, además, otras anomalías, inclusive, viscerales. Estas alteraciones han sido provocadas por la **ptalidomida**. (Tomado de Gimirato y Ceppellini [10]).





Aunque el síndrome inicialmente observado fue el de la focomelia, entre los varios miles de niños que nacieron con anomalías, se observó, posteriormente, toda una gran variedad de monstruosidades, en su mayoría, con alteraciones de las extremidades superiores, que iban desde la **amelia**, pasando por la **micromelia**, la **hipomelia**, hasta la **focomelia**, todas las cuales constituyen variedades de la **dismelia** (Figs. 23 y 25). Al propio tiempo, pueden existir otras anomalías como: en general, hipogenesia de los huesos largos, sindactilia, polidactilia. También se produce microftalmía, anomalías del corazón, atresia duodenal, ano imperforado, ausencia de conductos biliares y otras alteraciones.



Fig. 24.—Niño amélico.—

Falta total de las extremidades superiores y en cuanto a las inferiores, están representadas sólo por pequeños apéndices carnosos. Existen también otras anomalías tanto óseas como viscerales y, en general, del desarrollo. Dismelia producida por la **ptalidomida**. (Tomado de Gómirato y Ceppellini [10]).



Lenz y Knapp [11] y otros autores [10,12-15], han tratado de correlacionar la dosis de la droga administrada, la duración del tratamiento y el momento, dentro del período del embarazo, con las diferentes alteraciones teratogénicas observadas. Lenz y Knapp [11] encuentran que el período crítico para provocar las alteraciones teratogénicas, está entre el 26 al 40º día a partir de la fecundación. Dentro de este período, seguramente también influye la dosis y fre-

Fig. 25.—Niño amélico y con otras graves malformaciones.—Radiografía que demuestra la amelia total, es decir, la falta completa de brazos y piernas. Además existieron muchas otras graves anomalías de todo el sistema esquelético. El niño murió a poco de nacer y en la necropsia se encontraron profundas malformaciones del corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, sistema genito-urinario y de casi todos los diferentes órganos, a tal punto que el niño no pudo subsistir. (Tomado de Ling, Dolman y Boyd [12]).





cuencia de administración de la droga, para que las alteraciones sean más pronunciadas y graves o no. Es interesante anotar que no todas las madres que han recibido **ptalidomida** durante esta época del embarazo, han dado a luz niños dismólicos, lo que hace pensar en que pueden existir otros factores, que pueden ser de carácter genético o relacionados con intercambio madre-feto, a través de la placenta u otros factores aún no establecidos.

Todavía no se conoce con precisión el mecanismo bioquímico de acción de la **ptalidomida**, relacionado con la producción de monstruosidades. Los estudios de Bassil y colaboradores [16], efectuados con **ptalidomida** marcada con carbono-14, demuestran que esta sustancia se metaboliza fácilmente, dando derivados del ácido glutámico por una parte y de la glutamina, por otra. Al parecer, la **ptalidomida** no provoca por sí misma los efectos teratogénicos, sino a través de estos productos metabólicos, los cuales según Faigle y colaboradores [17], serían capaces de interferir las acciones fisiológicas del ácido glutámico y la glutamina. Mitisi y colaboradores [18] han encontrado que otros antimetabolitos como derivados ptaloílicos del ácido aspártico y del ácido 3-aminoglutarico, son capaces también de provocar malformaciones congénitas.

Algunos de los derivados metabólicos de la **ptalidomida** son estructuralmente parecidos al ácido fólico, por lo cual Kemper [19] y otros autores [20,21] consideran que el mecanismo de acción podría ser de antagonismo con el ácido fólico.

2) **Drogas antileucémicas.**—Las drogas antileucémicas [22-30], como las mostazas nitrogenadas y los antagonistas del ácido fólico interfieren, en general, los procesos citogenéticos y en particular, ciertos procesos embriogénicos como la soldadura y osificación del paladar. La administra-



ción de estas drogas durante el embarazo puede alterar profundamente la embriogénesis y producir una variedad de malformaciones congénitas como: hidrocefalia, labio leporino, lesiones destructivas de la médula ósea y el bazo. Las alteraciones son tan graves y profundas que el feto generalmente muere entre 5 a 30 días de iniciado el tratamiento, si la droga se ha administrado dentro de los 3 primeros meses del embarazo. Debe, por consiguiente, considerarse el embarazo como una contraindicación formal, al empleo de sustancias antileucémicas.

Algo semejante sucede con el empleo de **isótopos radioactivos**, inclusive el  $I_{131}$  y las radiaciones penetrantes.

3) **Hormonas sexuales.**—Las hormonas sexuales [31-34] en dosis altas, en particular los andrógenos en caso de que el feto sea de sexo femenino o los estrógenos en caso de feto masculino, así como también dosis altas de drogas progestéricas alteran el desarrollo embriológico aunque no llegan a producir verdaderas monstruosidades desde el punto de vista de la anatomía macroscópica, pero sí desde el punto de vista fisiológico, con masculinización del feto femenino o feminización del masculino.

4) **Glucocorticoides y ACTH.**—Se ha observado que la administración de corticoides o ACTH a madres embarazadas [35,36] produce alteraciones de la osificación, en general, con persistencia de la fisura palatina.

5) **Triparanol.**—Esta droga introducida en el campo terapéutico como antiolesterémica, bloquea el proceso de síntesis endógena del colesterol, en el último paso químico, es decir, de desmosterol a colesterol. Se produce una disminución patológica del colesterol contenido en la capa





Fig. 26.—**Malformaciones producidas por el triparanol.**—Fetos de ratas con malformaciones producidas por la administración de **triparanol** a sus madres, del 7º al 15º día de la gestación.—Arriba, vista posterior, que demuestra malformaciones craneanas. Abajo, vista anterior, que demuestra malformaciones nasales y una celosomía. (Tomado de Roux y Dupuis [37]).



mielínica de los nervios con posteriores trastornos nerviosos, disminuye el colesterol de las células cutáneas, tomando la piel el aspecto de cutis envejecido, se produce caída del pelo, el vello y otras alteraciones. La administración de esta droga a las madres embarazadas ha producido graves trastornos en el desarrollo del feto, tanto de carácter nervioso como cutáneo. El efecto teratogénico se ha confirmado en animales de laboratorio [37] (Fig. 26).

6) **Otras drogas.**—Hay informes contradictorios sobre posibles efectos teratogénicos en la especie humana, de la **meclizina** (Bonamina) [38] y la **fenmetrazina** (Preludín). Lenz [39], Moss [40] y otros autores [41], han relacionado a la administración de **fenmetrazina** a la madre, las anomalías de las extremidades superiores o del diafragma y herniación abdominal de varios niños. Asimismo Watson [42] considera a la **meclizina** como responsable de malformaciones como espina bífida y meningocele observadas en varios niños.

Mientras no se demuestre fehacientemente lo contrario, sería aconsejable no administrar estas drogas durante el embarazo.

#### B. Teratogenicidad en animales de laboratorio

Numerosas drogas, como puede verse en la Tabla XLVIII, basada en los datos de Cahen [1], Peck [43] y muchos otros autores [44-55], pueden provocar malformaciones congénitas en diferentes especies de animales de laboratorio. Con toda probabilidad, conforme se siga investigando sistemáticamente este efecto para otras drogas, tanto las que actualmente están en uso terapéutico, como las que en el futuro se sintetizen, irá incrementándose la lista de drogas teratogénicas en animales.



---

**Tabla XLVIII**

---

**DROGAS QUE PRODUCEN EFECTOS TERATOGENICOS  
EN ANIMALES DE LABORATORIO****1. Drogas de uso terapéutico**

a) Todas las que producen efectos teratogénicos en el hombre;

b) **Drogas antileucémicas:**

DROGAS ALKILANTES:

CLORAMBUCIL (Leukerán)

BUSULFAN (Mibrán)

TIO-TEPA

DROGAS ANTIMETABOLITICAS:

ANTAGONISTAS DEL ACIDO FOLICO

MERCAPTOPURINA (Purinetol)

6-CLOROPURINA

METOTREXATE

ANTAGONISTAS DE LA NIACINA

6-AMINONICOTINAMIDA

DROGAS CITOSTATICAS

ACTINOMICINA-D

c) **Quimioterápicos:**

SULFANILAMIDA

SULFADIAZINA

SULFAMERAZINA

d) **Antibióticos:**

PENICILINA con ESTREPTOMICINA

TETRACICLINA

CLORTETRACICLINA

CICLOSERINA

ACTINOMICINA-D

e) **Hormonas:**

CORTISONA

HIDROCORTISONA

TIROXINA

ETINILTESTOSTERONA

ESTRADIOL

f) **Agentes antidiabéticos:**

DERIVADOS SULFONAMIDICOS  
CARBUTAMIDA  
TOLBUTAMIDA (Orinase)  
CLORPROPAMIDA (Diabinese)  
FENFORMINA (DBI)  
INSULINA

g) **Tranquilizantes:**

FENOTIAZINICOS:  
CLORPROMAZINA (Largactil)  
PROCLOPERAZINA (Compazine)  
LEVOPROMAZIN (Sinogán)  
PERFENAZINA (Trilafón)

RESERPINICOS:  
RESERPINA (Serpasol)  
DESERPIDINA (Harmonil)

h) **Antihistamínicos:**

DIFENIDRAMINA (Benadryl)  
PIRATIAZINA (Pirrolazote)

i) **Drogas anticinetósicas:**

CICLIZINA (Merazina)  
MECLIZINA (Bonamina)

j) **Drogas antidepresivas:**

IMIPRAMINA (Tofranil)

k) **Drogas anorexiantes:**

FENMETRAZINA (Preludin)

l) **Drogas antirreumáticas:**

DERIVADOS SALICILICOS

FENILBUTAZONA

II) **Otras drogas:**

ERGOTOXINA  
COLCHICINA  
PILOCARPINA  
CAFEINA  
NICOTINA



GLUTETIMIDE  
FLUORURO DE SODIO

2. **Drogas que no se usan terapéuticamente:**

COLORANTES:

AZUL DE EVANS  
AZUL TRIPAN  
AZUL NIAGARA

3. **Factores nutritivos:**

a) **Deficiencia:**

ACIDO FOLICO  
RIBOFLAVINA  
ACIDO PANTOTENICO

OXIGENO

b) **Exceso:**

VITAMINA A  
ANHIDRIDO CARBONICO

4. **Agentes físicos:**

RADIACIONES: ISOTOPOS, RAYOS X, Etc.  
ONDAS ULTRASONICAS.

1) **Estructura química y mecanismo del efecto teratogénico.**—Como afirma Cahen [1] y, puede deducirse fácilmente al examinar la Tabla XLVIII, no existe una relación directa entre una determinada estructura química y el efecto teratogénico. Por el contrario, drogas de muy variadas estructuras químicas pueden provocar dicho efecto. Esto hace pensar que el mecanismo de acción teratogénico, no es uno solo. El período de órgano-génesis, es muy crítico para la acción de muchas drogas, las cuales pueden provocar muy diversas alteraciones. Por ejemplo, las tetraciclinas y la penicilina pueden inducir malformaciones de las extremidades [56], en tanto que la actinomicina produce sólo

disgenesia visceral y nerviosa, sin ninguna deformidad de las extremidades [57].

Las diferentes drogas antimetabólicas, ya sean antime-tabolitos del ácido fólico, de la niacina u otros aminoácidos, probablemente actuarán antagonizando la acción fisiológica de esta sustancia. Otras sustancias, como parece que sucede con el **azul tripán**, son capaces de provocar alteraciones en el metabolismo proteico del embrión y como consecuencia, deformaciones anatómicas.

Otras sustancias probablemente alteran la actividad mitótica de determinados grupos celulares, provocando hipogenesia o agenesia de determinados órganos o sectores del organismo. El exceso o la deficiencia de vitaminas, modifica profundamente el metabolismo normal, distorsionándolo y provocando alteraciones teratogénicas.

2) **Polimorfismo de las alteraciones.**—Las alteraciones teratogénicas ocasionadas por drogas, en general son polimorfas [58]. Las 3 capas embrionarias de la gástrula son susceptibles a la acción nociva de diferentes drogas, de acuerdo a su dosis. En la mayoría de los casos hay alteraciones del sistema nervioso central como hidrocefalia y espina bífida y aún, en casos extremos hasta la anencefalia. Las diferentes drogas afectan también, casi siempre el desarrollo del esqueleto, produciéndose anomalías especialmente de las extremidades anteriores. Menos frecuentemente se producen alteraciones viscerales o de los órganos de los sentidos.

Un pequeño número de drogas producen, más selectivamente, ciertos tipos de alteraciones por ejemplo, **cortisona** [59], provoca esencialmente malformaciones de la cara, la deficiencia de la **vitamina A**, también alteraciones de la cara y del sistema nervioso central y la **ptalidomida**, alteraciones del esqueleto.



3) **Selectividad de especie.**—Muchas drogas provocan alteraciones semejantes en diferentes especies animales, mientras otras producen efectos más selectivos [60]. Por ejemplo, la **cortisona** impide la soldadura del paladar en el ratón y el conejo, pero no en la rata. En algunos casos, se observa inclusive selectividad de cepa o raza, como sucede con la deficiencia de riboflavina en ratones. En algunas razas de ratones la deficiencia de **riboflavina** produce la falta de soldadura del paladar y pocas alteraciones de las extremidades; en cambio en otras razas produce lo contrario.

En general las ratas son resistentes a los efectos teratogénicos de la **ptalidomida** y los **corticoides**, en cambio el ratón y el conejo son animales bastante susceptibles al efecto de estas drogas y de otras sustancias teratogénicas.

4) **Período crítico.**—Las alteraciones teratogénicas no se producen en cualquier momento del desarrollo del embrión, por el contrario existen períodos muy críticos de acuerdo a la droga y a la especie. Por ejemplo la **meclizina** (Bonamina) según las experiencias de King [61], provoca alteraciones teratogénicas en las ratas, cuando se administra del 12 al 15º día de la gestación. La **ptalidomida** provoca alteraciones óseas, en el ratón, cuando se administra entre el 6º y 8º día o en los conejos, cuando se les administra del 8º al 16º día. La **6-cloropurina**, produce alteraciones teratogénicas en las ratas, cuando se administra entre el 4º y 12º día, las mostazas nitrogenadas, también en la rata cuando se administra entre el 13º y 16º día.

5) **Dosis y duración del tratamiento.**—En la mayoría de los casos, los efectos teratogénicos se observan cuando se han administrado a los animales dosis sumamente altas, que generalmente no guardan relación con las dosis que se utilizan en la especie humana y que por consiguiente no



puede servir como pauta para aplicar a la especie humana el encuentro experimental en animales. Asimismo, por regla general, se requiere que el tratamiento sea de varios días de duración, sólo en pocos casos es posible provocar el efecto teratogénico con una sola dosis. Hay, desde luego, diferencias de especie y de relaciones cuantitativas de dosis. Por ejemplo, la **cortisona** [60] impide la soldadura del paladar en el ratón con una dosis que es 400 veces superior a la dosis terapéutica en el hombre; en cambio en el conejo se puede provocar el mismo defecto de desarrollo con una dosis que es sólo 20 veces superior a la terapéutica en el hombre. Asimismo, con la **tetraciclina**, en la rata, con dosis semejantes a las utilizadas en la especie humana pueden ya provocarse efectos teratogénicos.

El polimorfismo, la intensidad del efecto teratogénico y el tipo de alteración, dependen entre otros factores, de la dosis y la duración del tratamiento. Mientras más alta es la dosis, los efectos teratogénicos son mayores y aún puede el feto volverse no viable, siendo más tarde reabsorbido. Con ciertas dosis se produce el aborto, con otras la malformación congénita y con otras la reabsorción del feto muerto.

## II. TOXICIDAD EMBRIOTROPICA

La placenta no es una barrera infranqueable para la mayoría de drogas. Como ha sido analizado por Friend [62], normalmente, pasan a través de la placenta muchos metabolitos de 100 a 500 de peso molecular. Se considera que la mayoría de drogas de un peso molecular de hasta 1.000, pueden atravesar sin dificultad la placenta.

Algunas drogas, administradas a las madres en dosis terapéuticas y aunque en ellas no provoquen ningún efecto tóxico, pueden actuar como tóxicos selectivos en sus respectivos fetos.



En una investigación efectuada por Masland [63], sobre 1.377 embarazadas, tomadas al azar, se encontró que la mayoría tomaba medicamentos, a más de suplementos nutritivos. Las drogas más utilizadas eran: **aspirina, anti-histamínicos, tranquilizantes, antieméticos y laxantes**. Varias de estas drogas pueden ser inofensivas para la madre pero no para el feto.

#### A. Mecanismos de la toxicidad embriotrópica

La toxicidad selectiva de ciertas drogas para el embrión obedece a varias causas y se produce por más de un mecanismo bioquímico.

El ritmo biológico del feto, su actividad metabólica y citogenética, en general, lo que se ha denominado "tiempo biológico" [64], difiere considerablemente del de la madre. Cualquier droga que estimula o inhibe la actividad mitótica o la diferenciación celular, si logra franquear la placenta, se comportará como "selectiva" sobre el feto y mientras en la madre podrá provocar sólo leves cambios, en el feto puede ocasionar graves trastornos tóxicos.

Pero la actividad metabólica y biológica del feto no solamente que es más acelerada que la del adulto, no difiere sólo cuantitativamente, sino que es distinta, difiere cualitativamente.

Algunos de los sistemas enzimáticos no llegan a su completo desarrollo sino varias semanas después de iniciada la vida extrauterina. Entre estos sistemas están los considerados como "detoxificadores", como es el caso de los sistemas enzimáticos que intervienen en los procesos de glucorono-conjugación, sulfo-conjugación, etc. La conjugación de muchas drogas determina su disminución de actividad y sobre todo de toxicidad.



Por otra parte, mientras el adulto y, por consiguiente la madre, tiene un doble mecanismo para librarse del efecto de las drogas: la conjugación o en general, la metabolización de éstas y la eliminación renal, el feto tampoco cuenta con el segundo mecanismo y depende, para la eliminación, de la disminución de concentración de la droga en la sangre materna. Por tanto la eliminación, desde el feto, es más lenta y tardía.

El **cloranfenicol**, por ejemplo, en el adulto, se elimina hasta en un 90% en forma glucoronada y en un 10% en forma libre. El feto es incapaz de conjuguar con ácido glucurónico, en tan grande proporción y tampoco puede eliminar la droga rápidamente, por lo cual este antibiótico se comporta como un tóxico selectivo del feto y del recién nacido. Algo semejante sucede con la **morfina**, los **barbitúricos**, la **aminopirina**, la **clorpromazina**, etc.

#### B. Drogas que producen toxicidad embriotrópica

Muchas drogas se comportan como embriotóxicas selectivas. Baker [65] ha efectuado una amplia revisión del problema, del cual se han ocupado también Friend [62], Martoni [66] y otros autores [67,68]. En la Tabla L, parcialmente basada en MacKay y Lucey [69], se enumeran las drogas más importantes y se menciona el tipo de trastorno que ocasionan. Nos referiremos, brevemente, a algunas drogas.

1) **Cloranfenicol y síndrome gris.**—La administración de **cloranfenicol** a la madre embarazada, especialmente, en dosis altas en los días próximos al parto, puede provocar un grave estado tóxico en el feto, que ha sido denominado "síndrome gris". Se caracteriza por distensión abdominal, vómito, respiración irregular, color gris de la piel y, en los



casos más graves, colapso y muerte entre las 48 y 72 horas del nacimiento.

- 2) **Estreptomicina y otros antibióticos.** — Watson y Stow [70] y muchos otros autores [71,72] han encontrado que madres tuberculosas, sometidas a tratamiento con dosis altas de **estreptomicina** o **dihidroestreptomicina**, dieron a luz niños sordos. No todas las madres que reciben estos antibióticos durante el embarazo dan a luz hijos sordos, pero cuando hay sordera, lo más probable es que se debe a la acción tóxica de los antibióticos.

En cuanto a otros antibióticos, las **tetraciclinas** se depositan en los huesos, pueden interferir el desarrollo óseo y producir pigmentación dentaria. La **eritromicina** es capaz de provocar alteraciones hepáticas, en cambio, aunque todavía se requiere una confirmación más amplia, parece que no tienen propiedades embriotóxicas la **penicilina** y la **vancomicina**.

- 3) **Las sulfonamidas.**—Se conoce que muchas **sulfamidas** como la **sulfapiridina**, la **sulfacetamida**, la **sulfadiazina**, el **sulfatiazol**, la **sulfamerazina** y otras sulfas de acción prolongada como la **sulfametoxipiridazina** (Midicel), atraviesan fácilmente la placenta y alcanzan en el feto una concentración sanguínea igual a la de la madre.

En el caso de las sulfas de acción prolongada, en la sangre del niño puede identificarse la droga hasta 5 días después de su nacimiento. Se han descrito casos, aunque no frecuentes, de ictericia y aún muerte fetal, atribuible al efecto embriotóxico de las sulfas.

Asimismo, las sulfas de acción prolongada vuelven al feto más susceptible de kernícterus [34].

- 4) **La menadiona.**—La **menadiona** o **vitamina K** sintética o hidrosoluble, es capaz de provocar graves trastornos



---

**Tabla XLIX**

---

**DROGAS QUE PRODUCEN TOXICIDAD NEONATAL**

1. **Depresión intensa de los centros respiratorios**  
(cianosis y aún muerte)

**Analgésicos-narcóticos**

MORFINA  
MEPERIDINA  
METADONA

**Hipnóticos y sedantes****Barbitúricos:**

FENOBARBITAL  
BARBITAL  
AMOBARBITAL  
Etc.

HIDRATO DE CLORAL  
PARALDEHIDO  
TRIBROMOETANOL

**Tranquilizantes**

CLORPROMAZINA  
RESERPINA

**Anestésicos generales**

ETER  
OXIDO NITROSO

2. **Rinitis neonatal**  
RESERPINA

3. **Miastenia neonatal**  
CURARE  
DECAMETONIO

4. **Ileus neonatal**  
HEXAMETONIO

5. **Alteraciones electrolíticas**  
FLUIDOS ELECTROLITICOS (dosis excesivas)  
DIURETICOS  
CORTICOESTEROIDES
-



en el feto, desde la simple hiperbilirrubinemia hasta el kernícterus fatal. Además la prematuridad es más frecuente en madres bajo tratamiento con **vitamina K**. La dosis profiláctica, para evitar posibles hemorragias durante o después del parto, parece ser sólo una fracción de 1 mg. Dosis de más de 2 mg. deben considerarse como peligrosas y los casos de kernícterus han estado asociados con dosis de 10 a 30 mg. La **fitonadiona** o **vitamina K<sub>1</sub>** (natural) parece que no ocasiona kernícterus, pero puede producir hiperbilirrubinemia.

5) **Drogas adictivas.**—El empleo de drogas, como la **morfina** o la **meperidina** (Demerol) en madres adictas, durante el embarazo, tiene efectos delictóreos sobre el feto y probablemente determina que también en el feto se desarrolle la adicción. Los niños nacen con intensa miosis y luego desarrollan lo que parece ser el síndrome de abstinencia.

6) **La nicotina.**—Los trastornos provocados por la **nicotina**, merecen mención especial, en razón de que el hábito de fumar que hasta hace unos años se consideraba propio del hombre está aumentando entre las mujeres. Simpson y Linda [73], encontraron tras un detenido estudio, que la frecuencia de partos de prematuros entre mujeres que fuman es mayor que entre las que no fuman. Además el feto de las madres fumadoras, alcanza, a término, un peso inferior al de las no fumadoras.

7) **Los antihistamínicos.**—Sobre la base del hallazgo experimental de que la eliminación de histamina en la orina, aumenta durante los tres últimos meses del embarazo, Kameswaran y colaboradores [74] han formulado la hipótesis de que la histamina, durante el embarazo juega un papel fisiológico: el de estimular la vasodilatación de la placenta y con ello el intercambio madre-feto.

---

**Tabla L**

---

**DROGAS MAS TOXICAS PARA EL FETO QUE PARA LA MADRE**

(Experimental, en ratas)

**Antihistamínicos y tranquilizantes**

..... (Aprobit)  
PROMETAZINA (Fenergán)  
CLORPROMAZINA (Largactil)  
CYPROHEPTADINA (Perlactín)  
MEPIRAMINA (Neoartergán)

**Liberadores de histamina**

COMPUESTO 48/80  
POLIMIXINA B  
COMPUESTO L1935  
MALATION

**Varios**

SEROTONINA o 5-HIDROXITRIPTAMINA  
RESERPINA (Serpasol)

**Drogas que en la misma serie de experiencias no produjeron embriotoxicidad**

HISTAMINA  
DIETILAMIDA DEL ACIDO LISERGICO  
DIETILAMIDA DEL ACIDO 2-BROMOLISERGICO  
BRETILUM (Darentina)  
GUANETIDINA (Ismelin)  
AMINOGUANIDINA  
SEMICARBAZIDA

---



Con estos antecedentes, West [75], ha investigado la toxicidad relativa de varios antihistamínicos, sobre la madre y el feto, encontrando que estas sustancias son más tóxicas sobre el feto que sobre la madre. La más tóxica sería el **Aprovit**, un antihistamínico fenotiazínico, cuya toxicidad es 100 veces mayor para el feto que para la madre. La Tabla LI, resume los resultados de West [75], según ellos, varias sustancias que actúan como "liberadoras de histamina" presentan también embriotoxicidad similar a la de los antihistamínicos, desde luego este último grupo de drogas interesa mucho más en razón de que varias de ellas se utilizan para combatir el vómito del embarazo o en el tratamiento sintomático de procesos alérgicos que evolucionan a lo largo del embarazo.

Es de interés que también la serotonina y un liberador de serotonina como la **reserpina**, produjeron resultados similares a los antihistamínicos.

### III. TOXICIDAD NEONATAL

Algunas drogas se utilizan en el llamado "parto dirigido", tanto para inducir o estimular las contracciones uterinas, cuanto para disminuir el dolor y para facilitar la relajación del cuello uterino. Habría que añadirse a la lista, las drogas antihemorrágicas.

Las drogas más utilizadas son las analgésicas, sobre todo del tipo de la **morfina** y los **barbitúricos**. En años recientes se han utilizado los tranquilizantes y ocasionalmente se utilizan los anestésicos generales.

Todas estas drogas producen depresión de los centros respiratorios y aunque el grado de depresión no produzca efectos deletéreos en la madre, puede provocar intensa cianosis y aún la muerte del feto o del recién nacido. Parte de la mortalidad perinatal reconoce esta causa.



---

**Tabla LI**


---

**DROGAS QUE PRODUCEN EFECTOS TOXICOS EN EL FETO,  
CUANDO SON ADMINISTRADAS A LA MADRE EN  
DOSIS TERAPEUTICAS**

(Parcialmente basada en McKay y Lucey)

**Analgésicos narcóticos**

- MORFINA (dependencia o adicción)  
MEPERIDINA (dependencia o adicción)

**Analgésicos no narcóticos**

- SALICILATOS (grandes dosis) (hemorragia neonatal)  
CLORURO DE AMONIO (acidosis)  
FENACETINA (encefalopatía degenerativa)

**Tranquilizantes**

- FENOTIAZINAS (hiperbilirrubinemia, ictericia)  
MEPROBAMATO \* (Ecuamil) — (Retardo del desarrollo)  
RESERPINA (congestión nasal, trastornos respiratorios)  
DICUMAROL (hemorragia fatal)  
ETIL-BISCUMACETATO (hemorragia)

**Sulfas y antibióticos**

- SULFAS, especialmente de acción prolongada  
(Ictericia, y aún kernicterus)  
SULFISOXAZOLE (Gantrisin) (Kernicterus)  
NITROFURANTOINA (Furadantina) (Hemólisis)  
  
CLORANFENICOL (síndrome gris, muerte fetal)  
TETRACICLINAS (se depositan en huesos, inhiben crecimiento óseo,  
pigmentan los dientes)  
ERITROMICINA \* (trastorno hepático)  
VANCOMICINA \*  
NOVOBIOCINA (hiperbilirrubinemia)  
PENICILINA \*  
ESTREPTOMICINA (sordera)

**Hormonas sexuales**

- ANDROGENOS  
ESTROGENOS  
PROGESTINAS (orales) { masculinización, osificación prematura

**Drogas antitiroideas**

- DERIVADOS TIOURACILICOS  
DERIVADOS MERCAPTO-IMIDAZOLICOS (Metimazol) { Bocio, gota



**Misceláneos**

FENFORMINA (DBI) (acidosis láctica)  
CLOROQUINA\* (Aralén) (lesión retineana, muerte)  
NICOTINA (prematuridad)  
HEXAMETONIO (Ileo paralítico)  
MENADIONA (hiperbilirrubinemia, Kernicterus)  
QUININA (sordera, trombocitopenia)  
YODUROS (gota)

---

\* Toxicidad en animales (experimental), debe investigarse en especie humana.

En la Tabla LII se enumeran varias drogas que producen éste y otros efectos. En el caso de la **morfina** y la **meperidina**, la administración de un antagonista como la **nalorfina**, restituye prontamente la función respiratoria del recién nacido; igual cosa sucede si la **nalorfina** se administra a la madre, inmediatamente antes del parto.

Entre los barbitúricos, los más peligrosos son los de acción más prolongada como **barbital** y **fenobarbital**. Igual cosa sucede con los tranquilizantes mayores.

Con la **reserpina** se ha observado otro efecto suigénensis. Si se administra a la madre desde dos días o más antes del parto, el recién nacido sufre de rinorrea que cede espontáneamente entre 1 a 5 días.

Las drogas relajantes de la fibra estriada, utilizadas ocasionalmente, en casos de cesárea, por ejemplo, pasan fácilmente a través de la placenta y pueden producir en el feto o en el recién nacido intensa y profunda miastenia. La **succinilcolina**, parece exceptuarse.

Otras drogas ya mencionadas, como sulfas de acción prolongada, el **cloranfenicol**, etc., administradas en el período perinatal, pueden provocar alteraciones tóxicas en el feto, el cual nace con evidentes signos de intoxicación.

Rodríguez y colaboradores [76] han descrito casos de trombocitopenia neonatal asociada a la administración antepartum, de **diuréticos tiazínicos**.

El problema es de tal interés e importancia, que Mac Kay y Lucey [79] han acuñado ya una nueva palabra: "Neonatología".

#### IV. TOXICIDAD SELECTIVA SOBRE EL RECIEN NACIDO

Cuanto se dijo anteriormente, con relación al feto, puede repetirse aquí con relación al recién nacido. Efectivamente, el recién nacido tiene su propio ritmo biológico. Cada

**Tabla LII**

#### DROGAS QUE SON MAS TOXICAS EN EL RECIEN NACIDO QUE EN EL ADULTO

(Base de comparación dosis en mg/kg)

##### Antibióticos

Veces de mayor toxicidad  
que en el adulto

|                |      |
|----------------|------|
| ESTREPTOMICINA | 1,2  |
| TETRACICLINA   | 2,5  |
| NOVOBIOCINA    | 2,8  |
| PENICILINA G   | 7,2  |
| CLORANFENICOL  | 14,0 |

##### Otras drogas

|               |                     |
|---------------|---------------------|
| ACIDO BORICO  | HIDRAZIDA DEL ACIDO |
| ALCANFOR      | ISONICOTINICO       |
| AMINOPIRINA   | MENADIONA           |
| CLORPROMAZINA | MORFINA             |
| FENACETINA    | NAFAZOLINA          |
| HEXOBARBITAL  | PROGESTERONA        |
|               | SULFAMIDAS          |



fase del desarrollo tiene sus propias características biológicas, su propio ritmo metabólico. El recién nacido y el niño no son, simplemente,  $1/15$  o  $1/20$  del adulto; no son adultos pequeños, sino seres biológicos distintos. Esto hace que la susceptibilidad del recién nacido a las drogas sea, en casi la totalidad de los casos, cuantitativamente distinta que la del adulto. La mayoría de las drogas son más tóxicas en el recién nacido, en tanto que un pequeño grupo de drogas son más bien menos tóxicas en éste. En la Tabla LII basada en los datos de Martoni [66] y otros autores [77-82], así como en la Tabla LIII, tomada de Done [89] pueden verse los valores de toxicidad relativa, de algunas drogas.

1) **Farmacología del desarrollo.**—El problema de la toxicidad de las drogas en el recién nacido, ha sido ampliamente revisado y estudiado por Clement [83] y muchos otros autores [84-88]. Done [89] ha creado el concepto de "**Farmacología del desarrollo**" para englobar el estudio de la influencia de la inmadurez y el proceso del desarrollo en la respuesta farmacológica a la acción de las drogas e, inversamente, el efecto de las drogas sobre el proceso del crecimiento y desarrollo.

Como ha sido demostrado por Karnofsky y colaboradores [90] y otros [91], la susceptibilidad a las drogas no evoluciona en forma regular, a lo largo del período neonatal y la infancia, como para interpolar datos entre la fase neonatal y la adultez y poder establecer las dosis terapéuticas apropiadas para cada edad del niño. Por ejemplo, el ratón recién nacido es altamente susceptible al efecto tóxico de la **progesterona** pero después de 2 a 3 días comienza a desarrollar resistencia a esta droga y hasta el 7º día es capaz de soportar dosis hasta 100 veces mayores. Asimismo, en el ratón la toxicidad de la **clorfeniramina** (Clorotrimetón) es mayor en el recién nacido y el animal joven que en el adulto



[91]]. Pero la toxicidad aumenta más hasta el 15º día del nacimiento y luego disminuye progresivamente.

En cambio, las ratas jóvenes son altamente tolerantes al efecto de la **tiroxina** [92], la **tiourea** [93] y otras sustancias. Los animales recién nacidos son también más tolerantes a sustancias o condiciones que producen asfixia [94] como exposición al monóxido de carbono, ácido cianhídrico, anhídrido carbónico, hidrógeno, etc.

2) **El metabolismo del recién nacido.**—El metabolismo de la mayoría de las drogas se encuentra disminuido en el recién nacido. Done [89] divide en dos fases los procesos del metabolismo detoxificador. La **fase 1** de la detoxificación, incluiría reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, las cuales, en muchos casos, constituirían un pre-requisito para la conjugación. La **fase 2**, corresponde a las llamadas reacciones de "conjugación"; entre las cuales las más importantes son las de **glucoronoconjugación** y **sulfoconjugación**. Según el mismo autor, de entre las reacciones que constituyen la fase 1, es la oxidación la que aparece deficiente en el recién nacido, en comparación al ritmo biológico del adulto. Un déficit oxidativo, naturalmente, trae como consecuencia una lenta conjugación de aquellas drogas que previamente a la conjugación tienen que ser oxidadas. Además, también la fase 2, por sí misma, puede estar disminuida en el recién nacido. Este déficit metabólico puede traer como consecuencia la prolongación del tiempo de acción de la droga y su aumento de toxicidad en el recién nacido. Sin embargo, hay ciertas excepciones sobre todo en lo que se refiere a la potencia y actividad de ciertas drogas que se vuelven activas solamente después de un proceso oxidativo en el organismo. Por ejemplo, la **acetanilida**, según parece, necesita previamente a su acción farmacodinámica, transformarse en **p-acetaminofenol**, proceso que se realiza más lentamente en el recién nacido que en el adulto.



**Tabla LIII**  
**TOXICIDAD RELATIVA DE VARIAS DROGAS ENTRE ANIMAL ADULTO  
 Y ANIMAL JOVEN**  
 (Tomada de Done [89])

| Substancia                | Especie | Edad          | LD <sub>50</sub> A/*<br>DL <sub>50</sub> J |
|---------------------------|---------|---------------|--------------------------------------------|
| <b>Drogas depresivas:</b> |         |               |                                            |
| ETANOL                    | Rata    | Recién nacido | 0.59                                       |
|                           | Ratón   | 1 mes         | 0.82                                       |
| <b>Barbitúricos:</b>      |         |               |                                            |
| PENTOBARBITAL (Nembutal)  | Rata    | < 1 día       | 1.25                                       |
|                           | Rata    | 1-2 días      | 1.7                                        |
|                           | Rata    | 1 mes         | 0.41                                       |
|                           | Rata    | 1 mes         | 0.41                                       |
| <b>VINBARBITAL</b>        |         |               |                                            |
| <b>Narcóticos:</b>        |         |               |                                            |
| MORFINA                   | Rata    | Recién nacido | "10"                                       |
|                           | Rata    | 1 día         | 6.4                                        |
| (HCl)                     | Conejo  | < 1 semana    | 3.3                                        |
| DIHIDROMORFINA            | Conejo  | 1 semana      | 3.6                                        |
| DIHIDROCODEINA            | Conejo  | 1 semana      | 2.3                                        |
| ISOCODEINA                | Conejo  | 1 semana      | 1.9                                        |
| PSEUDOCODEINA             | Conejo  | 1 semana      | 4.0                                        |
| <b>Drogas excitantes:</b> |         |               |                                            |
| ESTRICNINA                | Rata    | 1 día         | 0.36                                       |
| BRUCINA                   | Rata    | 1 día         | 3.3                                        |
|                           |         | 4 días        | 0.85                                       |
|                           |         | 1 día         | 0.28                                       |
| METRAZOL                  | Rata    | 8 días        | 5.8                                        |
| PICROTOXINA               | Rata    | 1 semana      | 0.94                                       |
| TEBAINA                   | Conejo  | 1 semana      | 1.35                                       |
| CLOROHIDROCODIDA          | Conejo  | 1 semana      | 0.67                                       |
| CODEINA                   | Conejo  | 1 semana      |                                            |

|                                |        |              |   |       |
|--------------------------------|--------|--------------|---|-------|
| <b>Glucósidos cardíacos:</b>   |        |              |   |       |
| DIGITAL (Tintura)              | Gato   | 5-10 semanas | . | 0.97  |
| OUABAINA                       | Cobayo | <24 horas    | . | 0.71  |
|                                | Conejo | 40-44 días   | . | 0.60  |
|                                | Gato   | 5-10 semanas | . | 0.97  |
|                                | Gato   | 5-10 semanas | . | 1.04  |
| <b>GITALINA</b>                |        |              |   |       |
| <b>Drogas antibacterianas:</b> |        |              |   |       |
| SULFANILAMIDA                  | Rata   | 1 mes        | . | 1.4   |
| SULFAPIRIDINA                  | Rata   | 1 mes        | . | 0.70  |
| PENICILINA G, potás.           | Rata   | <1 día       | . | >12.  |
|                                | Rata   | 3 días       | . | 7.2   |
|                                | Rata   | 1 día        | . | >2.0  |
| 2-BIFENILPENICILINA            | Rata   | 3 días       | . | 1.1   |
| ESTREPTOMICINA SULFATO         | Rata   | 3 días       | . | 2.5   |
| TETRACICLINA                   | Rata   | 3 días       | . | 2.8   |
| NOVOBIOCINA                    | Rata   | 1 día        | . | >16.0 |
| CLORANFENICOL                  | Rata   | 3 días       | . | 14.3  |
|                                | Ratón  | 1 día        | . | 5.3   |
|                                | Rata   | 4 semanas    | . | 0.16  |
| <b>ACETOXICICLOHEXIMIDA</b>    |        |              |   |       |
| <b>Misceláneas:</b>            |        |              |   |       |
| ACONITINA HBr                  | Cobayo | 10 días      | . | 1.0   |
| ATROPINA                       | Conejo | 1 semana     | . | 1.8   |
|                                | Rata   | 10 días      | . | 4.8   |
|                                | Perro  | 10 semanas   | . | 0.76  |
| 2,4-DINITROFENOL               | Rata   | 5 días       | . | 0.98  |
| EFEDRINA                       | Rata   | 14 días      | . | 0.62  |
| HISTAMINA                      | Cobayo | 10 días      | . | 1.4   |
| ALFA-NAFTILTIOUREA             | Rata   | 0-30 días    | . | 0.12  |
| SALICILATO DE SODIO            | Rata   | 5 días       | . | 1.5   |
| TIOUREA                        | Rata   | 1 mes        | . | <0.2  |

\* Cuociente entre la dosis letal del adulto y la del animal joven, suponiendo homogeneidad y paralelismo entre las curvas dosis-efecto, lo cual no siempre es exacto.



También otras reacciones metabólicas, como la de de-esterificación de los ésteres, se realiza menos rápidamente en el recién nacido que en el adulto.

Otros factores influyen, igualmente, en el metabolismo de las drogas, como la deficiencia de cofactores esenciales [95], por ejemplo de coenzimas de los nucleótidos piridínicos, los mismos que se encuentran en concentración menor en los tejidos del recién nacido; también el desarrollo glandular influye considerablemente en el metabolismo de ciertas drogas. Se sabe, por ejemplo, que existen marcadas diferencias sexuales en la respuesta a muchas drogas. Asimismo, ciertas diferencias histológicas, más que diferencias bioquímicas, pueden ocasionar diferencias en el metabolismo medicamentoso.

Peters y colaboradores [96] han observado apreciables cambios citológicos hemodinámicos y del drenaje biliar en el desarrollo del recién nacido y el infante.

3) **Excreción.**—Otros de los importantes factores en la acción de las drogas, su toxicidad y duración de efecto, es el ritmo de excreción renal. La excreción renal del recién nacido, en comparación a la del adulto, es deficiente para muchas drogas [97-100]. El sistema excretor renal del recién nacido, no está totalmente desarrollado. Barnett y Vesterdal [98], han encontrado que la "depuración" de la penicilina en el infante es sólo en un 34% de la depuración de los niños mayores.

La toxicidad de muchas drogas se debería entonces, no sólo a una retardada conjugación sino también a una retardada eliminación.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] CAHEN, R.L.: Evaluation of the teratogenicity of drugs. *Clin. Pharmacol. & Therap.* **5**: 480, 1964.
- [2] WIEDEMANN, H.R.: Hinweis auf eine derzeitige, Häufung hypo- und aplastischer Fehlbildungen der Glied-massen, *Med. Welt* **37**: 1863, 1961.
- [3] WIEDEMANN, H.R., y AEISSEN, K.: Zur Frage der derzeitigen Häufung von Gliedmassen- Fehlbildungen, *Med. Mschr.* **12**: 816, 1962.
- [4] LENZ, W.: Kindliche Missbildungen nach Medikament während der Gravidät, *Deutsch. Med. Wschr.* **86**: 2555, 1961.
- [5] McBRIDE, W.G.: Personal communication from distiller, Ltd., in London.
- [6] LENZ, W.: Thalidomide and congenital anomalies, *Lancet* **1**: 45, 1962.
- [7] SPEIRS, A.L.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1**: 303, 1962.
- [8] LENZ, W.: Thalidomide and congenital abnormalities, *Lancet* **1**: 271, 1962.
- [9] TAUSSIG, H.B.: A study of the german outbreak of phocomelia. *J.A.M.A.* **180**: 1106, 1962.
- [10] GOMIRATO-SANDRUCCI, CEPPELLINI, R.: Considerazioni cliniche e patogeniche su alcuni casi di focomelia. *Min. Med.* **53**: 3937, 1962.
- [11] LENZ, W. y KNAPP, K.: Die Thalimod-Embryopathie. *Deutsche Med. Wschr.* **87**: 992, 1962.
- [12] LING, G.M., DOLMAN, C.L., y BOYD, J.R.: Drug-induced (Thalidomide) malformations. *Canad. M.A.J.* **87**: 1259, 1962.
- [13] SPENCER, K.E.V.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **2**: 100, 1962.
- [14] TAUSSIG, H.B.: Thalidomide — a lesson in remote effects of drug. *A.M.A. J. Dis. Child.* **104**: 111, 1962.
- [15] PLIESS, G.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1**: 1128, 1962.
- [16] BASSIL, G.T., FAIGLE, J.W., KEBERLE, H., y SCHMID, K.: Thalidomide and glutethimide. *Brit. M.J.* **2**: 672, 1962.
- [17] FAIGLE, J.W., KEBERLE, H., RIESS, W., y SCHMID, K.: The metabolic fate of thalidomide. *Experientia* **18**: 389, 1962.



- [18] MISITI, D., ROSNATI, V., BIGNAMI, G., BOVET-NITTI, F., y BOVET, D.: Effects of D, 1-3 phthalimidoglutarimide and N-phthalyl-d, 1-aspartimide on rat pregnancy. *J.M. Chem.* **6**: 464, 1963.
- [19] KEMPER, F.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **2**: 836, 1962.
- [20] NARROT, S.A., y KING, C.R.G.: Metabolic studies with thalidomide. *Lancet* **1**: 1374, 1963.
- [21] FRANK, O., BAKER, H., HUTNER, S.H., y SOBOTKA, H.: Toxicity to protozoa of thalidomide breakdown products; counteraction by nicotine acid and glutamine. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **114**: 326, 1963.
- [22] DANFORTH, C.H., y CENTER, E.: Nitrogen mustard as teratogenic agent in the mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **86**: 705, 1954.
- [23] THALHAMMER, O., y HELLER-SZOLLOS, E.: Exogene Bildungsfehler („Missbildungen“) durch Lostinjection bei der graviden Maus, *Ztschr. Kinderh.* **76**: 351, 1955.
- [24] HASKIN, D.: Some effects of nitrogen mustard on the development of external body form in the fetal rat. *Anat. Rec.* **102**: 493, 1948.
- [25] BLATTNER, R.J., WILLIAMSON, A.P., SIMONSEN, L., y ROBERTSON, N.: Teratogenesis with cancer chemotherapeutic agents. *J. Pediat.* **56**: 285, 1960.
- [26] MELTZER, H.J.: Congenital anomalies due to attempted abortion with 4-aminopteroylglutamic acid. *J.A.M.A.* **161**: 1253, 1956.
- [27] THIERSCH, J.B.: Effect of 6-mercaptopurine on the rat fetus and on reproduction in the rat. *Ann. New York Acad. Sc.* **60**: 220, 1954.
- [28] THIERSCH, J.B.: Effect of 2-6 diaminopurine 2-6 (DP), 6-chloropurine (CIP) and thioguanine (ThG) on the rat litter in utero, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **94**: 40, 1957.
- [29] ZUNIN, C., y BORBONE, C.: L'effetto teratogeno della 6-mercaptopurina. *Min. Pediat.* **7**: 66, 1955.
- [30] WARKANY, J., BEAUDRY, P.H., y HORNSTEIN, S.: Attempted abortion with aminopeterin (4-amino-pterolyglutamic acid). *A.M.A. J. Dis. Child.* **97**: 274, 1959.
- [31] HAYLES, A.B., y NOLAN, R.B.: Masculinization of female fetus, possibly related to administration of progesterone during preg-

- nancy. Report of two cases. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **33**: 200, 1958.
- [32] WILKINS, L.: Masculinization of the female foetus due to the use of certain synthetic oral progestins during pregnancy. Arch. Anat. Microscopique et Morphol. Exper. **48**: Bis: 313, 1959.
- [33] GRUMBACH, M.M., DUCHARME, J.R., y MOLOSHOK, M.D.: On the foetal masculinizing action of certain oral progestins. J. Clin. Endocrinol. **19**: 1369, 1959.
- [34] HARDYMENT, A.F.: Iatrogenic disease of the newborn infant. Canad. M.A.J. **86**: 66, 1962.
- [35] DOIG, R.K., y COLTMAN, O. McKAY: Clef palate following cortisone therapy in early pregnancy. Lancet **2**: 730, 1956.
- [36] HARRIS, J.W., y ROSS, I.P.: Cortisone therapy in early pregnancy. Relation to clef-palate, Lancet **1**: 1045, 1956.
- [37] ROUX, C., y DUPUIS, R.: Action tératogène du triparanol. Comp. rend. Soc. Biol. **155/12**: 2255, 1961.
- [38] SMITHELLS, R.W., y CHINN, E.R.: Meclozine and foetal malformations: a prospective study. Brit. M.J. **1**: 217, 1964.
- [39] LENZ, W.: Thalidomide and congenital abnormalities: Lancet **1**: 45, 1962.
- [40] MOSS, P.D.: Phenmetrazine and foetal abnormalities. Brit. M.J. **2**: 1610, 1962.
- [41] POWELL, P.D., y JOHNSTONE, J.M.: Phenmetrazine and foetal abnormalities. Brit. M.J. **2**: 1327, 1962.
- [42] WATSON, G.I.: Meclozine (Ancoloxin) and foetal abnormalities. Brit. M.J. **2**: 1446, 1962.
- [43] PECK, H.M.: Preclinical evaluation of drugs for evidence of teratogenic activity. J. Pharmc. Sc. **52**: 1115, 1963.
- [44] ANDERSEN, D.H.: Effect of vitamin A deficiency on the fetus. Am. J. Dis. Child. **62**: 888, 1941.
- [45] BAXTER, H., y FRASER, F.C.: Production of congenital defects in offspring of female mice treated with cortisone. McGill M.J. **19**: 245, 1950.
- [46] BERGER, F.M., Hazards of drugs in pregnancy. Brit. M.J. **1**: 540, 1963.
- [47] CARTER, M.P.: Antibiotics and congenital malformations. Lancet **1**: 1267, 1963.
- [48] CHAMBON, Y.: Action de la chlorpromazine sur l'évolution et l'avenir de la gestation chez la rate, Ann. endocrinol. **16**: 912, 1955.



- [49] CHRISTIE, G.A.: An embryological analysis of certain cardiac abnormalities produced in rats by the injection of trypan blue, *Scottish M.J.* **6/10**: 465, 1961.
- [50] COHLAN, S.Q.: Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. *Science* **117**: 535, 1953.
- [51] DANFORTH, C.H., y CENTER, E.: Nitrogen mustard as teratogenic agent in the mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **86**: 705, 1954.
- [52] DENT, C.E., LAURENCE, D.R., y NIXON, W.C.W.: Drugs and foetal abnormalities. *Brit. M.J.* **2**: 254, 1962.
- [53] JACKSON, A.V.: Toxic effects of salicylates on the fetus and mother. *J. Path. & Bact.* **60**: 587, 1948.
- [54] HAGEN, E.O.: Drugs and congenital abnormalities. *Lancet* **1**: 501, 1963.
- [55] GIROUD, A.: Conditions de la tératogénese. Effects of drugs on the foetus. *Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity, Excerpta Med.* **1**: 25, 1963.
- [56] FILIPPI, B., y MELA, V.: Malformazioni congenite degli arti ottenute sperimentalmente in embrioni di ratto in seguito a trattamento con penicellina e streptomycin. *Min. chir.* **12**: 1047, 1957.
- [57] TUCHMANN-DUPLESSIS, H., y MERCIER-PAROT, L.: Influence de l'actinomycine D sur la gestation et le développement foetal du lapin, *Compt. rend. Soc. Biol.* **154**: 914, 1960.
- [58] SALZGEBER, B.: Etude de monstres phocomeles obtenus chez l'embryon de poulet a l'aide de l'yperite azotée, *Compt. rend. Soc. Biol.* **156/7**: 1219, 1962.
- [59] FAINSTAT, T.: Cortisone-induced congenital cleft palate in rabbits. *Endocrinology* **55**: 502, 1954.
- [60] FRASER, F.C.: Drug-induced teratogenesis. *Canad. M.A.J.* **87**: 683, 1962.
- [61] KING, C.T.G.: Teratogenic effects of meclizine hydrochloride on the rat. *Science* **141**: 353, 1963.
- [62] FRIEND, D.G.: Drugs and the fetus. *Clin Pharmacol. & Therap.* **4**: 141, 1963.
- [63] MASLAND, R.: Citado por: Drugs in Pregnancy. *M. Tribune* **4**: 1, 1963.
- [64] NARANJO, P.: Tiempo biológico y envejecimiento. *Revista (Casa Cult. Ecuat.)*, **23**: 295, 1962.



- [65] BAKER, J.B.: The effects of drugs on the foetus. *Pharmacol. Rev.* **12**: 37, 1960.
- [66] MARTONI, L.: Tossicità potenziale di comuni medicinali dell'età neonatale. *Rassegna Clinico-Scient.* **12**: 329, 1962.
- [67] STEAD, A.L.: The response of the newborn infant to muscle relaxants. *Brit. J. Anesth.* **27**: 124, 1955.
- [68] WILSON, M.G.: Effects of maternal medications upon fetus and newborn infant. *Am. J. Obst. & Gynec.* **83**: 818, 1962.
- [69] McKAY, Jr., R.J., y LUCEY, J.F.: Neonatology. *New Eng. J. Med.* **270**: 1231, 1964.
- [70] WATSON, E.H., y STOW, R.M.: Streptomycin therapy: effects on fetus. *J.A.M.A.* **137**: 1599, 1948.
- [71] KREIBICH, H.: Sind nach einer Streptomycinbehandlung tuberkulöser Schwangere Schädigungen des Kindes zu erwarten? *Deutsche Gesundheits-Wes.* **9**: 177, 1954.
- [72] ROBINSON, G.C., y CAMBON, K.G.: Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. *New Eng. J. Med.* **271**: 949, 1964.
- [73] SIMPSON, W.J., y LINDA, L.: Preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am. J. Obst. & Gynec.* **73**: 808, 1957.
- [74] KAMESWARAN, L., PENNEFATHER, J.N., y WEST, G.B.: Possible role of histamine in rat pregnancy. *J. Physiol.* **164**: 138, 1962.
- [75] WEST, G.B.: Drugs and rat pregnancy. *J. Pharm. & Pharmacol.* **14**: 828, 1962.
- [76] RODRIGUEZ, S.U., LEIKIN, S.L., y HILLER, M.C.: Neonatal thrombocytopenia associated with ante-partum administration of thiazide drugs. *New Eng. J. Med.* **270**: 881, 1964.
- [77] ALLISON, A.C.: Danger of Vitamin K to newborn. *Lancet* **I**: 669, 1955.
- [78] LAURANCE, B.: Danger of Vitamin-K analogues to newborn. *Lancet* **I**: 819, 1955.
- [79] BOUND, J.P., TELFER, T.P.: Effect of Vitamin-K dosage on plasmalibirubin levels in premature infants. *Lancet* **I**: 720, 1956.
- [80] LEHMANN, J.: Vitamin-K as prophylactic in 13.000 infants. *Lancet* **I**: 493, 1944.
- [81] WARING, J.: Clinical notes: suggestions and new instruments. *J.A.M.A.* **129**: 128, 1945.



- [82] COMBES, M.A., CLARK, W.K., GREGORY, C.F.: Sciatic nerve injury in infants. *J.A.M.A.* **173**: 1336, 1960.
- [83] CLEMENT, R.: Toxicité des médicaments a la période néonatale. *Presse Med.* **69**: 1918, 1961.
- [84] FORNARA, P.: Considerazioni sugli effetti di alcuni medicinali nell'età neonatale. *Min. Med.* **52**: 1, 1961.
- [85] SUTHERLAND, J.M., y KELLER, W.H.: Novobiocin and neonatal hyperbilirubinemia. An investigation of the relationship in an epidemic of neonatal hyperbilirubinemia. *A.M.A. J. Dis. Child* **101**: 447, 1961.
- [86] NYHAN, W.L.: Toxicity of drugs in the neonatal period. *J. Pediat.* **59**: 1, 1961.
- [87] RUBIN, S.L.: Antibiotic toxicity in the newborn. *Nebraska M.J.* **46**: 610, 1961.
- [88] DANA, G.W., y McCRAWLEY, E.L.: Therapy in the premature and newborn infant. *G.P.* **23**: 100, 1961.
- [89] DONE, A.K.: Developmental pharmacology. *Clin. Pharmacol. & Therap.* **5**: 432, 1964.
- [90] KARNOFSKY, D.A., HAMRE, P.J., y HYSOM, G.: Toxicity of progesterone in the newborn mouse. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **79**: 641, 1952.
- [91] NARANJO, P., y NARANJO, E. de: Datos aún no publicados.
- [92] BODANSKY, M., y DUFF, V.B.: Age as a factor in the resistance of the albino rat to thyroxine, with further observations on the creatine content of tissues in experimental hyperthyroidism. *Endocrinology* **20**: 541, 1936.
- [93] DIEKE, S.H., y RICHTER, C.P.: Acute toxicity of thiourea to rats in relation to age, diet, strain and species variations. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **83**: 195, 1045.
- [94] REISS, M., y HAUROWITZ, F.: Über das Verhalten Junger und Alter Tiere bei Erstickung, *Klin. Wchschr.* **1**: 743, 1929.
- [95] NEMETH, A.M., y DICKERMAN, H.: Pyridine nucleotides and diphosphopyridine nucleotidase in developing mammalian tissues. *J. Biol. Chem.* **235**: 1761, 1960.
- [96] PETERS, V.B., KELLY, G.W., y DEMBITZER, H.M.: Cytologic changes in fetal and neonatal hepatic cells of the mouse. *Ann. New York Acad.-Sc.* **111**: 87, 1963.
- [97] BARNETT, H.L.: Kidney function in young infants. *Pediatrics* **5**: 171, 1950.
- [98] BARNETT, H.L., y VESTERDAL, J.: The physiologic and clinical

significance of immaturity of kidney function in young infants  
J. Pediat. 42: 99, 1953.

- [99] McCANCE, R.A.: Renal physiology in infancy Am. J. Med. 9:  
229, 1950.
- [100] BARNETT, H.L., McNAMARA, H., SCHULTZ, S., y TOMPSETT,  
R.: Renal clearances of sodium penicillin G, procaine penicillin  
G. and inulin in infants and children. Pediatrics 3: 418, 1949.





## EPILOGO:

### Prevenir antes que remediar

Se ha repetido, por siglos, el que en las manos del médico está la salud y la vida de los pacientes. Este viejo concepto debe tener, en la actualidad, el doble sentido de que, del tremendo poder farmacológico del médico depende no sólo el librar al enfermo de sus males, sino además, gracias a su **sapientia** y buen juicio, el no ocasionarle daños irreparables. De acuerdo a Sherps y Shapiro [1], entre 1949 y 1958, la mortalidad en los Estados Unidos, por causas atribuibles a reacciones indeseables por drogas, aumentó más de 5 veces.

La mayoría de las reacciones indeseables pueden ser tratadas fácilmente. La hiperacidez gástrica provocada por los derivados salicílicos se corrige, simplemente, con la administración de antiácidos. Otras, requieren medidas de emergencia, como en el shock alérgico [2] producido por **penicilina**, en el cual la vida del paciente puede depender de la oportuna administración de **adrenalina** u otras drogas vasopresoras, antihistamínicos y corticoides. Por último otras, como la agranulocitosis, a pesar de las transfusiones sanguíneas y todas las demás medidas terapéuticas puede conducir, fatalmente, a la muerte. Pero tratables o no, en lo posible, las reacciones indeseables deben evitarse.

No hay normas únicas para el tratamiento de las reacciones indeseables. Depende de su naturaleza, su intensidad, su duración. En cambio, pueden enunciarse principios generales para prevenir tales reacciones. Siguiendo a Friend [3], éstos se sintetizarían en los siguientes:

- 1) **Prescribir medicamentos cuando es estrictamente indispensable.** No abusar de la facultad de recetar. No prescribir medicamentos sin tener un claro y preciso objetivo terapéutico, simplemente para "salir del paso".
- 2) **Evitar la polifarmacia.** Simplificar el tratamiento utilizando sólo una o pocas drogas. A mayor número de drogas, mayor el peligro de reacciones indeseables, con la circunstancia de no saber, siempre, cuál de ellas es la causante y por consiguiente, qué antídoto debe utilizarse.
- 3) **Calcular, cuidadosamente, la dosis para cada paciente.** Cada enfermo es una individualidad biológica, con su propio ritmo metabólico, sus problemas de absorción y eliminación. No basta considerar sólo el peso del paciente. En el caso de drogas nuevas, el cálculo de dosis y en general, toda precaución nunca será excesiva.
- 4) **Utilizar la vía de administración más segura, menos peligrosa.** La vía oral es una vía fisiológica de ingreso al organismo de alimentos y otras sustancias. La vía intravenosa debe reservarse para cuando es indispensable y no debe abusarse de ella. Los efectos terapéuticos, cuando el medicamento se administra por vía intravenosa, son rápidos e intensos y las reacciones indeseables pueden ser violentas y fatales.
- 5) **Reducir el tratamiento al período más corto posible.** Mientras más largo es el tratamiento, mayores son los



- riesgos de intoxicación y otras reacciones indeseables. El período final de recuperación de la salud, después de una enfermedad puede requerir sólo reposo físico y espiritual y una dieta apropiada.
- 6) **Preferir drogas más eficientes, menos tóxicas.** Casi no hay droga insustituible y cada día el arsenal medicamentoso es más rico, debe conocerse, en cada grupo de medicamentos, cuáles son los más potentes y menos tóxicos para preferirse a éstos.
  - 7) **Tener presente los efectos indeseables de la droga.** Recordar que no existen drogas atóxicas y sobre todo estar en guardia de las reacciones indeseables, previamente descritas o no, atribuibles a la droga prescrita.
  - 8) **Instruir al paciente sobre los posibles efectos indeseables.** Un paciente espiritualmente preparado es más cooperativo y su oportuno aviso evita emergencias desagradables y daños irreparables.
  - 9) **Indagar siempre sobre reacciones alérgicas previas.** Simples preguntas como: ¿Ha tomado usted antes este medicamento? ¿Le produjo alguna molestia?, pueden salvar la vida del paciente. En cuanto a alergia medicamentosa, ninguna prueba cutánea tiene tanto valor preventivo, como el interrogatorio cuidadoso.
  - 10) **Preguntar si está embarazada.** Antes de prescribir ningún medicamento, es imperativo preguntar a toda mujer adulta si está embarazada. En caso afirmativo, hay que poner sumo cuidado en lo que se receta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] SHEPS, M.C. y SHAPIRO, A.P.: Physicians' Responsibility in Age of Therapeutic Plenty. *Circulation* **25**: 399, 1962.
- [2] NARANJO, P.: Emergencias alérgicas. *Gaceta Sanit.* **18**: 14, 1963.
- [3] FRIEND, D.G.: Adverse reactions to drugs. *Clin. Pharmacol. & Therap.* **5**: 257, 1964.



## INDICE ALFABETICO

### A

58-60-198

#### ABSTINENCIA

síndrome de . . . . . 169-176  
signos y síntomas . . . . . 175

#### ACATALASIA . . . . . 34

#### ACEITE DE HIGADO DE BACALAO

dermatitis por contacto . . 195

#### ACEPROMACINA . . . . . 105

#### ACETANILIDA-METIL-NAFTOL

hiperplasia mieloblástica . 52

#### ACETANILIDA . . . . . 147

anemia . . . . . 28  
discrasias sanguíneas . . . 53  
hiperplasia eritroblástica . 51  
hiperplasia mieloblástica . 52

#### ACETAZOLAMIDA

discrasias sanguíneas . . 55-  
60-198  
fiebre . . . . . 197  
reacciones alérgicas . . . 201

#### ACETIL-PARA-

AMINOFENOL . . . . . 147

#### ACETIL SALICILICO,

ACIDO . . . . . 147  
anemia . . . . . 28  
discrasias sanguíneas . . . 53-

efectos indeseables . 149-150

en embarazo . . . . . 236

hipoprotrombinemia . . . 153

manifestaciones tóxicas . 152

reacción alérgica - VI\* . 199-  
203

#### ACETILTRANSFERASA

deficiencia, alteración

genética . . . . . 30

#### ACETOFENETIDINA . . . . . 147

discrasias sanguíneas . 53-58

hiperplasia eritroblástica . 51

hiperpl. mieloblástica . 52-57

púrpura . . . . . 61

reacciones alérgicas . . . 199-  
203

toxicidad fetal . . . . . 244

#### ACETOHEXAMIDA

reacciones alérgicas . . . 202

#### ACETOXICLORHEXIMIDA . 249

#### ACIDO-4-AMINOFOLICO

(ver Aminopterina)

#### ACIDO BETA-ACETIL-

ACRILICO

hiperplasia mieloblástica . 52

#### ACIDO-P-AMINO-SALICILICO

fiebre . . . . . 197

\* Los números romanos corresponden a las tablas.



- fotosensibilización . . . . . 217
- ACIDO PIROGALICO  
(ver Pirogalol)
- ACONITINA . . . . . 299
- ACOSTUMBRAMIENTO . . . 168—  
170
- ACRIFLAVINA  
fototoxicidad . . . . . 217
- ACTH  
efecto teratogénico . . . . . 222  
embriotoxicidad . . . . . 227  
inhibición por  
corticoesteroides . . . . . 94  
púrpura . . . . . 61  
reacciones alérgicas . . . . . 199
- ACTIDIL (ver Triprolidine)
- ACTINOMICINA D.  
malformaciones congé-  
nitas . . . . . 232  
teratogenicidad . . . . . 230
- ADICCION . . . . . 166—169  
drogas que producen . . . 171  
inducción terapéutica . . . 168  
síntomas . . . . . 174
- ADICTIVAS (drogas)  
estructura química . . . . . 167
- ADRENALINA  
toxicidad selectiva . . . . . 17
- ADRENOCORTICOTROPINA  
(ver ACTH)
- AEROSPORIN  
(ver Polimixina B)
- AGRANULOCITOSIS . . . . . 193  
cloranfenicol . . . . . 198  
por fenilbutazona . . . 159—160
- ALBAMICINA  
(ver Novobiocina)
- ALCALOSIS  
salicilicos . . . . . 153
- ALCANFOR  
dermatitis por contacto . . 195  
hiperplasia mieloblástica . . 52  
toxicidad según edad . . . 246
- ALCOHOL  
hábito . . . . . 170  
porfiria hepática . . . . . 36  
toxicidad selectiva . . . . . 17
- ALCOHOL METILICO  
(ver Metanol)
- ALDOMET (ver Metildopa)
- ALDOSTERONA . . . . . 85
- ALERGIA . . . . . 8  
anafilaxis . . . . . 189  
antibióticos . . . . . 76  
antihistamínicos . . . 132—134—  
140  
diferencias con anafilaxis. 190  
drogas más alergizantes. 198  
frecuencia de reacciones. 184  
penicilina . . . . . 76  
pirazolónicos . . . . . 157—158  
reacciones inmediatas y  
tardías . . . . . 192—194  
salicilicos . . . . . 150—154  
síndromes por  
sensibilización . . . . . 192  
tranquilizantes. 124—112—119
- ALERGINA . . . . . 182—183
- ALERGO-SIMILES (trastornos)  
liberación de histamina . . 204
- ALFA-NAFTILTIOUREA . . . 249
- ALFAPRODINA  
hábito-adicción . . . . . 173
- ALFLORONE  
(ver Flúor-cortisona)
- ALGIAMIDA . . . . . 147
- ALLERCUR (ver Clemizole)
- ALOBARBITAL  
hábito . . . . . 173
- ALOXAN

- toxicidad selectiva . . . . . 17
- ALQUILAMINICOS**  
 (derivados) . . . . . 127-128
- ALQUITRANES**  
 discrasias sanguíneas . . . 55  
 fototoxicidad . . . . . 217
- ALURATE** (ver Aprobarbital)
- ALVODINA** (ver Piminodina)
- AMBODRYL**  
 (ver Bromodifenhidramina)
- AMELIA** . . . . . 224
- AMETHOPTERIN**  
 (ver Metotrexate)
- AMIDINA**  
 fototoxicidad . . . . . 217
- AMIDONA** (ver Metadona)
- AMIDOPIRINA**  
 (ver Aminopirina)
- AMIDRYL**  
 (ver Difenidramina)
- AMINO-ALQUILAMINICOS**  
 (derivados) . . . . . 127-128
- AMINO-ALQUILETERES**  
 (derivados) . . . . . 127-128
- AMINOCARDOL**  
 (ver Aminofilina)
- AMINOFEN** (ver Anilina)
- AMINOFILINA**  
 discrasias sanguíneas . . . 55
- AMINOGUANIDINA**  
 toxicidad fetal (rata) . . 242
- AMINOPIRINA** . . . . . 156-147  
 discrasias sanguíneas . . . 53  
 otras alteraciones . . . . 157  
 reacciones alérgicas. 199-203  
 sensibilización alérgica . 157  
 toxicidad selectiva . . 17-246  
 trastornos cutáneos . . . . 157  
 trastornos gastro-  
 intestinales . . . . . 157
- trastornos sanguíneos . . . 157
- AMINOPTERINA**  
 efecto citostático . . . . . 52  
 teratogenicidad . . . . . 222
- AMITAL** (ver Amobarbital)
- AMITRIPTILINA** . . . . . 196  
 metabolismo . . . . . 188  
 reacciones alérgicas . . . 200
- AMOBARBITAL**  
 discrasias sanguíneas . . . 55  
 hábito . . . . . 173-177  
 toxicidad neonatal . . . . 239
- AMODIAQUIN**  
 discrasias sanguíneas . . . 53
- AMONIACO**  
 liberación de histamina . . 206
- AMONIO**, cloruro . . . . . 244
- AMPICILINA**  
 reacciones alérgicas . . . 200
- ANABOLICOS**  
 reacciones alérgicas . . . 199
- ANAFILACTOIDEA**  
 (reacción) . . . . . 189  
 en ratas . . . . . 204
- ANAFILAXIS** . . . . . 9  
 alergia . . . . . 180  
 diferencia con alergia . . 190  
 histamina . . . . . 183  
 por antibióticos . . . . . 76  
 por penicilina . . . . . 76  
 reacciones anafilácticas . 193
- ANAFILOTOXINA** . . . . . 205
- ANALEXIN** (ver Feniramidol)
- ANALGESICOS**  
 acostumbramiento . . . . 170  
 discrasias sanguíneas. 53-199  
 efectos colaterales . . . . 146  
 reacciones alérgicas . . . 203  
 reacciones indeseables - VIII  
 toxicidad fetal . . . . . 244



- uso en afecciones reumatoideas . . . . . 152
- ANAPREL (ver Rescinamina)
- ANATENSOL (ver Flufenazina)
- ANDANTOL (ver Isotipendi)
- ANDROGENOS
- embriotoxicidad . . . . . 227
- teratogenicidad . . . . . 222
- toxicidad fetal . . . . . 244
- ANEMIA
- deficiencia de G-6-FD . . 26
- hemoglobinas atípicas . . . 20
- ANESTESICOS GENERALES
- toxicidad neonatal . . . . 239
- ANESTESICOS LOCALES
- reacciones alérgicas . . . . 199
- ANFETAMINA
- anemia . . . . . 28
- hábito . . . . . 170-174-177
- liberación de histamina . 206
- ANFOTERICIN B.
- discrasias sanguíneas. 53-200
- ANHIDRIDO CARBONICO
- efecto teratogénico . . . . 232
- ANILERIDINA
- hábito y adicción . . . . . 173
- ANILINA
- foto toxicidad . . . . . 217
- hiperplasia eritroblástica . . . . . 51-57
- ANILINICOS (derivados) . 146-154
- metahemoglobinemia . . . 154
- núcleo químico . . . . . 148
- trastornos cutáneos . . . . 155
- trastornos renales . . . . . 155
- trastor. sanguíneos . 154-155
- ANOMALIAS (bioquímicas)
- por alteraciones genéticas . 20
- ANOMALIAS GENETICAS
- anemia hemolítica . . . . . 28
- reacciones indeseables . 3-19
- ANOREXIANTES (drogas)
- efecto teratogénico . . . . 231
- ANTAGONISTAS DEL ACIDO FOLICO
- efecto teratogénico . . . . 230
- ANTAGONISTAS DE LA NIACINA
- efecto teratogénico . . . . 230
- ANTAZOLINA . . . . . 128-135
- dermatitis por contacto . 195
- discrasias sanguíneas . . . 55
- efectos colaterales . . . . . 130
- liberación de histamina . 206
- manifestaciones tóxicas . 133
- potencia relativa . . . . . 131
- trastornos gastro-intestinales . . . . . 137
- ANTERGAN
- intoxicación aguda . . . . . 141
- ANTIBACTERIANAS (drogas)
- discrasias sanguíneas . . . 53
- ANTIBIOTICOS
- dermatitis por contacto . 195
- efecto teratogénico . . . . 230
- efectos citostáticos . . . . 52
- efectos colaterales. 48-53-67
- alteraciones del equilibrio microbiológico . . . . . 69
- idiosincrasia . . . . . 76
- propiedades farmacodinámicas intrínsecas . . 76
- reacciones alérgicas . . 76-200-203
- reacciones anafiláticas . 76
- reacciones indeseables - VIII
- resistencia cruzada entre . 72
- toxicidad según edad . . 233
- ANTICINETOSICAS (drogas)



- efecto teratogénico . . . . . 231
- ANTICOLESTEREMICAS
- (drogas)
- teratogenicidad . . . . . 222
- ANTICOLINERGICAS (drogas)
- reacciones alérgicas . . . 200
- ANTICOLINERGICOS (efectos)
- de antihistamínicos . . . . 138
- del difenilmetano . . . . . 115
- ANTICOAGULANTES
- reacciones indeseables - VIII
- ANTICONVULSIVANTES
- discrasias sanguíneas . . . 54
- proliferación maligna. 61-62
- reacciones alérgicas . . . 200
- ANTICUERPO (s) . . . . . 183
- en anafilaxis y alergia . . 191
- formación . . . . . 182
- ANTIDEPRESIVAS (drogas)
- reacciones alérgicas . . . 200
- ANTIDIABETICAS (drogas)
- efecto teratogénico . . . . 231
- ANTIEMETICOS (drogas)
- teratogenicidad . . . . . 222
- ANTIFEBRINA (ver Acetanilida)
- ANTIGENO (s)
- drogas como . . . . . 185
- en anafilaxis y alergia . . 191
- ANTIHIPERTENSIVAS (drogas)
- reacciones indeseables - VIII
- ANTIHISTAMINICOS
- acostumbramiento . . 134-170
- actividad anticolinérgica . 138
- clasificación, según
- estructura química . . . 126
- clasificación, según
- importancia . . . . . 128
- efectos colaterales . . 54-126-
- 132-134
- en el S.N. Central . . 132-
- 133-135
- en el S.N. neuro-vegetativo . 132-134-137
- en el S.N. periférico . 132-133-136
- factores determinantes . 129
- frecuencia . . . . . 130
- sensibilización alérgica. 133-134-142-200
- trastornos cardio-vasculares . . 132-134-137
- trastornos gastro-intestinales . 132-134-137
- trastornos hemáticos . . 132-134-139
- trastornos urinarios . . 132-134-137
- embriotoxicidad . . . . . 142
- intoxicaciones agudas . . 140
- intoxicaciones fatales . . 142
- potencia relativa . . . . 131
- reacciones indeseables - VIII
- toxicidad fetal (ratas) . . 242
- ANTILEUCEMICAS (drogas)
- embriotoxicidad . . . . . 227
- teratogenicidad . . . 222-230
- ANTIMALARICOS
- de síntesis . . . . . 159
- efectos colaterales . . . . 146
- ANTIMONIALES
- discrasias sanguíneas . . . 53
- ANTIOMALINA
- fiebre . . . . . 197
- reacciones alérgicas . . . 201
- ANTIPARASITARIOS
- discrasias sanguíneas . . . 53
- reacciones alérgicas . . . 201
- ANTIPIRINA
- discrasias sanguíneas . . 53-60-198



**ANTIRREUMATICOS**

efectos colaterales . . . . 146

**ANTISACER**

(ver Difenilhidantoína)

**ANTISEPTICOS**

reacciones alérgicas . . . 201

**ANTITERMICOS**

discrasias sanguíneas . . . 54

derivados anilínicos . . . 160

derivados fenilquino-

línicos . . . . . 159

derivados pirazolónicos . 161

derivados salicílicos . . . 154

en las afecciones reuma-

toideas . . . . . 156

**ANTITIROIDEOS**

discrasias sanguíneas . . . 54

reacciones alérgicas . . . 201

**ANTITOXINAS**

reacciones alérgicas . . . 199

**ANTISTINA (ver Antazolina)****ANTURAN**

(ver Sulfinilbutazona)

**ANSOLISEN (ver Pentolinio)****APLASIA MEDULAR . . . . 57****APRESOLINA (ver Hidralazina)****APROBARBITAL**

discras. sanguíneas . 60-198

hábito-adicción . . . . 173

**APROVIT**

toxicidad fetal . . . . . 241

toxicidad fetal (ratas) . 242

**ARALEN (ver Cloroquina)****ARFONAD (ver Trimetofan)****ARGYROL (ver Plata coloidal)****ARISTICORT**

(ver Triamcinolona)

**ARSENICALES INORGANICOS**

discrasias sanguíneas . . . 53

hiperplasia eritroblástica . 57

**ARSENICALES ORGANICOS**

discras. sanguíneas . 60-198

hiperplasia eritroblástica . 51

reacciones alérgicas . . . 201

**ARSENOBENZENICOS**

(derivados)

discrasias sanguíneas . . . 54

**ARSFENAMINA**

fiebre . . . . . 197

hiperplasia mieloblástica . 52

**ARTHUS, fenómeno de . . 193****A.S.A.**

(ver Acetil-salicílico ácido)

**ASMA**

reacciones alérgicas

inmediatas . . . . . 192

**ASPIRINA**

(ver Acetil-salicílico ácido)

**ATARAX (ver Hidroxicina)****ATOFAN (ver Cincofeno)****ATROPINA**

intoxicación . . . . . 11

liberación histamina . . 206

púrpura por . . . . . 61

reacciones alérgicas . . . 201

toxicidad relativa . . . . 249

**AUREOMICINA**

(ver Clortetraciclina)

**AUTOANTIGENOS . . . . . 187****AUTOINMUNIDAD**

(enfermedad de)

corticoesteroides . . . . . 93

**AVAPENA (ver Tonzilamina)**

efectos colaterales . . . . 130

**AVIL (ver Feniramina)****AZACICLONOL . . . . . 107**

discrasias sanguíneas . . . 55

**AZASERINA**

(ver L-serina diazoacetato)

**AZUL DE EVANS**

efecto teratogénico . . . 232  
 AZUL NIAGARA  
 efecto teratogénico . . . 232  
 AZUL TRIPAN  
 efecto teratogénico . . . 232  
 malformaciones  
 congénitas . . . . . 233  
 AZUFRE COLOIDAL  
 hiperplasia mieloblástica . 52

**B**

BACITRACINA  
 discrasias sanguíneas . . . 53  
 lesión renal . . . . . 76  
 reacciones indeseables . . 68  
 resistencia cruzada . . . 72  
 BACTERIAS  
 estafilococo penicilino-  
 resistente . . . . . 77  
 resistencia del Colibacilo . 77  
 resistentes a antibióticos . 77  
 saprófitos (infección por) . 78  
 septicemia por gérmenes  
 Gram-negativos . . . . . 77  
 BAL (ver Dimercaprol)  
 BARBITAL  
 hábito . . . . . 173  
 toxicidad neonatal . 239-243  
 BARBITURICOS  
 adicción . . . 167-171-173  
 discrasias sanguíneas . . . 58  
 hábito . . . . . 170-177  
 porfiria hepática . . . 34-36  
 reacciones alérgicas . . . 203  
 síndrome de abstinencia . 175  
 toxicidad fetal . . . . . 238  
 toxicidad neonatal . 239-243  
 toxicidad relativa . . . . 248  
 toxicidad selectiva . . . . 17

BELLADONA  
 reacciones alérgicas . . . 201  
 BENACTIZINA . . . . . 107  
 BENADRYL  
 (ver Difenidramina)  
 BENDRINA (ver Anfetamina)  
 BENEMID (ver Probenicid)  
 BENZEDRINA (ver Anfetamina)  
 BENZENO  
 efecto citostático . . . . . 52  
 hiperplasia eritroblástica . 51  
 leucemia . . . . . 62  
 BENZETACINA (ver penicilina-  
 benzatínica)  
 BENZILAMINA . . . . . 129  
 BENZOCAINA  
 (ver Etil-aminobenzoato)  
 BENZODIAZEPOXIDICOS  
 (derivados)  
 adicción . . . . . 174  
 BENZOL (ver Benzeno)  
 BENZOMORFANOS (derivados)  
 adicción . . . . . 173  
 BENZTROPINA  
 discrasias sanguíneas . . . 55  
 BENZYTOL (ver p-cloroxilenol)  
 BETAMETASONA . . . . . 85-88  
 BETNELAN (ver Betametasona)  
 2-BIFENILPENICILINA . . . 249  
 BIOQUIMICAS  
 alteraciones, en adicción . 169  
 BISMUTICOS  
 discras. sanguín. . 53-60-198  
 púrpura por . . . . . 61  
 BLOQUEO (neuromuscular)  
 por antibióticos . . . . . 80  
 BORICO, ácido  
 toxicidad según edad . . . 246  
 BRADIKININA . . . . . 184  
 BRÉTILUM (ver Darentina)



- BROMODIFENHIDRAMINA. 128  
 BROMOFENILAMINA . . . 128  
 BRUCINA  
   toxicidad relativa . . . . 248  
 BUCLIZINE . . . . . 129  
   efectos colaterales . . . . 130  
 BUSULFAN  
   efecto citostático . . . . . 52  
   efecto teratogénico . . . 230  
 BUTABARBITAL  
   hábito-adicción . . . . . 173  
 BUTAZOLIDINA  
   (ver Fenilbutazona)  
 BUTESIN, picrato  
   dermatitis por contacto . . 195  
 BUTETAL  
   hábito . . . . . 173  
 BUTIRIPERAZINA . . . . . 106  
 BUTISOL (ver Butesín)
- C**
- CABIMICINA (ver Tricomícina)  
 CAFEINA  
   efecto teratogénico . . . 231  
   hábito . . . . . 170  
 CALCISTIN (ver Luvistín)  
 CALCIURIA  
   por corticoesteroides . . . 93  
 CAMOQUIN (ver Amodiaquin)  
 CANNABIS  
   hábito-adicción . . . . . 174  
 CAPTIDIAMINA . . . . . 107  
 CARBAMICOS  
   adicción . . . . . 173  
   alteraciones nerviosas  
     centrales . . . . . 110  
   alteraciones sanguíneas . 111  
   derivados, núcleo químico. 103  
   principales derivados . . 107  
   relajación muscular . . . . 114  
 CARBIMAZOL  
   reacciones alérgicas . . . 201  
 CARBINOXAMINE . . . . . 128  
 CARBUTAMINA  
   discrasias sanguíneas . . . 55  
   efecto teratogénico . . . 231  
 CARDIACAS (drogas)  
   reacciones indeseables — VIII  
 CARDIACOS  
   trastornos, como efectos  
     colaterales . . . . . 47  
 CARDIOVASCULAR (es)  
   alteraciones por antihista-  
     mínicos . . . . 132-134-137  
   alteraciones por corticoeste-  
     roides . . . . . 88-89-92  
   alteraciones por tran-  
     quilizantes . . . . . 111-115  
 CARFENAZINA . . . . . 106  
 CARISOPRODOL . . . . . 107  
   hábito . . . . . 173  
   metabolismo . . . . . 188  
 CAROTENOS . . . . . 211  
 CATALASA  
   deficiencia por alteración  
     genética . . . . . 34  
   — acatalasia . . . . . 34  
   — hipocatalasia . . . . . 34  
 CATGUT  
   dermatitis por contacto . 195  
 CATHOMICINA  
   (ver Novobiocina)  
 CEFALIA  
   griseofulvin . . . . . 47  
 CELESTONE  
   (ver Betametasona)  
 CELONTIN (ver Metosuximide)  
 CENESTIL (ver Crotonilurea)  
 CHLOROMYCETIN



- (ver Cloranfenicol)
- CICLIZINA  
efecto teratogénico . . . . 231
- CICLOBARBITAL  
hábito . . . . . 173  
reacciones alérgicas . . . . 202
- CICLOSERINA  
efecto teratogénico . . . . 230
- CINCOFENO . . . . . 147  
discrasias sanguíneas . . . 53  
reacciones alérgicas . . . 199
- CINCONISMO . . . . . 154-155
- CIPROHEPTADINA . . . . 129  
potencia relativa . . . . . 131  
somnolencia . . . . . 135  
toxicidad fetal (ratas) . . 242
- CITOPENIA . . . . . 193
- CITOSTATICAS (drogas) . 197  
discrasias sanguíneas . . . 52  
efecto teratogénico . . . . 230
- CITOXAN  
(ver Mostaza nitrogenada)
- CLEMIZOLE . . . . . 129
- CLIRADON (ver Metopon)
- CLISTIN . . . . . 128
- CLODESERPIDINA . . . . 106
- CLORAMBUCIL  
efecto teratogénico . . . . 230
- CLORANFENICOL  
alergia . . . . . 185  
anemia . . . . . 28  
discrasias sanguíneas . . . 53  
idiosincrasia . . . . . 76  
infección sobreagregada . . 75  
pancitopenia . . . . . 58  
reacciones alérgicas . . . 200  
reacciones indeseables . . 68  
toxicidad fetal . . . 237-238-  
244  
toxicidad relativa . . . . 249
- toxicidad según edad . . 246
- CLORACNE  
porfiria cutánea . . . . . 36
- CLORATO DE POTASIO  
hiperplasia mieloblástica . 52
- CLORCICLIZINA . . . . . 128
- CLORDANE (ver Insecticidas)
- CLORDIAZEPOXIDE  
hábito . . . . . 174  
metabolismo . . . . . 188  
reacciones alérgicas . . . 202  
síndrome de abstinencia . 175
- CLORFENIRAMINA . . . . 128  
discrasias sanguíneas . . . 54  
efecto en ratón . . . . . 246  
efectos colaterales . 127-130  
manifestaciones tóxicas . 133  
potencia relativa . . . . . 131  
reacciones alérgicas . . . 201
- CLOROFEN . . . . . 128
- CLOROFENOTANO  
discrasias sanguíneas . . . 55
- CLOROFORMO  
toxicidad selectiva . . . . 17
- CLOROHIDROCODIDA . . 248
- CLOROMETANO  
(ver Cloruro de metilo)
- CLOROPURINA  
efecto citostático . . . . . 52  
efecto teratogénico . . . 230
- CLOROQUINA  
efectos colaterales . 159-161  
reacciones alérgicas . . . 201  
toxicidad fetal . . . . . 244
- CLOROTIAZIDA  
discrasias sanguíneas . . . 55  
reacciones alérgicas . . . 201
- CLOROTRIMETON  
(ver Profenpiridamina)
- CLOROHIDROCODIDA . . 248



**CLORPROMAZINA**

(ver Fenotiazina) . 102-105

agranulocitosis . . . . . 116

alteraciones hepáticas . . 112

alteraciones nerviosas

centrales . . . . . 109

alteraciones sanguíneas . 111

dermatitis por contacto . 195

discrasias sanguíneas . . . 55

efecto hipotérmico . . . . 114

efecto teratogénico . . . . 231

efectos colaterales . . . . 104-

108 - VIII

fototoxicidad . . . . . 215

ictericia . . . . . 119

metabolismo . . . . . 188

púrpura . . . . . 61

reacciones alérgicas . . . . 202

toxicidad fetal . . . . . 238-242

toxicidad neonatal . . . . 239

toxicidad según edad . . 246

**CLORPROPAMIDA**

discrasias sanguíneas . . . 55

efecto teratogénico . . . . 231

reacciones alérgicas . . . . 201

**CLORPROTIXENE** . . . . . 106**CLORTETRACICLINA**

discrasias sanguíneas . . . 53

efecto teratogénico . . . . 230

reacciones alérgicas . . . . 200

resistencia cruzada . . . . 72

**CLORURO DE METILO**

hiperplasia eritroblástica . 51

**CLOTIRIDE** (ver Clorotiazida)**COBALTO**

alteraciones de la médula . 51

hiperplasia eritroblástica . 56

**COCAINA**

adicción . . . . . 172-174

**CODEINA**

hábito . . . . . 172-177

liberación de histamina . 206

reacciones alérgicas . . . 202

toxicidad relativa . . . . 248

**CODEINETA**

(ver Dihidrocodeína)

**COGENTIN** (ver Benzotropina)**COLCHICINA**

discrasias sanguíneas . . . 55

efecto teratogénico . . . . 231

**COLIMICINA** (ver Colistina)**COLINERGICO** (s)

efectos por derivadas reser-

pínicos . . . . . 115

**COLISTINA**

efecto curariforme . . . . 76

reacciones indeseables . . 68

**COLORANTES**

efecto teratogénico . . . . 232

**COMMEL** (ver Dipirona)**COMPAZINA**

(ver Proclorperazina)

**COMPORTAMIENTO**

alteraciones por tran-

quilizantes . . . . . 109-113

**COMPUESTO E** (ver Cortisona)**COMPUESTO F**

(ver Hidrocortisona)

**COMPUESTO DE ORO**

discrasias sanguíneas . . . 55

**CONQUININA** (ver Quinidina)**CONTERGAN** (ver Ptalidomida)**COPIRONIL**

(ver Pirrobutamina)

**CORNEZUELO**, alcaloides

toxicidad selectiva . . . . 17

**CORTAGEN** (ver Cortisona)**CORTATE** (ver DOCA)**CORTEF**

(ver Hidrocortisona)

CORTICOESTEROIDES

- clasificación . . . 82-85-88
- contraindicaciones . . . . . 95
- dosis equi-potentes . . . . . 87
- efectos colaterales . . . 48-82
  - clasificación de los principales . . . . . 88
  - hipercortisonismo . . 87-94
  - interferencia inmunitaria.93
  - otros trastornos . . . 87-93
  - según dosis . . . . . 86
  - según duración tratamiento . . . . . 88
  - según estructura química.48
    - 82
  - síndrome de abstinencia . 87-94
  - tipo glucocorticoide . . . 86
  - tipo mineralocorticoide . 87
  - trastornos cardiovascular . . . . . 88-89-92
  - trastornos cutáneos . 88-89-92
  - trastornos distribución lípida . . . . . 88-89-90
  - trastornos gastro-intestinales . . . 88-89-91
  - trastornos metabólicos . 88-89
  - trastornos misceláneos . 93
  - trastornos musculares . 88-89-93
  - trastornos psíquicos . 89-90-91
  - trastornos sexuales . 88-89-93
  - trastornos urinarios . 88-89-92
  - teratogenicidad . . . . . 222
  - toxicidad neonatal . . . . . 239

- uso local . . . . . 95
- CORTIGAN (ver Hidrocortisona)
- CORTISONA . . . . . 85
  - alteraciones cutáneas . . 234
  - dosis equivalente con otros corticoesteroides . . . . . 87
  - efectos colaterales . . . . . 84
  - efectos teratogénicos . . 222-230
  - púrpura por . . . . . 61
  - teratogenicidad de la . . 234
  - selectividad de especie . 234
- CORTONE (ver Cortisona)
- CORTRIL (ver Hidrocortisona)
- COVATIN (ver Captodiamina)
- CREMARINA
  - discrasias sanguíneas . . . 55
- CROTONILUREA . . . . . 107
- CUMARINICOS
  - púrpura por . . . . . 61
- CURARE
  - liberación de histamina . 206
  - toxicidad neonatal . . . 239
- CUSHING (síndrome de) . . 90
- CUTANEOS (trastornos)
  - por anilínicos . . . . . 155
  - por antimaláricos . . . . . 159
  - por corticoesteroides . 88-89-92
  - por pirazolónicos . . 157-158
  - por salicílicos . . . . . 150-153

**D**

- D-ANFETAMINA
  - discrasias sanguíneas . . . 55
- DANILONE (ver Fenindione)
- DAPSONE (ver Sulfínildianilina)
- DARAPRIN (ver Pirimetamina)
- DARENTINA



- toxicidad fetal (rata) . . . 242
- DARTAL (ver Tiopropazate)
- DARVON  
(ver Dextropropoxifene)
- DATURINE (ver Hiosciamina)
- DBI (ver Fenformina)
- DECADRON  
(ver Dexametasona)
- DECAMETONIO  
liberación de histamina . 206  
miastenia neonatal . . . 239
- DECAPRIN (ver Doxilamina)
- DECASERPYL  
(ver Metaserpidina)
- DECLOMICINA  
(ver Demetilclortetraciclina)
- DECORTINA (ver DOCA)
- DECOSTERONA (ver DOCA)
- DDT (ver Clorfenotano)
- DELISID (ver Dietilamida del  
ácido lisérgico)
- DELTA-CORTEF  
(ver Prednisolona)
- DELTASONE (ver Prednisona)
- DELVINAL (ver Vinbarbital)
- DEMEROL (ver Meperidina)
- DEMETILCLORTETRACICLINA  
fototoxicidad . . . . . 217  
reacciones alérgicas . . . 200
- DEPENDENCIA . . . . . 168  
drogas que producen . . . 177  
física (adicción) . . 169-170  
psíquica (hábito) . . 169-170
- DERMATITIS  
(por contacto) . . . . . 196  
drogas que producen . . 195  
reacción alérgica tardía . 192
- DERMATOPATIAS  
por corticoesteroides . 93-196
- DERMATOSIS BULOSAS . 193
- DERONIL (ver Dexametasona)
- DESERPIDINA . . . . . 106  
efecto teratogénico . . . 231
- DESOXICORTICOSTERONA  
(ver DOCA)
- DETERGENTES  
dermatitis por contacto . 195
- DEXAMETASONA  
dosis equivalente con otros  
corticoesteroides . . . . 87  
efectos colaterales . . . . 85  
principales efectos  
colaterales . . . . . 89  
trastornos gastro-  
intestinales . . . . . 91  
trastornos psíquicos . . . 92
- DEXAPOT (ver Dexametasona)
- DEXBROMOFENIRAMINA . 128
- DEXCLOROFENIRAMINA . 128
- DEXEDRINA  
(ver Dextroanfetamina)
- DEXTRAN . . . . . 204  
liberación de histamina . 206
- DEXTROANFETAMINA  
hábito . . . . . 174
- DEXTROMORAMIDE  
hábito . . . . . 173-177
- DEXTROPROPOXIFENE  
hábito . . . . . 173  
metabolismo . . . . . 188
- DIABETES CORTICOIDEA . 91
- DIABINESE  
(ver Clorpropamida)
- DIAFEN . . . . . 128
- DIAL (ver Alobarbital)
- DIAMOX (ver Acetazolamida)
- DIATRIN (ver Metafenilene)
- DIAZEPOXIDICOS (derivados)  
alteraciones sanguíneas . 111  
núcleo químico . . . . . 103



- DIBUCAINA**  
dermatitis por contacto . 195
- DICODID** (ver Dihidrocodeína)
- DICUMAROL** (ver Cumarina)  
toxicidad fetal . . . . . 244
- DIETILAMIDA DEL**  
**ACIDO LISERGICO**  
adicción . . . . . 174-177  
toxicidad fetal (rata) . . 242
- DIETILESTILBESTROL**  
discrasias sanguíneas . . . 55
- DIFENIDRAMINA** . . . . . 128  
anemia . . . . . 28  
anemia aplásica . . . . . 139  
cefalea . . . . . 136  
discrasias sanguíneas . . . 54  
efecto anticolinérgico . . 137  
efecto teratogénico . . . 231  
efectos colaterales . 127-130  
intoxicación aguda . 141-142  
liberación de histamina . 206  
manifestaciones tóxicas . 133  
potencia relativa . . . . 131  
reacciones alérgicas . . . 201  
somnolencia . . . . . 135
- DIFENILHEPTANICOS**  
adicción . . . . . 173
- DIFENILHIDANTOINA**  
discrasias sanguíneas . . . 54  
efectos colaterales . . . . 46  
fiebre . . . . . 197  
metabolismo . . . . . 188  
proliferación maligna por . 62  
reacciones alérgicas . . . 200
- DIFENILMETANO**  
(derivados del)  
alteraciones cardio-  
vasculares . . . . . 111  
alteraciones neuro-  
vegetativas . . . . . 110
- derivados núcleo-químico.103  
principales derivados . . . 107
- DIFENILPIRALINE** . . . . . 128
- DIGALOIL TRIOLEATO**  
fototoxicidad . . . . . 217
- DIGITAL**  
hiperplasia mieloidea . 52-57  
reacciones indeseables - VIII  
toxicidad relativa . . . . 249
- DIGITALICOS**  
discrasias sanguíneas . 55-58  
reacciones alérgicas . . . 202
- DIGITALINA** (ver Digital)
- DIGITOXINA** (ver Digital)  
discrasias sanguíneas.60-198  
toxicidad selectiva . . . . 17
- DIGITROFENOL**  
discrasias sanguíneas . . . 60
- DIHIDROCODEINA**  
hábito-adicción . . . . . 172  
toxicidad relativa . . . . 248
- DIHIDROESTREPTOMICINA**  
discrasias sanguíneas . . . 53  
efecto curariforme . . . . 76  
reacciones indeseables . . 68  
sordera . . . . . 76  
toxicidad fetal . . . . . 238
- DIHIDROMORFINA**  
hábito-adicción . . . 172-177  
toxicidad relativa . . . . 248
- DIHIDRONE**  
hábito-adicción . . . . . 172
- DILANTIN**  
(ver Difenilhidantoína)
- DILAUDID**  
(ver Dihidromorfinona)
- DIMARLIN**  
(ver Dextromoramida)
- DIMENHIDRINATE**  
intoxicación aguda . 141-142



- DIMERCAPROL  
dermatitis por contacto . 195
- DIMETANE . . . . . 128
- DIMETILAMINICOS  
(derivados) . . . . . 105
- DIMETINDENE . . . . . 128  
efectos colaterales . . . 130  
manifestaciones tóxicas . 133
- DINITROBENZENO  
hiperplasia eritroblástica . 51
- DINITROFENOL  
discrasias sanguíneas . 54-198  
toxicidad relativa . . . 249  
toxicidad selectiva . . . 17
- DIPARALENE . . . . . 128
- DIPIRONA . . . . . 147  
efectos colaterales . . . 156
- DIPROCETIL . . . . . 147
- DIQUEL  
(ver Etilsobutrazina)
- DISCRASIAS SANGUINEAS  
de naturaleza alérgica . 197  
por drogas . . . . . 58
- DISIPAL (ver Orfenandrina)
- DISMELIA . . . . . 244
- DISOMER . . . . . 128
- DISPEPSIA  
por corticoesteroides . . . 96
- DISULONE  
(ver Sulfonildianilina)
- DIURETICOS  
reacciones alérgicas . . . 201  
reacciones indeseables - VIII  
toxicidad neonatal . . . 239
- DIURIL (ver Clorotiazida)
- DIXIRAZINA . . . . . 106
- DOCA . . . . . 85
- DOLANTIN (ver Meperidina)
- DOLOFINA (ver Metadona)
- DOLOMIDE (ver Salicilamida)
- DOMINAL  
(ver Tiofenilpiridilamina)
- DORIDEN (ver Glutetimida)
- DORMISON  
(ver Metilparafinol)
- DOSIS . . . . . 259  
terapéutica media . . . 121
- DOSIS-EFECTO (relación) . 13
- DOXILAMINA . . . . . 128
- DROGAS  
discrasias sanguíneas por . 56  
efectos colaterales por . . 1  
efectos embriotóxicos por . 3  
efectos teratogénicos por . 2-3  
hiper-reactividad a . . . 14  
hipo-reactividad a . . . 14  
normo-reactividad a . . . 14  
reacciones indeseables por . 1
- D-TUBOCURARINA  
liberación de histamina . 206
- DURABOLIN (ver Nandrolone)
- E**
- ECTILUREA . . . . . 107
- ECUANIL (ver Meproamato)
- EDEMA  
por corticoesteroides . . . 96
- EDEMA DE QUINCKE  
reacción alérgica  
inmediata . . . . . 192
- EFFECTO LETAL . . . . . 14
- EFFECTOS COLATERALES . . 45  
por antibióticos . . . . . 67  
por antihistamínicos . 126-133  
por corticoesteroides . . . 82  
por tranquilizantes . . . 102  
sistematización de . . . 46
- EFFECTOS EMBRIOTOXICOS  
de drogas . . . . . 3



EFEDRAL (ver Efedrina)

EFEDRINA

- discrasias sanguíneas . . . 55
- reacciones alérgicas . . . 201
- toxicidad relativa . . . 249

EL AVIL (ver Amitriptilina)

ELECTROLITICOS

- (trastornos) . . . . . 47
- por salicólicos . 150-152-153
- toxicidad neonatal . . . 239

EMBARAZO

- drogas en el . . . . . 221

EMBRIOTOXICIDAD . . . . 220

EMBRIOTROPICA

- toxicidad . . . . . 220-236
- drogas que producen . . 238

EMETINA

- discrasias sanguíneas . . . 54
- reacciones alérgicas . . . 201

ENDOCRINA (s)

- alteraciones por
- tranquilizantes . . 112-117

ENDURON (ver Meticlotiazida)

ENFERMEDAD HIPER-

- TENSIVA . . . . . 92

ENFERMEADES IATRO-

- GENICAS . . . . . pág. VI

ENZIMA (s)

- acetiltransferasa
- (deficiencia) . . . . 23,35
- catalasa (deficiencia) . 34-35
- glucosa-6-fosfato dehidro-
- genasa (deficiencia) . 28
- pseudocolinesterasa . . . 26
- reacciones alérgicas . . . 199
- sintetasa (exceso) . . . 36
- variaciones genéticas . . 21
- variaciones cuantitativas . 25
- deficiencia . . . 26-30-34
- superproducción . . . . 34

ENZIMA - SH

en liberación de

- histamina . . . . . 205

EOSINOFILIA . . . . . 193

EPAMIN

(ver Difenilhidantoína)

EPOXIDES

- efecto citostático . . . . 52

EQUANIL (ver Meprobamato)

ERGOSTEROL . . . . . 211

- toxicidad selectiva . . . . 17

ERGOTOXINA

- efecto teratogénico . . . 231

ERITEMA

- reacción alérgica
- inmediata . . . . . 192

ERITEMA MULTIFORME

- reacción alérgica
- tardía . . . . . 192-194

ERITEMA SOLAR . . . . . 212

ERITRODERMIA . . . . . 193

ERITROMICINA

- discrasias sanguíneas . . . 53
- fiebre . . . . . 197
- metabolismo . . . . . 188
- reacciones indeseables . . 68
- resistencia cruzada . . . 72
- toxicidad fetal . . . 238-244

ERROR METABOLICO

- por anomalía genética . . 19

ERUPCION CUTANEA . . . 193

ESPARADRAPO

- dermatitis por contacto . 195

ESPARINA (ver Promazina)

ESPIRAMICINA

- resistencia cruzada . . . . 72

ESTELAZINA

(ver Trifluoperazina)

ESTEMETIL

(ver Prochlorperazina)



- ESTRADIOL**  
 efecto teratogénico . . . . 230
- ESTREPTOMICINA**  
 dermatitis por contacto . 195  
 discrasias sanguíneas.53-198  
 efecto curariforme . . . . 76  
 efecto teratogénico . . . . 230  
 fiebre . . . . . 197  
 púrpura por . . . . . 61  
 reacciones alérgicas . . . . 200  
 reacciones indeseables . . . 68  
 sordera . . . . . 76  
 toxicidad fetal . . . 238-244  
 toxicidad relativa . . . . 249  
 toxicidad según edad . . 239-246
- ESTREPTOQUINASA**  
 reacciones alérgicas . . . 199
- ESTRICNINA**  
 toxicidad relativa . . . . 248  
 toxicidad selectiva . . . . 17
- ESTROGENOS**  
 discrasias sanguíneas.60-198  
 embriotoxicidad . . . . 227  
 proliferación maligna . . . 62  
 teratogenicidad . . . . . 222  
 toxicidad fetal . . . . . 244
- ESTRUCTURA (química)**  
 hemoglobinas atípicas . . 22  
 pseudocolinesterasa atípica.25  
 reacciones indeseables por alteración . . . . . 22
- ESUCUS (ver Dixirazina)**
- ETANOL**  
 toxicidad relativa . . . . 248
- ETCLORVINOL**  
 hábito . . . . . 173
- ETER**  
 toxicidad neonatal . . . . 239
- ETIL-AMINO BENZOATO**  
 discrasias sanguíneas . . . 55
- ETIL-BISCUMACETATO . . 244**
- ETILENDIAMINA**  
 dermatitis por contacto . 195
- ETILEN-IMINAS**  
 efecto citostático . . . . 52
- ETILSOBUTRAZINA . . . . 105**
- ETINAMATO**  
 hábito . . . . . 173
- ETINILTESTOSTERONA**  
 efecto teratogénico . . . 230
- ETOTOINA**  
 proliferación maligna . . . 62  
 reacciones alérgicas . . . . 200
- EUCOCAL (ver Dihidrone)**
- EXANTEMA . . . . . 193**
- EXCITANTES, drogas**  
 toxicidad relativa . . . . 248
- EXCRECION**  
 de drogas en el recién nacido . . . . . 250
- EXTRAPIRAMIDAL (es)**  
 alteraciones por tranquilizantes . . . . 113
- F**
- FARMACO-FOTO-  
DERMATOSIS . . . . . 213**
- FARMACOGENETICA**  
 concepto . . . . . 3-19
- FARMACOGNOSIA**  
 concepto . . . . . pág. V
- FARMACOLOGIA DEL  
DESARROLLO . . . . . 246**
- FARMACONOSOLOGIA**  
 concepto . . . . . pág. VII
- FARMACOSOLOGIA**  
 concepto . . . . . pág. VII
- FARMACOTERAPEUTICA**

- concepto . . . . . pág. V
- FARMACOTOXICOLOGIA**
- concepto . . . . . pág. V
- FARRODORM**
- (ver Ciclobarbitol)
- F-CORTEF**
- (ver Flúor-cortisona)
- FENACETINA**
- (ver Acetofenetidina)
- FENAZONA . . . . . 147**
- reacciones alérgicas . . . 203
- FENAZONINA**
- hábito y adicción . . . . 173
- FENERGAN (ver Prometazina)**
- FENETICILINA**
- reacciones alérgicas . . . 200
- FENETILINA**
- (ver Acetanilida)
- FENFORMINA . . . . . 37**
- efecto teratogénico . . . . 231
- toxicidad fetal . . . . . 245
- FENILBUTAZONA . . 146-147**
- agranulocitosis . . . . . 160
- discrasias sanguíneas . 53-60
- efecto teratogénico . . . 230
- proliferación maligna . . 62
- reacciones alérgicas . . . 203
- reacciones indeseables . 156-158
- sensibilización alérgica . 158-199
- trastornos cutáneos . . . 158
- electrolíticos . . . 157-158
- gastrointestinales . 157-158
- nerviosos . . . . . 158
- renales . . . . . 158
- sanguíneos . . . . 156-158
- FENILEFRINA**
- discrasias sanguíneas . . 55
- FENILHIDANTOINA**
- anemia . . . . . 28
- proliferación maligna por . 62
- FENILHIDRAZINA**
- hiperplasia mieloidea . . . 52
- FENILQUINOLINICOS**
- (derivados) . . . . . 146-154
- alteraciones hepáticas . . 155
- cinconismo . . . . . 155
- núcleo-químico . . . . . 148
- trastornos gastro-intestinales . . . . . 155
- FENINDAMINA . . . . . 129**
- dermatitis por contacto . 195
- efecto quinidínico . . . . 139
- efectos colaterales . . . . 130
- potencia relativa . . . . . 131
- FENINDIONE**
- fiebre . . . . . 197
- reacciones alérgicas . . . 202
- FENIRAMIDOL**
- hábito-adicción . . . . . 173
- FENMETRAZINA**
- teratogenicidad.222-220-231
- FENOBARBITAL**
- discrasias sanguíneas . 55-60-198
- hábito . . . . . 173-177-239
- porfiria cutánea . . . . . 36
- reacciones alérgicas . . . 202
- reacciones indeseables — VIII
- toxicidad neonatal . . . . 243
- FENOBARBITONE**
- (ver Fenobarbital)
- FENOLFTALEINA**
- dermatitis por contacto . 195
- discrasias sanguíneas . . 55
- reacciones alérgicas . . . 202
- FENOTIAZINAS**
- dermatitis por contacto . 196
- FENOTIAZINICOS**



- agranulocitosis . . . . . 116  
 alteraciones del  
   comportamiento . . . . . 109  
   — cardiovasculares . . . . . 111  
   — endocrinas o  
     metabólicas . . . . . 112  
   — hepáticas . . . . . 112—118  
   — nerviosas centrales . . . 109  
   — neurovegetativas . 110—115  
   — sanguíneas . . . . . 111—116  
 alteraciones extra-  
   piramidales . . . . . 37—113  
 anemia . . . . . 28  
 antihistamínicos . . 127—129  
 derivados, núcleo-químico. 103  
 dermatitis por contacto . 196  
 discrasias sanguíneas . 54—55—  
   58  
 efecto teratogénico . . . 231  
 fotodermatosis . . . 214—215—  
   217  
 ictericia . . . . . 118  
 leucopenia . . . . . 116  
 reacciones alérgicas. 112—119  
 toxicidad fetal . . . . . 244  
**FENOXIMETILPENICILINA**  
   reacciones alérgicas . . . 200  
**FENOXIPROPIL PENICILINA**  
   reacciones alérgicas . . . 200  
**FENSUXIMIDE**  
   proliferación maligna, por . 62  
**FIBRINOLISINA**  
   reacciones alérgicas . . . 199  
**FINALIN**  
   (ver Acetil-p-aminofenol)  
**FITONADIONA**  
   toxicidad fetal . . . . . 240  
**FITOTOXICIDAD** . . . . . 217  
**FLORIFENE**  
   (ver Flúor-cortisona)  
**FLUFENAZINA** . . . . . 106  
   metabolismo . . . . . 188  
**FLUOR-CORTISONA** . . . . . 85  
**FLUOMETOLONA** . . . . . 85  
**FLUORURO DE SODIO**  
   efecto teratogénico . . . . 232  
**FOCOMELIA** . . . . . 221  
**FOLICO, ácido**  
   efecto teratogénico . . . . 232  
   toxicidad selectiva . . . . . 17  
**FORHISTAL**  
   (ver Dimetindene)  
**FORMOL**  
   dermatitis por contacto . 195  
   reacciones alérgicas . . . 202  
**FOSFATURIA**  
   por corticoesteroides . . . 93  
**FOSFOLUTEIN** (ver Lecitinas)  
**FOSFORO** (radioactivo)  
   efecto citostático . . . . . 52  
**FOTOALERGICAS**  
   reacciones . . . . . 216  
**FOTODERMATOSIS** . . . . . 217  
**FOTODINAMICAS**  
   reacciones . . . . . 214  
**FOTOINDUCIDAS**  
   reacciones . . . . . 211—213  
**FOTOSENSIBILIZACION**  
   ALERGICA . . 213—216—217  
**FOTOTOXICIDAD** . . 213—217  
   reacciones . . . . . 214  
**FRENQUEL** (ver Azaciclónol)  
**FUADINA** (ver Antimoniales)  
**FULCIN** (ver Griseofulvin)  
**FUNGICIDINA** (ver Nistatin)  
**FUNGIZONE**  
   (ver Anfotericina B)  
**FURADANTIN**  
   (ver Nitrofurantoína)  
**FURALTADONE**



reacciones alérgicas . . . 201  
 FURAZIN (ver Nitrofurazona)  
 FUROCUMARINA  
 fototoxicidad . . . . . 217

**G**

GALACTORREA  
 por fenotiazínicos . . . . 117  
 GAMAQUIL (ver Proformifen)  
 GAMOFEN (ver Hexaclorofeno)  
 GANTRISIN (ver Sulfisoxazol)  
 GARDENAL (ver Fenobarbital)  
 GAS DE MOSTAZA  
 (ver Mostazas sulfuradas)  
 GASTRICOS  
 trastornos, como efectos  
 colaterales . . . . . 47  
 GASTROINTESTINALES  
 trastornos por antihis-  
 tamínicos . 132-134-137  
 por antimaláricos . . . . 161  
 por corticoesteroides . 88-89-  
 91  
 por fenilquinolínicos . . 154-  
 155  
 por pirazolónicos . 157-158  
 por salicílicos . 150-151-152  
 GENES ATÍPICOS . . . . . 20  
 GENETICA (anomalía)  
 reacciones indeseables por.21  
 reacciones idiosincráticas  
 por . . . . . 21  
 - alteración de la estructura  
 química . . . . . 20  
 - variaciones cuantitativas  
 de enzimas . . . . . 25  
 otras alteraciones genéticas.37  
 GENTISOL  
 (ver salicilato de sadio)

GITALINA . . . . . 249  
 GLICOPIRROLATE  
 reacciones alérgicas . . . 200  
 GLICOSURIA  
 corticoesteroides . . . . . 96  
 GLUCOCORTICOIDES . . . . 82  
 clasificación . . . . . 85  
 embriotoxicidad . . . . . 227  
 estructura química de los  
 principales . . . . . 83  
 GLUCORONO-CONJUGACION  
 en el feto . . . . . 237  
 en el recién nacido . . . 247  
 GLUCOSA-6-FOSFATO  
 DEHIDROGENASA  
 deficiencia por alteración  
 genética . . . . . 26  
 GLUCOSIDOS CARDIACOS  
 toxicidad relativa . . . . 249  
 GLUTETIMIDE  
 adicción . . . . . 171-173  
 efecto teratogénico . . . 232  
 metabolismo . . . . . 188  
 síndrome de abstinencia . 175  
 GRIS, síndrome . . . . . 238  
 GRISEOFULVIN  
 dermatitis por contacto . 195  
 efectos colaterales . . . . 44  
 fotosensibilización . . . . 217  
 porfiria hepática . . . . . 36  
 reacciones indeseables . . 68  
 GUANETIDINA  
 toxicidad fetal (rata) . . 242

**H**

HABITO . . . . . 166-169  
 drogas que producen.171-177  
 HAPTENO (s)  
 las drogas como . . . . . 185



- HARMONIL (ver Deserpidina)
- HASHISH (ver Cannabis)
- HEMACEL  
reacciones alérgicas . . . 202
- HEMATICOS, trastornos  
por anilínicos . . . . . 155  
por antihistamínicos. 132-134-  
139  
por pirazolónicos . 157-158  
por salicílicos . . . 150-153  
por tranquilizantes . 11-116
- HEMOGLOBINA  
atípica (H) . . . . . 22  
atípica (Zurich) . . . . . 20  
normal . . . . . 22
- HEMOLISIS  
por anilínicos . . . . . 156  
por drogas . . . . . 51
- HEMOLITICA (anemia)  
por drogas . . . . . 29-30
- HEPATOMEGALIA  
por corticoesteroides . . . 93
- HEPATOPATIAS  
como efecto colateral . . . 47
- HEPTOBARBITAL  
hábito . . . . . 173
- HEROINA . . . . . 170  
hábito-adicción . . 172-177
- HERXHEIMER, reacción de . 193
- HEXACLOROFENO  
porfiria cutánea . . . . . 36
- HEXAMETONIO  
efectos colaterales . . . . 48  
ileus neonatal . . . . . 239  
toxicidad fetal . . . . . 245
- HEXETAL  
hábito . . . . . 173
- HEXILRESORCINOL  
reacciones alérgicas . . . 201
- HEXOBARBITAL  
toxicidad según edad . . 246
- HIALURONIDASA  
reacciones alérgicas . . . 199
- HIBERNACION ARTIFICIAL  
por clorpromazina . . . . 114
- HIDANTOINICOS  
proliferación maligna . 61-62
- HIDRACID (ver Isoniazida)
- HIDRALAZINA  
reacciones alérgicas . . . 202
- HIDRATO DE CLORAL  
discrasias sanguíneas . . . 55  
púrpura por . . . . . 61  
reacciones alérgicas . . . 202  
toxicidad neonatal . . . . 239
- HIDRAZIDA DEL ACIDO  
ISONICOTINICO  
(ver Isoniazida)
- HIDROCORTAMATE . . . . . 85
- HIDROCORTISONA . . . . . 85  
discrasias sanguíneas . . . 56  
dosis equivalente con otros  
corticoesteroides . . . . . 87  
efectos colaterales . . . . . 84  
teratogenicidad . . . 222-230
- HIDROCORTONE  
(ver Hidrocortisona)
- HIDROXICINA . . . . . 107  
discrasias sanguíneas . . . 55
- HIDROXICLOROQUINA  
efectos colaterales . 159-161
- HIOSCIAMINA  
discrasias sanguíneas . . . 56
- HIPERCORTISONISMO . 92-97-  
99
- HIPERPLASIA (linfoidea)  
por difenilhidantoína . 49-64
- HIPERPLASIA (médula ósea). 56  
del tejido eritroblástico . 56  
del tejido mieloblástico . 57

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| primaria . . . . .             | 59      |
| secundaria . . . . .           | 60      |
| HIPERPIGMENTACION              |         |
| por corticoesteroides . . . .  | 93      |
| HIPER-REACTIVIDAD . . . .      | 14      |
| HIPERSENSIBILIDAD . 181-189    |         |
| HIPERTENSION (arterial)        |         |
| por corticoesteroides . 92-96  |         |
| HIPERTENSIVA                   |         |
| (enfermedad) . . . . .         | 92      |
| HIPNOTICOS                     |         |
| adicción . . . . .             | 173     |
| reacciones indeseables - VIII  |         |
| toxicidad neonatal . . . .     | 239     |
| HIPOCATALASIA . . . . .        | 34      |
| HIPOGLICEMIANTES               |         |
| reacciones alérgicas . . . .   | 202     |
| reacciones indeseables - VIII  |         |
| HIPOMELIA . . . . .            | 224     |
| HIPOPLASIA (médula ósea) . 57  |         |
| por drogas antileucémicas . 57 |         |
| HIPO-REACTIVIDAD . . . .       | 14      |
| HIPOTENSION ARTERIAL           |         |
| por tranquilizantes . . . .    | 115     |
| HIPOTENSION ORTOSTATICA        |         |
| por hexametonio . . . . .      | 48      |
| por pentolinio . . . . .       | 48      |
| HIPOTENSORES (drogas)          |         |
| reacciones alérgicas . . . .   | 202     |
| HIPOTERMIA                     |         |
| por clorpromazina . . . .      | 114     |
| HISTADYL (ver Metapirilene)    |         |
| HISTAMINA . . . . .            | 182     |
| trastornos alérgo-símiles por  |         |
| - liberación . . . . .         | 204     |
| - liberación por mecanismo     |         |
| antigénico . . . . .           | 183     |
| - liberadores . . . . .        | 205-206 |
| - toxicidad fetal (rata) . 242 |         |
| - toxicidad relativa . . . .   | 249     |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| HOMATROPINA                   |     |
| discrasias sanguíneas . . . . | 56  |
| liberación de histamina . 206 |     |
| HORMONAS                      |     |
| efecto teratogénico . . . .   | 230 |
| reacciones alérgicas . . . .  | 199 |
| reacciones indeseables - VIII |     |
| HORMONAS SEXUALES             |     |
| embriotoxicidad . . . . .     | 227 |

I

|                                         |         |
|-----------------------------------------|---------|
| I <sub>131</sub> (ver Yodorradioactivo) |         |
| embriotoxicidad . . . . .               | 227     |
| IATROGENICO (a)                         |         |
| enfermedades . . . . .                  | pág. VI |
| ICTERICIA                               |         |
| por fenotiazínicos . . . .              | 118     |
| IDIOSINCRASIA . . . . .                 | 14      |
| a los antibióticos . . . . .            | 76      |
| de origen genético                      |         |
| - acetiltransferasa . . . .             | 30      |
| - alteraciones estructura               |         |
| química . . . . .                       | 20      |
| - catalasa . . . . .                    | 34      |
| - deficiencia enzimática . 25           |         |
| - glucosa-6-fosfato deh. . 26           |         |
| - hemoglobina . . . . .                 | 20      |
| - otras alteraciones . . . .            | 37      |
| - pseudocolinesterasa . . . 23          |         |
| - sintetasa . . . . .                   | 34      |
| -- superproducción                      |         |
| enzimática . . . . .                    | 34      |
| reacciones . . . . .                    | 11      |
| ILEUS NEONATAL . . . . .                | 239     |
| ILOTICINA (ver Eritromicina)            |         |
| IMIPRAMINA . . . . .                    | 106     |
| discrasias sanguíneas . . . .           | 55      |
| efecto teratogénico . . . .             | 231     |
| reacciones indeseables - VIII           |         |



|                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| primaria . . . . .                   | 59      |
| secundaria . . . . .                 | 60      |
| <b>HIPERPIGMENTACION</b>             |         |
| por corticoesteroides . . . . .      | 93      |
| <b>HIPER-REACTIVIDAD</b> . . . . .   | 14      |
| <b>HIPERSENSIBILIDAD</b> . 181-189   |         |
| <b>HIPERTENSION (arterial)</b>       |         |
| por corticoesteroides . 92-96        |         |
| <b>HIPERTENSIVA</b>                  |         |
| (enfermedad) . . . . .               | 92      |
| <b>HIPNOTICOS</b>                    |         |
| adicción . . . . .                   | 173     |
| reacciones indeseables - VIII        |         |
| toxicidad neonatal . . . . .         | 239     |
| <b>HIPOCATALASIA</b> . . . . .       | 34      |
| <b>HIPOGLICEMIANTES</b>              |         |
| reacciones alérgicas . . . . .       | 202     |
| reacciones indeseables - VIII        |         |
| <b>HIPOMELIA</b> . . . . .           | 224     |
| <b>HIPOPLASIA (médula ósea)</b> . 57 |         |
| por drogas antileucémicas . 57       |         |
| <b>HIPO-REACTIVIDAD</b> . . . . .    | 14      |
| <b>HIPOTENSION ARTERIAL</b>          |         |
| por tranquilizantes . . . . .        | 115     |
| <b>HIPOTENSION ORTOSTATICA</b>       |         |
| por hexametonio . . . . .            | 48      |
| por pentolinio . . . . .             | 48      |
| <b>HIPOTENSORES (drogas)</b>         |         |
| reacciones alérgicas . . . . .       | 202     |
| <b>HIPOTERMIA</b>                    |         |
| por clorpromazina . . . . .          | 114     |
| <b>HISTADYL (ver Metapirilene)</b>   |         |
| <b>HISTAMINA</b> . . . . .           | 182     |
| trastornos alergo-símiles por        |         |
| - liberación . . . . .               | 204     |
| - liberación por mecanismo           |         |
| antigénico . . . . .                 | 183     |
| - liberadores . . . . .              | 205-206 |
| - toxicidad fetal (rata) . 242       |         |
| - toxicidad relativa . . . . .       | 249     |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| <b>HOMATROPINA</b>              |     |
| discrasias sanguíneas . . . . . | 56  |
| liberación de histamina . 206   |     |
| <b>HORMONAS</b>                 |     |
| efecto teratogénico . . . . .   | 230 |
| reacciones alérgicas . . . . .  | 199 |
| reacciones indeseables - VIII   |     |
| <b>HORMONAS SEXUALES</b>        |     |
| embriotoxicidad . . . . .       | 227 |

I

|                                               |         |
|-----------------------------------------------|---------|
| <b>I<sub>131</sub> (ver Yodorradioactivo)</b> |         |
| embriotoxicidad . . . . .                     | 227     |
| <b>IATROGENICO (a)</b>                        |         |
| enfermedades . . . . .                        | pág. VI |
| <b>ICTERICIA</b>                              |         |
| por fenotiazínicos . . . . .                  | 118     |
| <b>IDIOSINCRASIA</b> . . . . .                | 14      |
| a los antibióticos . . . . .                  | 76      |
| de origen genético                            |         |
| - acetiltransferasa . . . . .                 | 30      |
| - alteraciones estructura                     |         |
| química . . . . .                             | 20      |
| - catalasa . . . . .                          | 34      |
| - deficiencia enzimática . 25                 |         |
| - glucosa-6-fosfato deh. . 26                 |         |
| - hemoglobina . . . . .                       | 20      |
| - otras alteraciones . . . . .                | 37      |
| - pseudocolinesterasa . . . 23                |         |
| - sintetasa . . . . .                         | 34      |
| - superproducción                             |         |
| enzimática . . . . .                          | 34      |
| reacciones . . . . .                          | 11      |
| <b>ILEUS NEONATAL</b> . . . . .               | 239     |
| <b>ILOTICINA (ver Eritromicina)</b>           |         |
| <b>IMIPRAMINA</b> . . . . .                   | 106     |
| discrasias sanguíneas . . . . .               | 55      |
| efecto teratogénico . . . . .                 | 231     |
| reacciones indeseables - VIII                 |         |



INCIDAL . . . . . 129

INDICE TERAPEUTICO . . . 12

INDOL

proliferación maligna . . . 62

INFECCION (es)

micóticas sobreagregadas . 75

por bacterias saprofitas . 74

por cepas resistentes . . . 69

por estafilococo penicilino-

resistente . . . . . 73

por gérmenes Gram negativos

resistentes . . . . . 73

sobreagregadas . . . . . 74

INMUNIDAD (mecanismo)

interferencia en el . . . 84-93

INMUNIZANTES (sueros)

reacciones alérgicas . . . 204

INSECTICIDAS

discrasias sanguíneas . 55-58

INSULINA

efecto teratogénico . . . 231

reacciones alérgicas . . . 199

INTOXICACION AGUDA

por antihistamínicos . . . 141

INTRA-ARTICULAR

administración de

corticoesteroides . . . . 95

IPRAL (ver Probarbital)

IPRONIAZIDA

discrasias sanguíneas . . . 55

ISOCARBOXACIDA

reacciones alérgicas . . . 200

ISOCODEINA

toxicidad relativa . . . . 248

ISONIAZIDA

discrasias sanguíneas . . . 54

inactivación metabólica . . 32

polineuritis . . . . . 30

toxicidad según edad . . . 233

ISOPROMETAZINA . . . . 105

ISOPROTERENOL

taquicardia por . . . . . 45

ISORENIN (ver Isoproterenol)

ISOTAZINA . . . . . 105

ISOTIPENDI . . . . . 106

ISOTOPOS RADIOACTIVOS

embriotoxicidad . . . . . 227

teratogenicidad . . . 222-232

ISUPREL (ver Isoproterenol)

## J

JABONES

dermatitis por contacto . . 195

## K

KANAMICINA

discrasias sanguíneas . . . 53

púrpura por . . . . . 61

reacciones indeseables . . 68

sordera . . . . . 76

KANTREX (ver Kanamicina)

KENACORT

(ver Triamcinolona)

K-VITRAT

(ver Acetamida-metil-naftol)

## L

L-1935 compuesto . . . . . 242

LARGACTIL

(ver Clorpromazina)

LARGON (ver Propiomazina)

LAXANTES

en embarazo . . . . . 236

LECANIL (ver Ectilurea)

LECITHOL (ver Lecitinas)

LECITINAS

hiperplasia eritroblástica . 51



LEDERCORT  
(ver Triamcinolona)  
LERETINA (ver Anileridina)  
LERGIGAN  
(ver Isoprometazina)  
LSD-25  
(ver Dietilamida del ácido  
lisérgico)  
L-SERINA DIAZOACETATO  
efecto citostático . . . . . 52  
LEUCEMIA  
drogas que producen . . . 65  
tratamiento . . . . . 60  
LEUCOPENIA . . . . . 61  
fenotiazínicos . . . . . 61  
metimazole . . . . . 62  
LEUQUERAN  
(ver Mostazas nitrogenadas)  
LEVODROMORAN  
hábito-adicción . . . . . 172  
LEVOMEPROMAZINA . . . 105  
LEVORFAN (ver Levodromoran)  
LIBRIUM (ver Clordiazepoxide)  
LIDOCAINA  
dermatitis por contacto . . 195  
reacciones alérgicas . . . 199  
LINFOMAS  
hidantoinícos . . . . . 65-66  
LINFOPENIA  
glucocorticoides . . . . . 88  
LIPIDOS  
trastornos metabólicos.88-89-  
90  
LIRANOL (ver Promazina)  
LISOZIMA  
reacciones alérgicas . . . 199  
LONGIFEN . . . . . 129  
LUCIDIL (ver Benactizina)  
LUMINAL (ver Fenobarbital)  
LUMIRELAX

(ver Metocarbamol)  
LUVISTIN . . . . . 128  
LUZ  
absorción . . . . . 211

**M**

MAFARSEN (ver Arsenicales)  
MAGNACORT  
(ver Hidrocortamate)  
MALATION . . . . . 242  
MARIHUANA (ver Cannabis)  
adicción . . . . . 172-174  
MARLATE (ver Metoxicloro)  
MARPLAN (ver Isocarboxacida)  
MARSILID (ver Isoproniazida)  
MASTOCITOS  
histamina en los . . . . . 205  
MATROMICINA  
(ver Oleandomicina)  
MEBARAL (ver Prominal)  
MEBUTAMATO  
metabolismo . . . . . 188  
reacciones alérgicas . . . 202  
MECLIZINA  
teratogenicidad.222-220-231  
MEDINAL (ver Barbitol)  
MEDIOS DE DIAGNOSTICO  
reacciones alérgicas . . . 202  
reacciones indeseables - VIII  
MEDOMINA  
(ver Heptobarbital)  
MEDROL  
(ver Metilprednisolona)  
MEDULA OSEA  
hiperplasia . . . . . 56  
hipoplasia . . . . . 57  
MEFENESINA  
anemia . . . . . 28  
discrasias sanguíneas . . . 56

- MEFENOXALONA  
metabolismo . . . . . 188
- MEFENTOINA  
discrasias sanguíneas . . . 54
- MEFOBARBITAL (ver Prominal)
- MELANINA  
absorción de luz solar . . 212
- MELLERIL (ver Tioridazina)
- MENADIONA  
toxicidad fetal . . . . . 245  
toxicidad según edad . . . 233
- MENSTRUACION  
trastornos, por corti-  
coesteroides . . . . . 96
- MEPAZINA . . . . . 106  
(ver Metopromazina)
- MEPERIDINA  
depresión respiratoria por . 239  
discrasias sanguíneas . . . 56  
hábito, dependencia . 172-177  
toxicidad fetal . . . 243-244  
toxicidad neonatal . . . 243
- MEPIRAMINA . . . . . 242
- MEPROBAMATO  
adicción . . . 171-173-176  
alteraciones del  
comportamiento . . . . 109  
alteraciones sanguíneas . 111  
discrasias sanguíneas . . . 55  
hábito . . . . . 177  
metabolismo . . . . . 188  
reacciones alérgicas . 112-200  
síndrome de abstinencia . 175  
toxicidad fetal . . . . . 244
- MEPROSPAN  
(ver Meprobamato)
- MER (ver Triparanol) . . . . 29
- MERALURIDE  
discrasias sanguíneas . . . 56  
reacciones alérgicas . . . 201
- MERATRAN (ver Pipradol)
- MERCAPTOIMIDAZOLICOS  
(derivados)  
discrasias sanguíneas . . . 54  
toxicidad fetal . . . . . 244
- MERCAPTOPURINA  
efecto citostático . . . . . 52  
efecto teratogénico . . . 230
- MERCUHIDRIN  
(ver Meraluride)
- MERCURIALES INORGANICOS  
discrasias sanguíneas . . . 54
- MERCURIALES ORGANICOS  
discrasias sanguíneas . 54-60-  
198  
reacciones alérgicas . . . 201
- MERCURIO (compuesto de)  
hiperplasia mieloidea . . . 52
- MERTHIOLATE  
(ver Thimerosal)
- MESANTOINA  
(ver Fenilhidantoína)
- MESCALINA  
hábito-adicción . . . . . 174
- METABOLISMO  
alteraciones  
- de las porfirinas . . . . . 35  
- en adicción . . . . . 169  
- lipóideo . . . . . 90  
- por enfermedad hepática . 15-  
35  
- por tranquilizantes . . . 117  
en el recién nacido . . . . 247  
trastorno por corti-  
coesteroides . . . . . 90
- METADONA  
adicción . . . 170-172-177  
toxicidad neonatal . . . . 239
- METAFENILENE . . . . . 128  
agranulocitosis . . . . . 139



- discrasias sanguíneas . . . 54  
efectos colaterales . . . 130
- METAHEMOGLOBINA**  
por anilínicos . . . . . 154  
por hemoglobina H . . . . 24
- METANFETAMINA**  
metabolismo . . . . . 188
- METANOL**  
discrasias sanguíneas . . . 56
- METAPIRILENE** . . . . . 128  
discrasias sanguíneas . . . 54  
efectos colaterales . . . 130  
intoxicación aguda . 141-142  
manifestaciones tóxicas . 133  
potencia relativa . . . . 131  
trastornos gastro-  
intestinales . . . . . 131
- METASERPIDINA** . . . . . 107
- METDILAZINE** . . . . . 129
- METHACIDE** (ver Tolueno)
- METICILINA**  
reacciones alérgicas . . . 200
- METICLOTIAZIDA**  
reacciones alérgicas . . . 201
- METICORTELONE**  
(ver Prednisona)
- METICORTEN** (ver Prednisona)
- METILCOLANTRENO**  
proliferación maligna por . 62
- METILDOPA**  
fiebre . . . . . 197  
reacciones alérgicas . . . 202
- METILFENIDATO** . . . . . 107
- METILPARAFINOL**  
discrasias sanguíneas . . 198
- METILPROCLORPERAZINA** 106
- METILSERGIDE**  
metabolismo . . . . . 188
- METIMAZOLE**  
discrasias sanguíneas . . . 58
- METIPRILON**  
adicción . . . . . 171-173  
síndrome de abstinencia . 175
- METOCARBAMOL** . . . . . 107  
hábito . . . . . 173
- METOPON**  
hábito-dependencia. 172-177
- METOPROMAZINA** . . . . 105  
discrasias sanguíneas . 54-55
- METOPTERINA**  
efecto citostático . . . . 52
- METOSUXIMIDA**  
reacciones alérgicas . . . 200
- METOTREXATE**  
efecto citostático . . . . 52  
efecto teratogénico . . . 230
- METOXICLORO**  
discrasias sanguíneas . . . 54
- METRAZOL**  
toxicidad selectiva . . . . 248
- MIANESINA** (ver Mefenesina)
- MIASTENIA NEONATAL** . 239
- MICOSIS**  
sobreagregadas . . . . . 75
- MICOSTATIN** (ver Nistatin)
- MICROMELIA** . . . . . 224
- MILERAN** (ver Busulferin)
- MILONTON** (ver Fensuximide)
- MILTOWN** (ver Meprobamato)
- MINERALOCORTICOIDES** . 84  
clasificación . . . . . 85
- MODERIL** (ver Rescinamina)
- MONILIASIS**  
drogas antimoniliásicas . 70  
sobreagregadas . . . . . 75
- MORFINA**  
adicción . . . . . 170-176-177  
depresión respiratoria  
fetal . . . . . 239  
dermatitis por contacto . 195



- discrasias sanguíneas . . . 56  
 intoxicación . . . . . 11  
 liberación de histamina . 206  
 síndrome de abstinencia . 175  
 toxicidad fetal.238—240—244  
 toxicidad neonatal . . . . 243  
 toxicidad relativa . . . . 248  
 toxicidad según edad . . 233  
**MORFINANOS** (derivados)  
   adicción . . . . . 172  
**MORFINICOS** (derivados)  
   adicción . . . . . 172  
   síndrome de abstinencia . 175  
**MORFINONICOS** (derivados)  
   adicción . . . . . 172  
**MORNIDINE** (ver Pipamazina)  
**MOSTAZA ARTIFICIAL**  
   (ver Trinito-tert-butil-tolueno)  
**MOSTAZAS NITROGENADAS**  
   efecto citostático . . . . 52  
   embriotoxicidad . . . . . 226  
   teratogenicidad . . . . . 222  
**MOSTAZAS SULFURADAS**  
   efecto citostático . . . . 52  
**MOVIREN** (ver Diprocetil)  
**MULTERGAN** . . . . . 129  
**MUSCULARES** (trastornos)  
   por corticoesteroides . 88—89—  
   93  
**MUSTARGEN**  
   (ver Mostazas nitrogenadas)  
**MUTACION**  
   en resistencia bacteriana . 69  
**MYCIFRADIN** (ver Neomicina)

## N

- NAFAZOLINA**  
   discrasias sanguíneas . . . 56  
   toxicidad según edad . . . 233  
**NAFTALENO**  
   anemia . . . . . 28  
   hiperplasia eritroblástica . 51  
**NAFTALINA** (ver Naftaleno)  
**NAFTICLORINA**  
   (ver Mostazas nitrogenadas)  
**NALORFINA** . . . . . 243  
   liberación de histamina . 206  
**NANDROLONE**  
   reacciones alérgicas . . . 199  
**NARCOTICOS**  
   reacciones indeseables — VIII  
   toxicidad neonatal . . . . 239  
   toxicidad relativa . . . . 248  
**NATRIONEX**  
   (ver Acetazolamida)  
**NAUSEA**  
   por tricomicina . . . . . 47  
**NEMBUTAL** (ver Pectobarbital)  
**NEOANTERGAN**  
   (ver Pirilamina)  
**NEOARSFENAMINA**  
   dermatitis por contacto . 195  
   fiebre . . . . . 197  
   liberación de histamina . 206  
   toxicidad selectiva . . . . 17  
**NEOCINCOFENO** . . . . . 147  
**NEOHETRAMINA**  
   (ver Tonzilamina)  
**NEOMICINA**  
   discrasias sanguíneas . . . 53  
   púrpura por . . . . . 61  
   reacciones indeseables . . 68  
**NEONAL** (ver Butetal)  
**NEONATAL**, toxicidad . . . 243  
**NEONATOLOGIA** . . . . . 245  
**NEOQUIPENIL** (ver Primaquina)  
**NEOSTIBOSAN**  
   (ver Antimonioales)  
**NEO-SYNEFRINA**



(ver Fenilefrina)  
**NERBAFEN**  
 púrpura por . . . . . 61  
**NEUROLOGICO (s)**  
 trastornos, como efectos  
 colaterales . . . . . 47  
**NEUROMUSCULAR (bloqueo)**  
 por antibióticos . . . . . 80  
**NEUROPATIAS**  
 por corticoesteroides . . . 93  
**NEUROVEGETATIVAS (drogas)**  
 reacciones alérgicas . . . 201  
**NIACINA**  
 malformaciones  
 congénitas . . . . . 233  
**NIAZOL (ver Nafazolina)**  
**NICOTIBINA (ver Isoniazida)**  
**NICOTINA**  
 efecto teratogénico . . . 231  
 toxicidad fetal . . . 241-245  
 toxicidad selectiva . . . . 17  
**NILERGEX (ver Isotipendi)**  
**NISENTIL (ver Alfraprodina)**  
**NISTATIN**  
 discrasias sanguíneas . . . 53  
**NISTOMAN (ver Tetrabenazina)**  
**NITROFURANTOINA**  
 anemia . . . . . 28  
 discrasias sanguíneas . . . 54  
 reacciones alérgicas . . . 201  
 toxicidad fetal . . . . . 244  
**NITROFURAZONA**  
 dermatitis por contacto . 195  
 reacciones alérgicas . . . 201  
**NITROMIN**  
 (ver Mostazas nitrogenadas)  
**NO BARBITURICOS (derivados)**  
 adicción . . . . . 173  
**NOLUDAR (ver Metiprilon)**  
**NORFINA**

hábito-adicción . . . . . 172  
**NORMOREACTIVIDAD A**  
**DROGAS** . . . . . 14  
**NOSTAL (ver Propalilonal)**  
**NOSTIN (ver Ectilurea)**  
**NOVALGINA (ver Dipirona)**  
**NOVATROPINA**  
 (ver Homatropina,  
 metilbromuro de)  
**NOVOBIOCINA**  
 discrasias sanguíneas . . . 53  
 efecto curariforme . . . . 76  
 reacciones alérgicas . . . 200  
 resistencia cruzada . . . . 72  
 toxicidad fetal . . . . . 244  
 toxicidad relativa . . . . 249  
 toxicidad según edad . . 246  
**NOVOCAINA (ver Procaína)**  
**NOVATOFAN**  
 (ver Neocincófono)  
**NOZINAN**  
 (ver Levomepromazina)  
**NUMORFAN (ver Oximorfona)**  
**NUPERCAINA (ver Dibucaina)**

**O**

**OBESEDRIN**  
 (ver Dextroanfetamina)  
**OLEANDOMICINA**  
 discrasias sanguíneas . . . 53  
 resistencia cruzada . . . . 72  
**OMERIN** . . . . . 129  
**OPIO** . . . . . 167  
 dermatitis por contacto . 195  
**OPOTERICOS**  
 reacciones alérgicas a . . 204  
**ORABETIC (ver Carbutamina)**  
**ORFENANDRINA** . . . . . 107  
**ORINASE (ver Tolbutamida)**



- ORTAL (ver Hexetal)
- ORTEDRINA (ver Anfetamina)
- OSTEOPOROSIS  
corticoesteroides . . . 93-96
- ORRABAINA . . . . . 249  
toxicidad selectiva . . . . 17
- OXAZOLIDINICOS (derivados)  
proliferación maligna . . . 61
- OXIDO NITROSO  
toxicidad neonatal . . . . 231
- OXIFENBUTAZONA . . . . 147  
efectos colaterales . . . . 159
- OXIGENO  
efecto teratogénico . . . . 230
- OXILONA (ver Fluorometola)
- OXIMORFONA  
hábito-adicción . . . . . 172
- OXITETRACICLINA  
discrasias sanguíneas . 53-60-  
198
- P**
- PABA  
dermatitis por contacto . 196
- PACATAL (ver Mepazina)
- PALFIUM (ver Dextromoramide)
- PAMAQUINA  
anemia . . . . . 28  
discrasias sanguíneas . . . 53
- P-AMINOFENOL  
anemia . . . . . 28
- P-AMINO-SALICILICO, ácido  
dermatitis por contacto . 196  
fiebre . . . . . 197  
reacciones alérgicas . . . 201
- PANCITOPENIA . . . . . 61  
aspirina . . . . . 62  
barbitúricos . . . . . 62  
cloranfenicol . . . . . 61
- PANECTIL (ver Trimeprazina)
- PANTOMICINA  
(ver Eritromicina)
- PANTOPON  
hábito-adicción . . . . . 172
- PANTOTENICO, ácido  
efecto teratogénico . . . 232
- PAPAVERINA  
liberación de histamina . 206
- PARA-AMINOSALICILICO,  
ácido  
anemia . . . . . 28  
discrasias sanguíneas . . . 53
- PARACODID  
(ver Dihidrocodeína)
- PARACORT (ver Prednisona)
- PARACORTEF  
(ver Prednisolona)
- PARADIONE  
(ver Parametadione)
- PARALDEHIDO  
toxicidad neonatal . . . . 239
- PARAMETADIONE  
discrasias sanguíneas . . . 54
- PARAMETASONA . . . . . 85
- PARSIDOL (ver Isotazina)
- PARTO DIRIGIDO . . . . . 243
- PAS (ver Para-amino-salicílico,  
ácido)
- P-CLOROXILENOL  
hiperplasia mieloidea . . . 52
- PEGAMONE (ver Etotoína)
- PENICILENATO  
(conjugado) . . . . . 186
- PENICILENICO, ácido . . . 186
- PENICILINA . . . . . 72  
alergia . . . . . 76  
complejos antigénicos . . . 186  
dermatitis por contacto . 195  
discrasias sanguíneas . . . 53



- efecto teratogénico . . . . 230  
 reacción alérgica . . 79-184-  
 200  
 reacciones indeseables - VIII  
 resistencia . . . . . 75  
 resistencia del estafilococo.77  
 shock anafiláctico . . . . 258  
 toxicidad fetal . . . . . 244  
 toxicidad relativa . . . . . 249  
 toxicidad según edad . . . 246
- PENICILINA BENZATINICA**  
 reacciones alérgicas . . . 200
- PENICILINA G.**  
 CRISTALINA . . . . . 200
- PENICILINA G. PROCAINA**  
 púrpura por . . . . . 61  
 reacciones alérgicas . . . 200
- PENICILINA V**  
 (ver Fenoximetilpenicilin)
- PENICILOILICO**  
 (conjugado) . . . . . 186
- PENITRACIN** (ver Bacitracina)
- PENTAERITRITOL**  
 TETRANITRATO  
 discrasias sanguíneas . . . 56
- PENTOBARBITAL**  
 discrasias sanguíneas . . . 56  
 hábito . . . . . 173  
 metabolismo . . . . . 188  
 toxicidad relativa . . . . . 248
- PENTOLINIO**  
 efectos colaterales . . . . 48  
 hipotensión arterial . . . . 45
- PENTOTAL** (ver Tiopental)
- PERAZIL** . . . . . 128
- PERAZINA** . . . . . 105
- PERCORTEN** (ver DOCA)
- PERFENAZINA** . . . . . 106  
 efecto teratogénico . . . 231
- PERIACTIN**  
 (ver Ciproheptadina)
- PERIARTERITIS NUDOSA** . 193
- PERITRATE**  
 (ver Pentaeritritol tetra-  
 nitrato)
- PERMITIL** (ver Flufenazina)
- PEROXIDO DE HIDROGENO**  
 necrosis . . . . . 34
- PETIDINE** (ver Meperidina)  
 liberación de histamina . 206
- PICROTOXINA**  
 toxicidad selectiva . . . . 17
- PILOCARPINA**  
 efecto teratogénico . . . 231
- PIMINODINA**  
 hábito-adicción . . . . . 173
- PIPAMAZINA** . . . . . 106
- PIPERACETAZINA** . . . . 106
- PIPERAZINICOS**  
 DERIVADOS . . . . . 105  
 alteraciones nerviosas  
 centrales . . . . . 109  
 dermatitis por contacto . 195
- PIPERIDINICOS**  
 DERIVADOS . . . . . 106  
 adicción . . . . . 173
- PIPRADOL** . . . . . 107  
 discrasias sanguíneas . . . 55
- PIRAMIDON** (ver Aminopirina)
- PIRANISAMINA** . . . . . 128
- PIRARREUMOL**  
 (ver Fenilbutazona)
- PIRATIAZINA** . . . . 106-129  
 efecto teratogénico . . . 231
- PIRAZOLONICOS**  
 (derivados) . . . . . 146  
 agranulocitosis . . . . . 156  
 discrasias sanguíneas.58-156  
 efectos indeseables . . . 156  
 núcleo-químico . . . . . 148



- reacciones alérgicas . . . 203
- PIRIBENZAMINA  
(ver Tripelenamina)
- PIRIDINA  
hiperplasia mieloidea . . . 52
- PIRIDINDENICOS  
(derivados) . . . 127-129
- PIRIDOL (ver Aminopirina)
- PIRILAMINA . . . 128  
efectos colaterales . . . 130  
intoxicación aguda . . . 141  
potencia relativa . . . 131
- PRIMETAMINA  
discrasias sanguíneas . . . 54
- PRIMIDINAS  
dermatitis por contacto . . 196
- PIROGALOL  
hiperplasia mieloidea . . . 52
- PIROBUTAMINA . . . 128  
efectos colaterales . . . 130
- PIRROLAZOTE  
(ver Piratiazina)
- PIRROLIDINICOS  
(derivados) . . . 106
- PLACEBO  
efectos colaterales . . . 4
- PLACIDIL (ver Etclorovinol)
- PLAQUENIL  
(ver Hidroxicloroquina)
- PLASMIN (ver Fibrinolisisina)
- PLASMOQUINA  
(ver Pamaquina)
- PLATA COLOIDAL  
discrasias sanguíneas . . . 54  
hemólisis . . . 51
- PLEGICIL (ver Acepromazina)
- PLOMO  
discrasias sanguíneas . . . 56  
hiperplasia eritroblástica . 51-
- porfiria cutánea . . . 36  
toxicidad selectiva . . . 17
- POLARAMINA . . . 128
- POLIFARMACIA . . . 250
- POLIMIXINA B  
reacciones indeseables . . 68  
resistencia cruzada . . . 72  
toxicidad fetal (ratas) . . 242
- POLIMORFISMO  
de alteraciones  
teratogénicas . . . 234
- POLISACARIDO  
SULFATADO . . . 205
- POLITIAZIDA  
reacciones alérgicas . . . 200
- POLIVINILPIRROLIDON  
liberación de histamina . 206
- PONTOCAINA (ver Tetracaína)
- PORFIRIA HEPATICA . . . 35  
por barbitúricos . . . 36
- PORFIRINAS  
fototoxicidad . . . 217  
metabolismo . . . 35
- POSTAFEN (ver Buclicine)
- POTASIO  
toxicidad selectiva . . . 17
- PREDNISONA  
discrasias sanguíneas . . . 56  
dosis equivalentes con otros  
corticoesteroides . . . 87  
efectos colaterales . . . 84  
principales efectos  
colaterales . . . 89  
trastornos gastro-  
intestinales . . . 91
- PREDNISOLONA  
discrasias sanguíneas . . . 56  
dosis equivalente con otros  
corticoesteroides . . . 87



- efectos colaterales . . . . . 84  
trastornos gastro-  
  intestinales . . . . . 91  
PRIMADOL (ver Fenazonina)  
PRIMAQUINA  
  anemia . . . . . 28  
  anemia hemolítica . . . . . 22  
  metabolización por  
  G-6-FD . . . . . 26  
PRISCOL (ver Tolazolina)  
PRISCOLINE (ver Tolazolina)  
PRIVINA (ver Nafazolina)  
PRO-ANAFILATOXINA . . . 205  
PRO-BANTHINE  
  (ver Propantelina)  
PROBARBITAL  
  hábito . . . . . 173  
PROBENICID  
  discrasias sanguíneas . . . 56  
PROCAINA  
  dermatitis por contacto . . 195  
  inhibición de pseudo-  
  colinesterasa . . . . . 25  
  reacciones alérgicas . . . 199  
PROCAINAMIDA  
  anemia . . . . . 28  
  discrasias sanguíneas . . . 56  
  reacciones alérgicas . . . 202  
PROCARDYL  
  (ver Procaïnãmida)  
PROCLORPERAZINA . . . . 105  
  efecto teratogénico . . . 231  
PROFAMINA (ver Anfetamina)  
PROFENPIRIDAMINA . . . 128  
  intoxicación aguda . . . . 142  
  potencia relativa . . . . . 131  
PROFORMIFEN . . . . . 107  
PROGESTERONA  
  efecto en ratón . . . . . 246  
  teratogenicidad . . . . . 222  
  toxicidad según edad . . . 239  
PROGESTINAS . . . . . 244  
PROKETAZINA  
  (ver Carfenazina)  
PROLIFERACION MALIGNA  
  drogas que producen . . . 61  
PROMAZINA . . . . . 105  
  agranulocitosis . . . . . 116  
  metabolismo . . . . . 188  
PROMETAZINA . . . 105-129  
  dermatitis por contacto . . 195  
  efecto anticolinérgico . . 137  
  efectos colaterales . . . . 130  
  fotosensibilización . . . . 140  
  parestias . . . . . 136  
  potencia relativa . . . . . 131  
  somnolencia . . . . . 135  
  toxicidad fetal (ratas) . . 242  
PROMINAL  
  hábito . . . . . 173  
PRONESTYL  
  (ver Procaïnãmida)  
PROPACIL  
  (ver Propiltiouracilo)  
PROPALILONAL  
  hábito . . . . . 173  
PROPANTELINA  
  discrasias sanguíneas . . . 56  
PROPICILINA  
  reacciones alérgicas . . . 200  
PROPILOTIURACILO  
  metabolismo . . . . . 188  
  reacciones alérgicas . . . 201  
PROPIOMAZINA . . . . . 105  
  reacciones alérgicas . . . 200  
PROSENIL  
  (ver Ciclobarbitál)  
PSEUDOCODEINA  
  toxicidad relativa . . . . . 248  
PSEUDOCOLINESTERASA



- atípica . . . . . 23  
 drogas que la inhiben . . . 25
- PSICOESTIMULANTES**  
 adicción (derivados) . . . 174  
 reacciones indeseables - VIII
- PSICOPATIAS**  
 como efecto colateral . . . 47
- PSICOTOMIMETICOS**  
 adicción a . . . . . 174
- PSICOTROPICAS (drogas)**  
 discrasias sanguíneas . . . 55
- PSIQUICO (s)**  
 trastornos, por corti-  
 coesteroides . . . . . 91
- PSORALENES**  
 fotodermatitis . . . . . 215
- PTALIDOMIDA . . . . . 220-226**  
 alteraciones óseas . . . 234  
 dismelia . . . . . 223-226  
 teratogenicidad . . . 221-222  
 teratogenicidad  
 (en ratas) . . . . . 234
- PTEROICO, ácido**  
 (ver Metopterina)
- PURINETOL**  
 (ver Mercaptopurina)
- PURPURA . . . . . 193**  
 no trombocitopénica por  
 drogas . . . . . 60  
 por cloranfenicol . . . . . 53  
 trombocitopénica por  
 drogas . . . . . 51-60
- PVP**  
 (ver Polivinilpirrolidon)
- PYRONIL . . . . . 128**
- Q**
- QUELICIN (ver Succinilcolina)**
- QUEMICETINA**  
 (ver Cloranfenicol)
- QUIMAR (ver Quimotripsina)**
- QUIMICA (estructura)**  
 hemoglobinas atípicas . . 22  
 pseudocolinesterasa atípica.25  
 reacciones indeseables por  
 alteración . . . . . 22
- QUIMIOTERICOS**  
 discrasias sanguíneas . . . 56  
 efecto teratogénico . . . 230  
 reacciones alérgicas.200-203
- QUIMOTRIPSINA**  
 reacciones alérgicas . . . 199
- QUINACRINA**  
 discrasias sanguíneas . . . 54
- QUINIDINA**  
 discrasias sanguíneas . 56-60-  
 68-198  
 fiebre . . . . . 197  
 reacciones alérgicas . . . 202  
 trombocitopenia . . . . . 62
- QUININA**  
 anemia . . . . . 28  
 discrasias sanguíneas . 54-60-  
 198  
 fiebre . . . . . 197  
 liberación de histamina . 206  
 púrpura por . . . . . 61  
 reacciones alérgicas . . . 201  
 toxicidad fetal . . . . . 245
- QUIPENIL (ver Pamaquina)**
- R**
- RADIACIONES IONIZANTES**  
 efecto citostático . . . . . 52  
 efecto teratogénico . . . 232
- RADIOACTIVOS, ISOTOPOS**  
 embriotoxicidad . . . . . 227  
 teratogenicidad . . . . . 222



RAUOLECTIL

(ver Butiriperazina)

RAUNOVA (ver Sirosingopin)

RAYOS X

teratogenicidad . . . . . 222

REACCIONES ALERGICAS . 260

REACCIONES FOTO-

ALERGICAS . . . . . 216

REACCIONES FOTO-

DINAMICAS . . . . . 214

REACCIONES FOTO-

INDUCIDAS . . . . . 8-211

fotosensibilización . . . . . 210

fototóxicas . . . . . 214

REACCIONES FOTO-

TOXICAS . . . . . 214

REACCIONES

IDIOSINCRATICAS . . . . . 11

alteración estructura

química . . . . . 20

idiosincrasia . . . . . 14

- adquirida . . . . . 15

- congénita . . . . . 18

- de origen genético . . . 19

otras alteraciones . . . . . 37

susceptibilidad . . . . . 11

variaciones enzimas . . . 25

REACCIONES

INDESEABLES . . . . . pág. VI

clasificación . . . . . 7

de tipo tóxico . . . . . 7-166

fotoinducidas . . . . . 8-211

frecuencia relativa - VIII

mortalidad por . . . . . 258

normas para evitarlas . . 259

por sensibilización . . 7-181

reacciones por

acostumbramiento . 7-168

teratogénicas y

embriotóxicas . . . 8-220

REACCIONES POR

INTOXICACION . . . . . 10

idiosincráticas

REACCIONES POR

SENSIBILIZACION . . . . . 81

alérgicas . . . . . 192

- inmediatas . . . . . 194

- tardías . . . . . 194

alérgicas, no demostradas. 193-

197

- indirectas . . . . . 193

anafilácticas . . . . . 193

de tipo sérico . . . 193-194

drogas que producen

frecuentemente . . . . . 198

frecuencia . . . . . 184

probablemente

alérgicas . . . . . 192-197

REACCIONES

TERATOGENICAS . . . . . 220

embriotóxicas . . . . . 220

REACTIVIDAD A DROGAS

variaciones cuantitativas . 12

REACTIVIDAD

INDIVIDUAL . . . . . 13

RECEN NACIDO

excreción de drogas . . . 250

metabolismo . . . . . 247

toxicidad selectiva . . . 245

RELACION

entre estructura química y

teratogenicidad . . . . . 232

RELACION DOSIS-EFECTO . 12

RELAJACION MUSCULAR

por derivados carbámicos. 114

RENALES (trastornos)

por anilínicos . . . . . 155

por pirazolónicos . . . . 158

RENESE (ver Politiazida)

RESCINNAMINA . . . . . 107



RESERPEX (ver Reserpina)

RESERPINA . . . . . 102-107

alteraciones

comportamiento . . . . . 109

- cardiovasculares . . . . . 111

- endocrinas o

metabólicas . . . . . 112

- extrapiramidales . . . . . 113

- nerviosas centrales . . . . . 109

- neurovegetativas . . . . . 110

derivados de la . . . . . 106

derivados:

núcleo-químico . . . . . 103

discrasias sanguíneas . . . . . 56

efecto teratogénico . . . . . 231

efectos colaterales . . . . . 104

hipotensión arterial . . . . . 115

rinitis neonatal . . . . . 239

toxicidad fetal . . . . . 244

toxicidad fetal (ratas) . . . . . 242

toxicidad neonatal . . . . . 243

RESISTENCIA (bacteriana)

cruzada entre antibióticos . 72

escherichia coli resistente . 74

estafilococo penicilino-

resistente . . . . . 73

infección por cepas

resistentes . . . . . 69

RINITIS NEONATAL . . . . . 239

RISTOCETINA

reacciones indeseables . . . 68

resistencia cruzada . . . . . 72

RISTON (ver Ristocetina)

RITALIN (ver Metilfenidato)

RIVOFLAVINA

teratogenicidad . . . 231-234

ROBAXIN (ver Metocarbamol)

RODINAL (ver P-aminofenol)

ROMICIL (ver Oleandomicina)

**S**

SALAMID (ver Salicilamida)

SALES DE Bi (ver Bismúticos)

SALBARSAN (ver Arsfenamina)

SALICILAMIDA . . . . . 147

discrasias sanguíneas . . . 53

SALICILATO DE SODIO . . . 147

discrasias sanguíneas . 60-198

efectos indeseables . . . 149

toxicidad relativa . . . . . 249

SALICILICOS (derivados) . 146

acostumbramiento . . . . . 170

efecto teratogénico . . . 231

efectos colaterales . 148-150

manifestaciones tóxicas . 152

núcleo-químico . . . . . 148

salicilismo . . . . . 151

toxicidad . . . . . 16

toxicidad fetal . . . . . 244

SALICILISMO . . . . . 151-156

SANDOSTEN (ver Tenalidine)

SANDOSTEN CALCIO

(ver Tenalidine)

SANGUINEOS, trastornos

(ver hemáticos)

SANSERT (ver Metilsergide)

SAPONINA

hiperplasia eritroblástica . 51

SAPROFITO (a)

virulentación de bacterias . 74

SAPROTIN (ver Acepromazina)

SARCOSIN

(ver Mostaza nitrogenada)

SAUDRIL (ver Reserpina)

SECOBARBITAL

discrasias sanguíneas . . . 56

hábito . . . . . 173

porfiria cutánea . . . . . 36

reacciones indeseables - VIII



- SECONAL (ver Secobarbital)
- SEDANTES (drogas)  
reacciones alérgicas . . . 202
- SEMICARBARZIDA . . . . 242
- SENSIBILIZACION . . . . 181
- SEPTISEMIA  
por gérmenes Gram  
negativos . . . . . 74
- SERGETIL  
(ver Etilsobutrazina)
- SERICA, enfermedad . . . . 193
- SEROTONINA . . . . 184-205  
toxicidad fetal (rata) . 242
- SERPASOL (ver Reserpina)
- SEXO  
toxicidad selectiva según . 17
- SEXUALES (trastornos)  
por corticoesteroides . 88-89-  
93
- SHOCK (anafiláctico) . . 193  
por penicilina . . . . 80-184
- SICOTROPICAS (drogas)  
reacciones alérgicas . . 202
- SIMPATICOMIMETICOS  
adicción . . . . . 174
- SINCILINA  
(ver Feneticilina)
- SINDROME  
de abstinencia . . . 169-176  
de salicilismo . . . 150-152  
de Stevens Johnson . . . 192  
de Wiedemann . . . . 221  
gris . . . . . 238
- SINGOSERP (ver Sirosingopin)
- SINOGAN  
(ver Levomepromazina)
- SINTETASA D D  
exceso por alteración  
genética . . . . . 36
- SIQUIL (ver Triflupromazina)
- SIROSINGOPIN . . . . . 107
- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL,  
trastornos  
por antihistamínicos . . 132-  
133-135  
por antimaláricos . . . . 161  
por fenilquinolínicos . . 154  
por salicílicos . 150-151-152  
por tranquilizantes . 109-113
- SISTEMA NERVIOSO  
NEUROVEGETATIVO  
alteraciones por drogas  
tranquilizantes . . . 109-114  
- antihistamínicos . 132-134-  
137
- SISTEMA NERVIOSO  
PERIFERICO  
alteraciones por antihista-  
mínicos . . . 132-133-136
- SKF-5354  
(ver Triflutrimetrazina)
- SOMA (ver Carisoprodol)
- SOMNOLENCIA  
antihistamínicos . . . . 135  
tranquilizantes . . . . 113
- SOVENTOL . . . . . 129
- SPARINA (ver Promazina)
- STAFILINA (ver Meticilina)
- STELAZINA  
(ver Trifluperazina)
- STILBESTROL  
(ver Dietilestilbestrol)
- SUAVITIL (ver Benactizina)
- SUCCINILCOLINA  
discrasias sanguíneas . . 56  
intoxicación . . . . . 23  
liberación de histamina . 206  
reacciones alérgicas . . 202
- SUERO DE CABALLO  
liberación de histamina . 206



## SUEROS

reacciones alérgicas . . 199

## SULFADIAZINA

efecto teratogénico . . . 230

fiebre . . . . . 197

## SULFAMERAZINA

efecto teratogénico . . . 230

## SULFAMETOXIPIRIDACINA

toxicidad fetal . . . . . 240

## SULFANILAMIDA

efecto teratogénico . . . 230

fototoxicidad . . . . . 217

toxicidad selectiva . . . . 17

toxicidad relativa . . . . 249

## SULFAPIRIDINA

dermatitis por contacto . 196

fiebre . . . . . 197

toxicidad relativa . . . . 249

## SULFAPIRIMIDINAS

dermatitis por contacto . 196

## SULFATIAZOL

fiebre . . . . . 197

## SULFINILBUTAZONA . . . 147

## SULFISOXAZOL

anemia . . . . . 23

púrpura por . . . . . 61

reacciones indeseables — VIII

toxicidad relativa . . . . 244

## SULFO-CONJUGACION

en el feto . . . . . 237

en el recién nacido . . . 247

## SULFONAMIDAS

anemia . . . . . 20

dermatitis por contacto . 195—

196

discrasias sanguíneas . 54—60—

198

fotodermatitis . . . . . 214

fotosensibilización . 216—217

toxicidad fetal . . . 240—244

toxicidad según edad . . 233

trombocitopenia . . . . . 58

## SULFONAS

## HIPOGLICEMIANTES

discrasias sanguíneas . . . 56

## SULFONILDIANILINA

hiperplasia eritroblástica . 51

## SUVREN (ver Captodiamina)

## SUXAMETONIO

(ver Succinilcolina)

## T

## TABACO

hábito . . . . . 170

## TACARIL . . . . . 129

## TAGATEN . . . . . 128

## TANDERIL

(ver Oxifenbutazona)

## TAQUICARDIA

por isoproterenol . . . . 48

## TARACTAN (ver Clorprotixene)

## TAZILAN (ver Perazina)

## TEBAINA . . . . . 248

hábito-adicción . . . . 172

liberación de histamina . 206

## TEM (ver Etilen-iminas)

## TEMARIL (ver Trimeprazina)

## TEMPRA

(ver Acetil-p-aminofenol)

## TENALIDINE . . . . . 129

efectos colaterales . . . 130

potencia relativa . . . . 131

## TENILDAMINE . . . . . 128

## TENILPIRAMINA

discrasias sanguíneas . . 54

potencia relativa . . . . 131

## TENTONE (ver Metopromazina)

## TEOFILINA (ver Aminofilina)

## TEPA (ver Etilen-iminas)



TEPHORIN (ver Fenindamina)

TERATOGENICIDAD . . . . 220

en animales de

laboratorio . . . . . 229

en la especie humana . . 221

período crítico . . . . . 235

polimorfismo . . . . . 234

relación con estructura

química . . . . . 232

según dosis . . . . . 235

selectividad de especie . 234

TERPENOS

dermatitis por contacto . 196

TERRAMICINA

(ver Oxitettraciclina)

TETRABENAZINA . . . . . 107

TETRACICLINA

reacciones alérgicas . . . 200

TETRACICLINAS (derivados)

discrasias sanguíneas . . . 58

efecto teratogénico . . . 230

infección sobreagregada . 75

liberación de histamina . 206

malformaciones

congénitas . . . . . 232

reacciones alérgicas . . . 200

reacciones indeseables . . 68

resistencia cruzada . . . . 72

toxicidad fetal . . . 238-244

toxicidad relativa . . . . 249

toxicidad selectiva

(edad) . . . . . 246

TETRACINA (ver Tetraciclina)

TETRACLORURO DE CARBONO

discrasias sanguíneas . . . 54

toxicidad selectiva . . . . 17

THIMEROSAL

dermatitis por contacto . 195

efecto antimonilíptico . . 70

reacciones alérgicas . . . 201

TIAMINA

dermatitis por contacto . 195

liberación de

histamina por . . . . . 206

reacciones alérgicas . . . 202

THIAZIDICOS (derivados)

fotosensibilización . . . . 217

toxicidad neonatal . . . . 245

THIAZINAMIUM . . . . . 129

potencia relativa . . . . . 131

THIETILPERAZINA

metabolismo . . . . . 188

TINDAL (ver Piperacetazina)

THIOCIANATOS

reacciones alérgicas . . . 202

THIOFENILPIRIDILAMINA . 106

THIOPENTAL

discrasias sanguíneas . . . 56

THIOPERAZINA . . . . . 106

THIOPROPAZATE . . . . . 106

THIORIDAZINA . . . . . 106

metabolismo . . . . . 188

THIOTEPA (ver Etilen-imina)

efecto teratogénico . . . 230

THIURACILO Y DERIVADOS

fiebre . . . . . 197

toxicidad fetal . . . . . 244

THIURACILOS

discrasias sanguíneas . 54-58

púrpura por . . . . . 61

THIOUREA

discrasias sanguíneas.60-198

efecto en ratas . . . . . 247

toxicidad relativa . . . . 249

THIOTRICINA

dermatitis por contacto . 195

resistencia cruzada . . . . 72

THIROXINA

efecto en ratas . . . . . 247

efecto teratogénico . . . 230



## TNT

discrasias sanguíneas . . . 56

TORECAN (ver Tietilperazina)

TOFRANIL (ver Imipramina)

## TOLAZOLINA

discrasias sanguíneas . . . 56

liberación de

histamina por . . . . . 206

TOLBUTAMIDA . . . . . 37

discrasias sanguíneas . . . 56

efecto teratogénico . . . 231

## TOLERANCIA

a drogas . . . . . 14

en relación al sexo . . . 18

TOLERANCIA (a drogas)

por hábito . . . . . 169

TOLSEROL (ver Mefenesina)

## TOLUENO

hiperplasia eritroblástica . 51

TOLUOL (ver Tolueno)

discrasias sanguíneas . . . 54

efectos colaterales . . . 130

potencia relativa . . . . . 131

## TORAZINA

(ver Clorpromazina)

## TOXICIDAD

EMBRIOTROPICA . 220-236

drogas que la producen . 238

mecanismos . . . . . 236

## TOXICIDAD EN EL

RECIEN NACIDO . . . . . 245

TOXICIDAD NEONATAL . 243

## TOXICIDAD SELECTIVA

según edad . . . . . 233

según sexo . . . . . 17

TOXICOLOGIA, concepto-pág. V

## TOXOIDES

reacciones alérgicas . . 199

## TRANCALMATO

(ver Meprobamato)

## TRANQUILIZANTES . . . . 102

acostumbramiento . . . . 170

adicción . . . . . 173

alteración compor-

tamiento . . 108-109-113

- cardiovasculares . 108-111-115

- endócrinas y meta-

bólicas . . . 108-112-117

- hepáticas . . 108-112-118

- nerviosas centrales . 108-109-113

- neurovegetativas . 108-110-114

- sanguíneas . 108-111-116

clasificación . . . . . 105

efecto teratogénico . . . 231

efectos colaterales . 48-107-114

en embarazo . . . . . 236

estructura química básica. 103

reacciones alérgicas . . 108-112-119

toxicidad fetal (ratas) . 242

toxicidad neonatal . 239-243

## TRIAMCINOLONA

anorexia . . . . . 90-91

discrasias sanguíneas . . 56

dosis equivalente con otros

corticoesteroides . . . . 87

efectos colaterales . . 84-89

trastornos psíquicos . . . 92

- cardiovasculares . . . . 92

- urinarios . . . . . 92

## TRIBROMOETANOL

toxicidad neonatal . . . 239

## TRICOMICINA

efecto antimoniilásico . 70-71

efectos colaterales . . 44-68

TRIDIONE (ver Trimetadione)



|                                              |                 |
|----------------------------------------------|-----------------|
| TRIFLUOPERAZINA                              |                 |
| metabolismo . . . . .                        | 188             |
| TRIFLUPROMAZINA . . . . .                    | 105             |
| TRIFLUTRIMEPAZINA . . . . .                  | 105             |
| TRILAFON (ver Perfenazina)                   |                 |
| TREMEPAZINA . . . . .                        | 105             |
| efectos colaterales . . . . .                | 130             |
| manifestaciones tóxicas . . . . .            | 133             |
| potencia relativa . . . . .                  | 131             |
| trastornos gastro-<br>intestinales . . . . . | 137             |
| TRIMETADIONE                                 |                 |
| discrasias sanguíneas . . . . .              | 54-60-<br>198   |
| metabolismo . . . . .                        | 188             |
| proliferación maligna . . . . .              | 62              |
| reacciones alérgicas . . . . .               | 200             |
| TRIMETOFAN                                   |                 |
| liberación de histamina . . . . .            | 206             |
| TRIMETON                                     |                 |
| (ver Profenpiridamina)                       |                 |
| TRINITRO-TERT-<br>BUTILTOLUENO               |                 |
| hiperplasia eritroblástica . . . . .         | 51              |
| TRIPARANOL                                   |                 |
| teratogenicidad . . . . .                    | 222-227-<br>228 |
| TRIPARSAMIDA                                 |                 |
| (ver Arsenicales)                            |                 |
| TRIPLENAMINA                                 |                 |
| agranulocitosis . . . . .                    | 139             |
| anemia . . . . .                             | 28              |
| cefalea . . . . .                            | 136             |
| dermatitis por contacto . . . . .            | 195             |
| discrasias sanguíneas . . . . .              | 54              |
| efectos colaterales . . . . .                | 130             |
| intoxicación aguda . . . . .                 | 142             |
| manifestaciones tóxicas . . . . .            | 133             |
| metabolismo . . . . .                        | 188             |
| reacciones alérgicas . . . . .               | 201             |

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| trastornos urinarios . . . . .     | 139 |
| TRIPIDONE (ver Mefenoxalone)       |     |
| TRIPROLIDINE . . . . .             | 128 |
| TRIPSINA                           |     |
| reacciones alérgicas . . . . .     | 199 |
| TROMBOCITOPENIA . . . . .          | 61  |
| por sulfonamidas . . . . .         | 61  |
| - ácido acetilsalicílico . . . . . | 62  |
| - barbitúricos . . . . .           | 62  |
| - cloranfenicol . . . . .          | 62  |
| - quinidina . . . . .              | 62  |
| TUBERCULINA                        |     |
| reacción alérgica tardía . . . . . | 192 |
| TURPENTINA (aceite de)             |     |
| hiperplasia mieloidea . . . . .    | 52  |
| TWEEN-20                           |     |
| liberación de histamina . . . . .  | 206 |

## U

|                                          |                 |
|------------------------------------------|-----------------|
| ULCERA CORNEANA                          |                 |
| por corticoesteroides . . . . .          | 95              |
| ULCERA PEPTICA                           |                 |
| por corticoesteroides . . . . .          | 96              |
| por salicílicos . . . . .                | 151             |
| ULTRACORTEN                              |                 |
| (ver Prednisona)                         |                 |
| ULTRASONICAS                             |                 |
| efecto teratogénico . . . . .            | 232             |
| URETANO                                  |                 |
| efecto citostático . . . . .             | 52              |
| URINARIOS (trastornos)                   |                 |
| por antihistamínicos . . . . .           | 132-<br>134-139 |
| por corticoesteroides . . . . .          | 88-89-<br>92    |
| URTICARIA                                |                 |
| reacción alérgica<br>inmediata . . . . . | 192             |

**V****VACUNAS**

reacciones alérgicas . . . 190—  
204

VALMID (ver Etinamato)

VANCOGIN (ver Vancomicina)

**VANCOMICINA**

reacciones indeseables . . . 68  
resistencia cruzada . . . . 72  
sordera . . . . . 76  
toxicidad fetal . . . . . 244

VAUTIL (ver Tioperazina)

VERONAL (ver Barbitol)

**VESPRIN**

(ver Triflupromazina)

**VINBARBITAL**

hábito-adicción . . . . . 173  
toxicidad relativa . . . . . 248

VISTARIL (ver Hidroxicina)

**VITAMINA A**

alteraciones del S.N.C. por  
deficiencia . . . . . 234  
dermatitis por contacto . 196  
efecto teratogénico . . . . 232

**VITAMINA B<sub>1</sub>**

dermatitis por contacto . 196

**VITAMINA K NATURAL**

(ver Fitonadiona)

**VITAMINA K SINTETICA**

(ver Menadiona)

**VOMITOS**

por tricomicina . . . . . 47

**W****WARFARINA**

reacciones indeseables — VIII

**WYDASE**

(ver Hialuronidasa)

**X****XEROSTOMIA**

por anticolinérgicos . . 47—48  
por difenmetanil . . . . . 48

XILOCAINA (ver Lidocaína)

**Y****YODO**

púrpura por . . . . . 61

**YODO RADIOACTIVO**

embriotoxicidad . . . . . 227  
proliferación maligna . . . 62

**YODURO DE POTASIO**

discrasias sanguíneas . . . 60

**YODUROS**

discrasias sanguíneas . . 198  
reacciones alérgicas . . . 201  
toxicidad fetal . . . . . 245

**Z****ZETAMOL**

(ver Acetil-p-aminofenol)

**ZURICH**

hemoglobina . . . . . 22

**6710 RP**

(ver Metilproclorperazina)

48/80, compuesto . . . . . 242







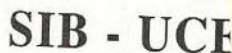
Esta obra que consta de 1.350 ejemplares se terminó de imprimir el día 31 de Mayo de 1965, siendo Rector de la Universidad Central el Sr. Dr. Julio Enrique Paredes, y Jefe de Talleres de la Editorial Universitaria el Sr. César Viteri Herrera.









[illegible]

## SOBRE EL AUTOR

El Dr. Plutarco Naranjo ejerce la Cátedra de Farmacología, desde hace 15 años. Ha colaborado con varias Universidades extranjeras, como Profesor de ellas o como conferencista.

Es Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Farmacología y Vicepresidente de la Sociedad Internacional de Quimioterapia.

Ha participado, como expositor, relator y dirigente de numerosos congresos científicos internacionales.

Es autor de varios libros y de un crecido número de trabajos de investigación. Es director y editor de las revistas: "Ciencia y Naturaleza" y "Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas", así como miembro del consejo editorial de varias otras publicaciones médicas internacionales.



**PRECIO** s/. 40.—

**IMPRESO EN EL ECUADOR**  
Editorial Universitaria.—Quito

