

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

JOSE M.^a BAYO BAYO
Catedrático de la Facultad de Medicina

Excelentísimo Señor Rector, Magnífico
Excelentísimas Autoridades,
Cuerpo de Señores Claustros,

Introducción al estudio de
la Patología Medicamentosa

Discurso pronunciado en la solemne
apertura del Curso Académico 1967-1968



SALAMANCA

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

JOSE M. BAYO BAYO
Catedrático de la Facultad de Medicina

Introducción al estudio de
la Patología Medicamentosa

Discurso pronunciado en la solemne
apertura del Curso Académico 1967-1968



Depósito legal: S. 231-1967

Gráficas EUROPA. Sánchez Llevot, 1.-Teléf. *7806.-Salamanca, 1967

EXCELENTÍSIMO SEÑOR RECTOR MAGNÍFICO,

EXCELENTÍSIMAS AUTORIDADES,

COMPAÑEROS CLAUSTRALES,

SEÑORES ALUMNOS,

SEÑORAS Y SEÑORES:

Cuando nos detenemos a reflexionar sobre la interdependencia que existe entre los diversos órganos de la economía humana, dependencia a la vez nerviosa y humoral, nos parece inconcebible, de momento, la inoquidad que habitualmente observamos tras la administración de los medicamentos. El tema de la enfermedad del medicamento ha podido parecer bien sencillo durante el siglo pasado; de una parte se agrupaban las enfermedades medicamentosas o afecciones determinadas por la acción nociva de la propia droga, eventualidad en la que se incluían la casi totalidad de los casos y de la otra, los rarísimos de idiosincrasia individual, fenómeno que en aquella época, era tan paradójico como inexplicable. La evolución de las ideas, que durante los cincuenta últimos años han dado lugar a una serie muy numerosa de trabajos sobre la predisposición, nos hace pensar que en el momento actual y dentro de los límites de la posología correcta, la intoxicación verdadera es excepcional, mientras que los fenómenos reaccionales propiamente dichos (de los que la idiosincrasia explosiva no es sino su imagen más espectacular), se consideran como definitivos, hasta el punto de dominar enteramente toda la patología. Pero, reconsideremos la cuestión; una sustancia, un medicamento, en cada caso particular puede manifestar acción nociva, de dos maneras completamente diferentes: o bien por sus propiedades físico-químicas y es cuando podemos hablar entonces de intoxicación o por los trastornos que indirectamente produce, en la génesis de los cuales interviene la predisposición innata o adquirida del organismo y ya aquí es cuando el término de intolerancia hace su entrada. Los farmacólogos y clínicos, en estos últimos treinta años, se han esforzado en profundizar sobre la significación altamente diferenciada de estos dos órdenes de fenómenos y es precisamente del estudio de las enfermedades

medicamentosas de donde se puede deducir conclusiones más definitivas. Cuando se repasa este extenso capítulo de la Patología, es en efecto posible individualizar dos clases de hechos:

Manifestaciones accidentales, en donde el medicamento interviene por haber sido administrado a dosis masivas, ya sea por error o intencionadamente. La fenomenología es bien conocida. Para cada sustancia determinada, la respuesta es característica y bien establecida. Este tipo de accidentes es reproducible sobre el animal de experimentación. Son previsibles y por tanto se pueden evitar. La Terapéutica se dirigirá a neutralizar estas sustancias, asegurando su eliminación rápida, su transformación en elementos menos tóxicos o bien antagonizar sus efectos por bloqueo de sus receptores específicos por medio de otros medicamentos. Lo anteriormente expuesto constituye para nosotros el capítulo de las auténticas intoxicaciones; los problemas nos aparecen de fácil comprensión, accesibles, lógicos y solubles bajo el punto de vista experimental. Como ven Vds. señores, hasta aquí nada de misterioso: los accidentes son proporcionales a la dosis, y para una dosis dada, la muerte es inevitable; la estructura físico-química del medicamento y sus acciones fisiológicas bastan para explicar el origen de los accidentes. En cambio, cuán complejas y misteriosas se nos ofrece a nosotros la explicación de las enfermedades medicamentosas propiamente dichas, en donde los accidentes sobrevienen aún a pesar de seguir las reglas más estrictas de la posología, e incluso cuando administramos dosis que ya no tienen por su pequeñez el menor efecto terapéutico. En éstas, la experimentación sobre el animal no nos da ningún auxilio para su interpretación exacta; las manifestaciones clínicas pueden, con frecuencia, ofrecer un gran polimorfismo; no son apenas previsibles y por lo tanto muy difícilmente evitables, aún cuando se reduzca la dosis muy por debajo de su valor eficaz, como acabamos de decir. Por lo que, hemos antepuesto, todo parece indicar que un denominador común caracteriza a este vasto grupo de hechos: su inespecificidad. Esta noción se opone a las concepciones admitidas hoy de que hay una subordinación estrecha entre los procesos patológicos y su etiología, puesto que no podemos afirmar de una manera estricta y fundamentada, que las enfermedades medicamentosas obedezcan a las leyes de la anafilaxia (en donde sustancias muy diferentes engendran síntomas idénticos), o a la alergia, (en donde según la pre-

disposición del sujeto, lo mismo se observan reacciones mínimas o exageradas) ni a la idiosincrasia en que una sustancia para muchos sujetos inerte, determina en otros la aparición de accidentes dramáticos. Es precisamente por su inespecificidad por lo que las enfermedades medicamentosas acaparan las preocupaciones de los clínicos y farmacólogos y las intentamos incluir dentro de un campo todavía no bien sistematizado en donde intervienen, desde la anafilaxis, alergia, fenómenos humorales, vasomotores, simpáticos, hasta los síndromes de irritación, enfermedades de adaptación y agentes físicos y emocionales sobreañadidos.

Fundamentalmente y resumiendo, las enfermedades medicamentosas y la intoxicación se diferencian en que frente a un mismo fármaco, las respuestas son muy diferentes; en que las reacciones medicamentosas pueden, por una misma sustancia, diferir en los diversos sujetos, e inversamente, para un mismo sujeto, ser idénticas con sustancias muy diferentes; y por último que la enfermedad del medicamento puede sobrevenir por dosis infratóxicas. Ante el confusio-nismo actual que existe para subordinar estas reacciones a un determinado sistema responsable, no vemos otro método de investigación que el estudio sistemático y profundo de la misma enfermedad medicamentosa, para procurarnos elementos de orden positivo. No olvidemos, Sres., que la enfermedad del medicamento es el único tipo de observación experimental que le es permitida al médico efectuar legalmente sobre el hombre enfermo, y así del lado de ella podemos anotar cómo en un individuo sin ninguna deficiencia orgánica previsible, se desencadenan complicaciones gravísimas a veces y que no tienen relación con la enfermedad primitiva. Si Vds. me lo permiten, puede decirse que el estudio de la enfermedad medicamentosa nos puede llevar de la mano, e independientemente de toda confusión teórica, a la noción de enfermedad en el sentido más profundo, desde el momento en que ella es creada en todas sus piezas, por así decirlo, por el mismo organismo, independiente de las causas exógenas. ¿Es en resumidas cuentas la enfermedad del medicamento un producto de la intolerancia a la droga por el sujeto humano? No lo creemos así, entre otras cosas, puesto que ya sabemos los pobres resultados obtenidos con la desensibilización, corolario lógico de la noción de intolerancia. Planteada la cuestión de darle un nombre, es muy difícil, porque el problema de las enfermedades medicamentosas, nos aparece a la vez infinitamente vasto

y complejo. Cada vez toma con mayor fuerza en este aspecto, el término de predisposición, es decir, idiosincrasia, concepto, si se quiere de una gran amplitud, pues rápidamente lo tenemos que entroncar con toda la patología reaccional, a la que contribuye a explorar de una manera privilegiada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA, ACCIÓN TERAPÉUTICA Y ACCIÓN TÓXICA

Con objeto de proyectar a distancia y con claridad el mecanismo o mecanismos por los cuales un determinado fármaco puede provocar acciones indeseables (no previstas), debemos partir, en mi opinión, por una definición de la naturaleza de la acción farmacológica. Según Valdecasas es "toda clase de acción ejercida por una sustancia química aplicada a un organismo vivo por vía local o general". Para nosotros esta acepción es válida sustituyendo acción por respuesta. Cada día se acepta con más rigurosidad que para la gran mayoría de fármacos la respuesta se verifica por sus intervenciones en los procesos bioquímicos que constituyen la base del funcionalismo orgánico. Pasamos pues, del delimitado concepto actual de la Farmacología a la Bioquímica farmacológica y Farmacología clínica; la influencia de los fármacos a nivel físico y químico de la intimidad de este funcionalismo, por modificación de progresos enzimáticos, los identifica en términos generales como agentes potencialmente tóxicos; por ello las pequeñas distinciones, pero con grandes diferencias, que hay que resaltar entre una acción terapéutica y otra tóxica, resulta a veces extraordinariamente difícil.

Cualquier clasificación que intentemos adoptar para sistematizar las acciones tóxicas indeseables y no previsibles de los medicamentos, tiene que resultar un poco artificiosa como cualquier otra que se intente para otros fenómenos biológicos. Una de las primeras que plasmó fue la propuesta por Rosenheim en el seno del Comité para la organización internacional de Ciencias Médicas (CIOMS), organismo dependiente de la Unesco, en la reunión celebrada en Lieja (1957), que las clasifica en:

1. Sobredosificación.
2. Intolerancia.
3. Efectos colaterales.
4. Efectos secundarios.

5. Idiosincrasia.
6. Hipersensibilidad - Reacciones alérgicas.

Puesto que el término de intolerancia puede ser aplicado en puridad a cualquier acción medicamentosa no previsible sea cual fuera su mecanismo de producción, creemos más racional la propuesta por Laporte, Salvá, Cuenca y Bartolomé, en que la suprimen y en cambio añaden una secuencia que como la Habitación a las drogas, tanta importancia va teniendo en la Patología Medicamentosa. Por nuestra parte hemos añadido, por considerarlo de trascendencia en el estado actual de nuestros conocimientos, a la presentación de accidentes medicamentosos debidos a una interacción entre los propios medicamentos administrados al enfermo y entre éstos y los alimentos.

En definitiva nos atrevemos a sugerir la siguiente clasificación de las acciones indeseables de los medicamentos que constituyen el substrato de la naciente y progresiva Patología medicamentosa con todas sus consecuencias, hasta tal punto que hoy se observan con frecuencia graves síndromes clínicos perfectamente sistematizados y que total o parcialmente son la consecuencia del empleo de una determinada medicación:

1. Sobredosificación.
2. Efectos colaterales.
3. Efectos secundarios.
4. Idiosincrasia.
5. Sensibilización - Reacciones alérgicas.
6. Habitación.
7. Interacción de los medicamentos entre sí y de éstos con los alimentos.

La sobredosificación absoluta o relativa no requiere mayor aclaración. Según la cuantía administrada del fármaco, podemos observar de manera sucesiva, ausencia de acción farmacológica deseable o terapéutica y acción farmacológica o tóxica. Nosotros creemos sinceramente, de acuerdo con Velázquez, "Que es mucho más nocivo para el organismo enfermo una dosificación incorrecta de una medicación específica para determinado proceso patológico que una correcta aún cuando no actúe con especificidad sobre el trauma nosológico".

Por efectos colaterales entendemos aquellos que son inherentes a la acción farmacológica propia de un medicamento, pero cuya aparición no resulta deseable ni mucho menos cómoda al clínico. Fármacos del grupo de los bloqueadores del parasimpático tipo atropina y afines que tienen una aplicación definida en el tratamiento del úlcus y otras afecciones digestivas y espasmógenas de la fibra lisa, pueden determinar la aparición de dificultades de la acomodación ocular, visión borrosa, por este mismo efecto parasimpaticolítico, localizado en este caso en la inervación vegetativa del esfínter del iris. Es inútil pretender un descenso en las cifras del colesterol por la hormona tiroidea sin que se presenten modificaciones inmediatas del metabolismo basal. Los corticoides suprarrenales utilizados como antiinflamatorio en los procesos reumáticos no dejarán de actuar simultáneamente sobre los metabolismos glucídicos y electrolíticos. Y en estas circunstancias últimamente apuntadas, ¿podemos hablar en realidad de auténticos efectos secundarios? Lo ideal sería utilizar fármacos con los que se pudiera conseguir un auténtico desdoblamiento de acción; es decir, derivados de la tiroxina con acción selectiva sobre la colesterolemia o esteroides antiinflamatorios con escasa acción metabólica. Este desdoblamiento que en ocasiones ha sido hasta cierto punto conseguido, ha fracasado en otros grupos de drogas como los derivados analgésicos de estructura y acción más o menos parecidos a la morfina, en los que no se ha logrado demostrar que carezcan de la capacidad creadora de hábito, característica del alcaloide natural.

Por efectos secundarios captamos aquellos debidos no a una segunda acción de menor importancia como los apuntados en los colaterales, sino a una consecuencia directa o indirecta de su propia acción principal. La acción bacteriostática o germicida de los antibióticos sobre determinado tipo de gérmenes, puede determinar la proliferación excesiva en determinadas circunstancias, de otras especies que normalmente no resultan nocivas para el organismo.

Idiosincrasia a las drogas

Desde el punto de vista médico, el término idiosincrasia viene definido como una sensibilidad peculiar o personal de cada individuo a una droga, alimento o agente cualquiera; en este sentido el antiguo concepto y término de idiosincrasia comprende los modernos de alergia, anafilaxia y atopía. Por lo tanto, desde el punto de vista de la respuesta a los me-

dicamentos, bajo esta denominación pueden englobarse todas aquellas manifestaciones, que más que debidas a la naturaleza de la sustancia administrada, lo sean a la peculiar constitución del organismo.

Ahora bien, vemos que, en un sentido amplio, podrían ser consideradas como manifestaciones debidas a una idiosincrasia lo que corrientemente se designa con el nombre de reacciones alérgicas o por sensibilización y de hecho algunos autores lo aceptan así. Pero aún reconociendo una vez más lo difícil que resulta establecer compartimentos estancos en los fenómenos biológicos caracterizados precisamente por su propia variabilidad, creemos que con finalidades didácticas es mejor conservar la diferencia entre lo que podríamos llamar simplemente idiosincrasia y la idiosincrasia adquirida o reacciones alérgicas, de acuerdo con la clasificación de Rosenheim, adoptada por la CIOMS. En ésta se afirma que "la idiosincrasia verdadera implica la existencia de una reacción inherente, cualitativamente anormal, a una droga", mientras que las manifestaciones debidas a una hipersensibilidad o reacción alérgica vienen condicionadas por la previa sensibilización al fármaco y están mediatizadas por una reacción antígeno-anticuerpo.

A consecuencia de los progresos efectuados por las ciencias biológicas y en especial por la Bioquímica y la Genética, la idiosincrasia de ser algo misterioso y difícilmente explicable se va transformando en un fenómeno de rigurosas bases científicas, complejo pero comprensible; las acciones de los fármacos sobre el organismo dependen de una serie de reacciones químicas de progresiva transformación, de copulación con unos receptores o de destrucción o conjugación para ser eliminados, reacciones químicas que en definitiva vienen gobernadas por sistemas enzimáticos existentes en el interior del organismo. Pero estos sistemas enzimáticos ni son idénticos en todos los individuos ni en todas las circunstancias. Es decir que una modificación de dichos sistemas que los aparte de las características que poseen en la mayoría de los individuos, pueden hacer variar, incluso de una manera radical, la respuesta del organismo con respecto a un fármaco determinado. Por consiguiente la reaccionabilidad anormal, propia de la idiosincrasia tiene su base bioquímica en una variación enzimática.

De hecho, la constitución bioquímica y por ende, la dotación enzimática, varían con la edad, sexo y raza; existen pues una serie de factores fisiológicos y que en definitiva pueden influir sobre la acción farmacológica. Al lado de estas variaciones fisiológicas existen por otra parte altera-



ciones francamente patológicas de sistemas enzimáticos que pueden condicionar una respuesta que se aparte de la normalidad; tal sería el caso de las idiosincrasias patológicas resultantes de la ausencia o alteración de algún sistema enzimático, glucosa —6— fosfato, deshidrogenasa, colinesterasa, catalasa, etc.

Idiosincrasia fisiológica a las drogas

Las idiosincrasias fisiológicas son un especial subgrupo que se caracterizan por su peculiar reaccionabilidad del organismo, por otra parte perfectamente normal y que son debidas a una determinada situación fisiológicas del mismo. Dentro de ellas nos limitaremos a especificar el factor edad considerando el problema exclusivamente desde las primeras fases del desarrollo embrionario, pasando por las reacciones fetales durante el período obstétrico y finalizando con las acciones de las drogas en el neonatal.

El primer apartado corresponde al estudio de las drogas teratogénicas que al actuar sobre el embrión en un período comprendido entre los días 34 y 51 después de la última menstruación, resultan especialmente críticas, pudiendo originar y desarrollar monstruos.

Durante los últimos años en el campo de la moderna terapéutica se han podido verificar espectaculares progresos debido a la aparición de nuevas drogas que poseen una actividad terapéutica extraordinaria, pero también una acción farmacológica muy compleja. Aún a pesar de un estudio sistemático tanto experimental como clínico, no ha sido posible evitar la aparición a posteriori de una serie de reacciones biológicas que ha enfrentado al farmacólogo con muy dolorosos problemas de naturaleza teratológica. A causa de la dificultad de extrapolar al hombre los datos obtenidos en los animales el médico debe estar doblemente vigilante, no sólo para reconocer los signos clínicos más importantes, sino incluso adelantarse en la interpretación de pequeñas manifestaciones anormales y determinar en lo posible, pero rápidamente su etiología. En 1961, una droga que tanto farmacológicamente como en la clínica se había catalogado como inocua, la talidomida, demostró ser extraordinariamente peligrosa para el feto cuando era tomada por mujeres embarazadas. Esta observación hizo que urgentemente se centrara la atención sobre la posible teratogenia de las drogas.

Las anomalías en el feto se conocen ya desde la antigüedad. Enanos acondroplásicos eran reproducidos en los antiquísimos frescos egipcios. La presencia de una hidrocefalia se relacionaba con actos de brujería. Durante centurias, a los monstruos humanos se les consideraba como poseídos por el demonio; eran expulsados de la sociedad y con frecuencia quemados vivos en unión de sus familiares y haciendas.

La hipótesis de que las malformaciones pueden estar íntimamente relacionadas con el medio ambiental, fue primeramente expuesta por Ambrosio Paré en el año 1678. Pero no fue hasta el siglo XIX, sin embargo, cuando Saint-Hilaire (1832) consiguió anomalías fetales de orden experimental (anencefalalia y espina bífida) por punción del embrión del pato a través de la cáscara del huevo. Esta misma técnica pero más depurada fue empleada por Dareste en 1891 en el embrión del pollo, pero sin embargo las malformaciones fetales en los mamíferos no pudieron conseguirse experimentalmente hasta el año 1907, en que von Hippel y Pagenstecher obtuvieron fetos con microftalmia y cataratas después de irradiar conejas preñadas. Los efectos teratogénicos de los Rayos X en el hombre fueron descubiertos por Aschenheim en el año 1920, y estudiado sistemáticamente en el ratón por Rugh en 1952-58 y Russell en 1950.

Usando los Rayos X como agente traumático Wolff en 1933, llevó a cabo unas investigaciones muy importantes en el embrión del pollo; por irradiación selectiva de muy pequeñas áreas de embrión, consiguió malformaciones altamente localizadas.

El papel que jugaban las deficiencias nutritivas como factores teratogénicos fue primeramente demostrado por Hale en 1935 en cerdos sometidos a una dieta avitaminótica A durante la preñez. Más tarde pudo comprobarse que otras avitaminosis, ácido fólico, ácido pantoténico, vitamina E, riboflavina y también la hipervitaminosis A eran capaces de producir un determinado tipo de malformaciones fetales. Wolff y Gruglinger en el año 1935 pudieron conseguir estados de intersexualidad en embriones de pollo por medio de la estrona. Los endocrinólogos Courrier y Jost en 1942 adelantaron nuestros conocimientos sobre el efecto teratogénico de las hormonas adrenales, pancreáticas y sexuales. Gregg, en 1941, relacionó ciertos defectos observados en los pájaros con una infección rubeólica de la madre.

En el año 1952 y con el auge de la quimioterapia de las enfermedades malignas, apareció una nueva categoría de agentes teratogénicos, los denominados antimetabólicos, tales como la aminopterina.

Casi en la actualidad, (Lenz, 1961-1962, Mc Bride, 1962) una droga considerada como atóxica y de uso común, la talidomida tomada durante los primeros días del embarazo, en el ser humano llevó el problema de la teratogenicidad a su punto más crucial. Hasta entonces nunca se había asociado al idea de que el uso de drogas inocuas por la futura madre pudiera originar malformaciones en el niño. El drama de la talidomida fue seguido automáticamente por una explosión de miedo a muchas drogas, viejas y nuevas, del cual muchos pacientes y médicos todavía no se han recuperado. De aquí en adelante, a muchísimas drogas empleadas durante años se les consideró, más o menos justificadamente, de ser potencialmente teratogénicas. Por ello se ha intentado con más o menos éxito reproducir toda clase de embriopatías, utilizando la experimentación animal. La investigación del efecto teratogénico plantea una serie de problemas muy complejos al farmacólogo y embriólogo, desde que esta acción varía según el período de administración de la droga, especie animal y aún dentro de ésta, según proceda de una cepa u otra; por esto los resultados obtenidos en los animales no pueden con exactitud ni mucho menos, ser integrados en el hombre. Como consecuencia creemos que es a través de una exhaustiva investigación amnamiésica de las drogas ingeridas por padres y familiares próximos de niños anormales, según preconizó Barnes en 1964, por lo que estadistas y clínicos estarían en condiciones más reales de llegar a discriminar la teratogenicidad potencial de las drogas.

El mismo Saint-Hilaire, después de producir anencefalías y espinas bifidas en el embrión de pato y sin tener ninguna decisiva evidencia, formuló unas leyes generales de teratogénesis, entre las que destaca la siguiente: El hecho primario que caracteriza una evolución teratológica es la detención del desarrollo.

Wolff en el año 1932, confirmó esta ley, utilizando los Rayos X, que actúan deteniendo el desarrollo y como agente teratogénico. Este mismo autor estableció las tres siguientes:

1. Ningún embrión puede ser transformado en un monstruo sin estar en posesión de bases hereditarias para determinado tipo de malformaciones.
2. Los factores teratogénicos actúan sobre un indiferenciado "anlagen" entre el tiempo de determinación y el tiempo de diferenciación.

(En biología se entiende por "anlagen" la acumulación de células de un embrión reconocibles como el punto de partida del desarrollo de una parte u órgano del mismo).

3. Los diferentes tejidos que integran la región sometida a la injuria química o física, varían en su sensibilidad al agente teratígeno.

Durante un cierto período de su desarrollo, el embrión es sensible a los agentes teratogénicos, pero es resistente en otros. Los teratologistas han establecido que el período sensible de la organogénesis es de muy limitada duración.

Durante el primer período (1.º al 7.º día en la rata y 1.º al 10.º en el hombre) el huevo se segmenta y es transformado en blastocitos (células embrionarias no diferenciadas). En este período el agente puede causar la muerte, pero no malformaciones del embrión. Este hecho fue observado en ratas con hipervitaminosis A y después de la administración de talidomida en monos.

El segundo período o de gástrula (estado dipoblástico del embrión que sigue al período de blástula y que comprende del séptimo día al 14 en la rata y del 14 al 60 día en el hombre) y durante el cual varios órganos se desarrollan, es el más sensible a la teratogénesis, y es entonces cuando la hipervitaminosis A, antagonista del ácido fólico, talidomida y ciertos tipos de virus, el H de Fern y HUI de Oliba, ejercen sus efectos teratogénicos.

Durante el tercer período, el de crecimiento fetal, los agentes teratogénicos no son activos, excepto en el aparato genitourinario y muy excepcionalmente en el Sistema Nervioso Central.

Desde el año 1955, Giroud está insistiendo sobre la importancia de lo que denomina "subletalidad de factor teratogénico". Las embriopatías pueden ser inducidas por un agente virásico, químico o físico en cantidades tan pequeñas que no se presenta ningún fenómeno tóxico en la madre. A dosis mayores estos factores teratogénicos matan al embrión. Esto es también verdad por lo que respecto al virus de la rubeola, que puede producir malformaciones fetales aun habiendo permanecido la madre completamente asintomática de esta enfermedad infecciosa.

Giroud y cols, observaron experimentalmente que una ricketiosis podía seguir un curso completamente desapercibido en ratas hembras preñadas y que sin embargo dieron lugar en muy alto porcentaje a malformaciones fetales y abortos.

La más clara demostración de la importancia de la subletalidad de los agentes teratogénicos es suministrado por el estudio de las enfermedades por carencia.

En una deficiencia en vitamina B₂ y ácido pantoténico, las reservas en el hígado materno solamente necesitan estar disminuidas en un 10 % para que puedan aparecer malformaciones en el embrión. Otro ejemplo típico es la actinomicina D que es capaz de producir efectos teratogénicos con la décima parte de la dosis terapéuticamente activa.

Delatour y colbs, administraron talidomida a perros a la dosis de 30 mgms/kg. y observaron malformaciones del esqueleto y sistema nervioso, mientras que Weiduran y colbs, utilizando dosis tres a seis veces mayores, encontraron malformaciones no tan manifiestas, pero en cambio la mortalidad neonatal fue muy elevada. Recientes experimentos verificados por Delahunt y Lassen han demostrado que la talidomida es teratogénica en el mono, utilizando dosis muy pequeñas (10 mg/kg. por vía oral).

La naturaleza del embrión, es decir, la constitución genética también influye en la respuesta a los factores teratogénicos. Frente a una droga dada, sus efectos no tienen necesariamente que presentarse en todas las especies animales. En algunos casos la sensibilidad es la misma en todas las especies: la deficiencia en ácido fólico determina la aparición de malformaciones en la rata, ratón, gato y hombre. La hipervitaminosis A es igualmente teratogénica en la rata, ratón, conejo y cobaya. Por el contrario, en muchos casos el efecto teratogénico es específico de determinadas especies. La cortisona lo es en el ratón y conejo, pero no en la rata, lo mismo que la insulina. La talidomida que es la causa de embriopatías fetales en el ratón, lo es solamente en la raza Nueva Zelanda de conejos, mientras que la Silver Gray es refractaria. Hecho análogo sucede con las ratas, en donde solamente es teratogénica en las cepas Sprague Dawley y Wistar S. M., mientras que se muestra inactiva en las demás cepas.

Es decir que no solamente los efectos varían según la especie sino que dentro de ella, según las cepas. En los ratones, el porcentaje de aparición del cisura palatina varía considerablemente según la cepa utilizada. Lo mismo sucede con la aparición de esta misma anomalía tras la administración de cortisona en el ratón, azul tripan y ratas, hernias diafragmáticas y ratas en avitaminosis A, cataratas tiroxínicas y ratas; la talidomida es teratogénica en cepas de ratones Seves A, pero inactiva en la C.57-BL, etc., etc.

De todos los animales utilizados para el estudio teratogénico de las drogas, el embrión de pollo es el que tiene más aceptación en la actualidad; es un test barato, se puede sistematizar la investigación en series muy numerosas, pero sobre todo, por ser sensible a la talidomida; el único inconveniente que plantean los teratologistas es el de no tener placenta y por lo tanto no pueden compararse los resultados con los embriones de los mamíferos. Aún a pesar de todo, la "Food Drug and Administration" (F. D. A.) recomienda este método de investigación como uno de los mejores auxiliares para el estudio previo de todo posible teratógeno. Cuando los resultados sean positivos deberán ser confirmados en especies placentarias. De los roedores hay más apetencia por utilizar el conejo y ratón que la rata. De los carnívoros, el perro a causa de su semejanza placentaria con el hombre, pero es un test muy caro. Entre los primates se ha utilizado el macacus rhesus y el titi.

El armadillo (*Tolypentes tricinctus*), mamífero de la familia Dasypodidae, orden Edentata, ha despertado un gran interés últimamente porque su placenta se parece mucho a la de los primates. Sus óvulos siempre experimentan dos divisiones preliminares, dando lugar al nacimiento de cuatro crías idénticas. La talidomida cuando se administra a dosis de 100 mgs/kg. durante quince días, a veces produce focomielias y en otras, aborto; Marín Padilla observó recientemente una degeneración de las células embrioblásticas del blastocito.

En resumen, no hay ninguna regla específica para seleccionar las especies teratogenosensibles; varias de ellas deben ser utilizadas.

Por lo que respecta al ser humano, hay que tener en cuenta que muchas drogas teratogénicas en animales, son inofensivas para él. A la inversa, la talidomida que es teratogénica para él es inefectiva en ciertas especies animales, quizás por seguir diferentes caminos la degradación metabólica de la droga. Como Fraser puntualizó en 1964, la manera más efectiva y segura de determinar si una droga es teratogénica en el hombre, sería utilizarla en el sujeto humano; tal es así que en la Confederación de Chicago sobre malformaciones congénitas verificada el mismo año, uno de los problemas que planteó fue el utilizar el test clínico humano y discutió la posibilidad de llevarlo adelante con el mínimo de riesgo. Todo lo cual condujo a que en la Conferencia de Lausanne poco tiempo después, algunos participantes insinuaron la posibilidad de llevar a cabo estudios clínicos definidos de las drogas potencialmente teratógenas, en países donde el aborto es legalmente permitido. Naturalmente nosotros

disentimos en absoluto de este procedimiento, tanto desde el punto de vista religioso como moral y legal.

Los factores que influyen además en los animales y el hombre son numerosos y de muy diversa índole. La dosis utilizada y la vía de administración también tienen que tenerse muy en cuenta; mientras que dosis excesivas de vitamina A pueden ser teratogénicas en animales sensibles, cuando se administra por vía oral, resulta inefectiva cuando se inyecta por vía intraperitoneal o subcutánea; con la talidomida los efectos se observan cuando se administra por vía gástrica pero no después de la inyección intraperitoneal; el momento de la administración, durante la preñez o embarazo, como señalábamos antes no es indiferente. Los factores físicos influyen bastante: una hipertermia en la rata aumenta el peligro de una reabsorción fetal. En el embrión de pollo, tanto una hiper como una hipotermia, según Ancel, puede dar lugar a numerosas malformaciones, celosoma (protusión de las vísceras fetales), branquignacia (acortamiento de la mandíbula inferior) y anoftalmia (carencia de ojos). Desequilibrios vitamínicos, deficiencias nutritivas, infecciones: herpes viral en el conejo, toxoplasmosis y ricketiosis en la rata, etc. etc.

También habrá que tener en cuenta las modificaciones del medio ambiente; cambio de alimentos y stress de inmovilización en la rata; estaciones del año, presencia de animales extraños, etc., todo lo cual puede acentuar los efectos teratogénicos o aun impedir su aparición. En el ser humano, sin embargo, parece ser que definitivamente no puede relacionarse el stress emocional materno con la aparición del labio leporino o cisura palatina.

Todos estos factores juegan un importante papel en la patología humana y pueden producir auténticas embriopatías, tales como anoftalmia cuando simultáneamente existe una hipoavitaminosis o hipervitaminosis A y deficiencia en ácido fólico. Las embriopatías humanas debidas a virus son muy graves. Los efectos teratogénicos del virus de la rubeola (microftalmia y cataratas entre otros) se conocen desde las observaciones de Gregg (1941-1945) y aparecen en el 50% de las mujeres expuestas durante los primeros meses del embarazo; el virus de la varicela, parotiditis y gripe parecen ser los responsables de la aparición de anencefalia y encefalocele.

Investigaciones llevadas a cabo en diferentes países respecto a las malformaciones producidas por drogas no solamente han demostrado su existencia, sino que también han determinado que las infecciones virásicas

son responsables de su aparición y es más, sugieren que pueden tener un origen alimenticio. Estas investigaciones clínicas están actualmente en marcha en Francia, Bélgica, Dinamarca y Estados Unidos, con un número muy elevado de casos.

Cuando se reúnan los resultados de todas estas investigaciones y estadísticamente se relacione la causa-efecto de las drogas, infecciones y víricas, desequilibrio vitamínico, deficiencias nutritivas y teratogénesis, se habrá dado un paso definitivo para la prevención de estas malformaciones en todos sus aspectos. Recordamos aquí que en el año 1960, en Estados Unidos, hubo 110.000 defunciones de niños menores de un año, de las cuales solamente 700 fueron debidas a infecciones, mientras que 15.000 lo fueron como consecuencia de malformaciones congénitas.

De una gran cantidad de drogas administradas durante el embarazo en la mujer se ha sospechado, con razón o sin ella, que son capaces de producir embriopatías, mientras que otras que pasan a través de la barrera placentaria son tóxicas para el feto, pero no dan lugar a malformaciones. Para una mejor comprensión es necesario clasificar las drogas en tres grupos:

- A) Drogas teratógenas para el hombre.
- B) Drogas cuyos efectos teratogénicos en el hombre no han sido confirmados.
- C) Drogas que atraviesan la barrera placentaria pero que no son teratogénicas.

Los agentes antitumorales fueron los primeros identificados como teratogénicos. Se han descrito diversas embriopatías causadas por agentes de este tipo y que poseen diferentes mecanismos de acción.

En la denominación de drogas citotóxicas, citostáticas o agentes quimioterápicos antineoplásicos se incluyen fármacos capaces de inhibir el crecimiento de los tumores dañando las células neoplásicas y respetando relativamente al organismo. Estas drogas antineoplásicas no actúan todas por el mismo mecanismo; excluyendo los isótopos y las hormonas sexuales masculinas y femeninas, pueden hacerse con ellas dos grandes grupos. En el primero incluimos los que inhiben la división celular por acción sobre las mitosis, por lo que se denominan tóxicos o inhibidores miméticos o agentes antimitóticos y que afectan al núcleo en reposo (fase premitótica o interfase) y que tienen cierta similitud de acción con el de

las radiaciones ionizantes, radioterapia, isótopos radioactivos y son más generalmente conocidas como agentes radiomiméticos o tóxicos de los núcleos en reposo.

Para el crecimiento y multiplicación de las células, especialmente las neoplásicas, de crecimiento rápido, es indispensable una adecuada síntesis de los ácidos nucleicos, en especial del desoxirribonucleico, para lo que son necesarias bases pirimídicas y puricas. Dentro del segundo grupo se incluyen sustancias denominadas antimetabolitos o antagonistas metabólicos que por un mecanismo de competición interfieren con las funciones de metabolitos esenciales, indispensables para la síntesis de las bases mencionadas.

Dentro del primer grupo tenemos que reconsiderar a los alquilizantes denominados así, por combinarse con proteínas y núcleo proteínas, uniéndoles grupos alquilo, y a los no alquilizantes.

Alquilizantes

1. Mostazas nitrogenadas, que causan malformaciones principalmente en las ratas, con la aparición de extremidades deformadas, sindactilia (unión de dos o más dedos entre sí) exencefalo (monstruo con la sustancia encefálica fuera del cráneo), atrofia de las extremidades, hidrocefalo (hidropesía cerebral), polidactilia, oligodactilia, cisura palatina y focomiela (monstruo con manos y pies, pero sin brazos ni piernas). También es abortiva.
2. La ciclofosfamida o Endoxan. Produce malformación en las extremidades asociada con hipotrofias. Este agente antitumoral que en la actualidad es usado mucho en el tratamiento del cáncer por su escasa toxicidad, da lugar a la desaparición total de las células germinales en aparentemente normales embriones. Casos de malformaciones fetales (manos y pies), se han descrito en pacientes humanos tratados con esta droga.
3. Trietilenmelamina o TEM. Es principalmente abortiva, pero raramente produce malformaciones en el feto que sobrevive.
4. Clorambucil o Leukeran. Su efecto teratogénico es mucho mayor si se administra en las últimas fases del desarrollo embrionario; determina la aparición de malformaciones esqueléticas y ausencia del riñón.

5. Busulfan o Myleran. No solamente este cuerpo es teratogénico sino que inhibe la línea germinal de los adultos y conduce a la esterilidad de la progenie. Es clásica la observación clínica de Diamond y cols, en el año 1960, en que describió una acentuada hipoplasia de los ovarios y tiroides en una niña hipotrófica.

Entre los antimetabólicos no alquilizantes tenemos:

1. El Uretano que es teratogénico en los animales, produciendo meningoceles (protusión de las meninges), patas zambas, cisura palatina y sindactilia. De hecho el uretano tiene pocas aplicaciones clínicas humanas pero tenemos que recordar su utilización frecuente como disolvente de muchas drogas.
2. La colchicina y su derivado deacetilmetilcolchicina es primariamente abortiva, porque además de su acción citotóxica es oxitocica. Las pocas observaciones clínicas con estos cuerpos no han revelado ninguna malformación fetal humana.
3. La actinomicina es un antibiótico obtenido por Waskman y Woodruff en el año 1940 de un streptomices y que a causa de su gran toxicidad en los animales fue desechada. Sin embargo, posteriormente se demostró que podía inhibir el crecimiento de tumores trasplantados, tanto in "vivo" como in "vitro". De todas las actinomicinas la más activa fue la D; una sustancia cuya estructura química está en estos momentos perfectamente definida. Ha demostrado ser útil en el tratamiento de los tumores de Wilms en los niños y en los linfomas y coriocarcinomas. Es teratogénica en la rata causando malformaciones polimórficas en dosis más pequeñas que las consideradas útiles en la práctica; dependen mucho del grado de desarrollo alcanzado por embrión cuando la droga es inyectada así como del preciso momento de su administración.

Antimetabolitos

Dentro del grupo de los antimetabolitos, todos aquellos que sean antagonistas de la glutamina, adenina, purinas y ácido fólico, pueden ser considerados en principio teratogénicos. Así los antagonistas de la glutamina como es la azaserina, los de adenina, como el D. O. N. (diazot-6-

oxo-5) (norleucina), los de la purina como la 6-mercaptopurina (Puri-Nethol) que producen en las ratas reabsorción fetal, hemangiomas, torsión del eje esquelético y disminución del peso de la placenta, aunque su poder teratogénico es muy reducido en el hombre. La 6-cloropurina puede ser abortiva y teratogénica; en el último caso las malformaciones son muy típicas y consisten en una constricción circular del cuerpo en el origen de las extremidades. Este efecto es similar al observado en los humanos y se relaciona con la presencia de bandas amnióticas. La azatioprine o Imuran sólo es teratogénica en el conejo con la aparición de focomiélias. Entre los antagonistas del ácido fólico, la aminopterina produce o bien reabsorciones o malformaciones, depende si es administrada antes o después de la implantación. Su utilización para inducir el aborto terapéutico, condujo al desarrollo de anencefalias, hipotrofia y osificación defectuosa del cráneo, lo que confirma el efecto teratogénico sobre la mujer.

De los antagonistas de la nicotinamida como el 6-aminocotinamida sólo se ha demostrado su acción teratogénica en rata y ratón.

Muchas hormonas pueden ejercer una acción teratogénica sobre el feto tanto si son producidas en cantidades anormales por la madre como si son administradas como medicamento. También las drogas pueden ejercer este efecto hormonal cuando se utilizan las que estimulan o inhiben una determinada función glandular específica.

Determinados fármacos cuando alcanzan al feto, impiden que la glándula endocrina pueda ejercer su función fisiológica normal. El yodo radiactivo administrado al ratón preñado, o la inyección de una droga antitiroidea, el tiouracilo en la rata, produce severas anomalías en el embrión como resultado de la radiotireodectomía y deficiente producción de hormona. Han sido descritos casos de cretinismo congénito en niños nacidos de madre a la que se había administrado yodo radioactivo. La ingestión de propiltiouracilo por la madre ejerce un efecto bociógeno en el feto.

Los andrógenos determinan la masculinización de los fetos hembras y lo mismo sucede con los estrógenos, dietilestilbestrol, cuando se inyectan a la mujer embarazada.

Las progesteronas sintéticas, como el 17-etinil-testosterona produce en el conejo la masculinización de las crías. Estas drogas pueden atravesar la barrera placentaria. Desde las observaciones anteriores la administración de progestágenos sintéticos ha sido prohibida en la mujer gestante; sin embargo no se ha podido evitar que a consecuencia de los muchos nom-

bres farmacéuticos registrados con este producto, se hayan llegado a registrar en la clínica humana muchos casos de pseudohermafroditismo, más de 600 según las estadísticas de Grumbach (1959), Wilkins (1960), Bongiovanni (1960), Grepinet (1964), caracterizados principalmente por hipertrofia de clitoris y fusión de los labios menores.

Los efectos teratogénicos de la cortisona en el ser humano han sido confirmados clínicamente, lo mismo que después de la inyección de grandes dosis de foliculina en los dos primeros meses de la gestación.

Sin embargo, ha sido la talidomida (α -N-ftalimidoglutarimida), la droga que con mucho ha producido el mayor número de malformaciones congénitas en el ser humano. Como dijimos antes se le consideraba bajo el punto de vista farmacológico y clínico como una de las drogas más inocuas, hasta las observaciones de Lenz y Mc Bride. Solamente entonces fue cuando los farmacólogos y embriólogos comienzan a producir malformaciones experimentales administrando talidomida a los animales del laboratorio.

La talidomida es un hipnótico con gran acción sedante sobre la actividad motora; debido a su extraordinario margen de seguridad y a la ausencia casi absoluta de efectos secundarios, fue la droga de elección por muchos médicos, primero en Alemania y luego en otros países. Sin embargo, al ser tomada por la mujer gestante, aún a dosis de 100 mg. entre el 28 y 42 días de embarazo dio lugar a la aparición entre el año 1958 y 1962 de más de 7.000 niños con malformaciones congénitas hasta el momento en que Lenz relacionó las malformaciones de las extremidades en los recién nacidos con la ingestión de la droga por la madre.

Como Mc Bride ha hecho notar, las malformaciones por la talidomida afectan esencialmente a los órganos derivados del mesenquima. Se localizan preferentemente en las extremidades superiores que quedan reducidas a muñones que terminan en unas manos malformadas con el número de dedos reducidos a cuatro. El examen a los Rayos X revela un acortamiento del húmero con hipotrofia o ausencia del segmento distal. Las extremidades inferiores pueden mostrar anormalidades tales como acortamiento de los diferentes segmentos y disminución del número de dedos. Las articulaciones están orientadas al azar. El esqueleto, en conjunto, recuerda el de una foca, de aquí que a este tipo de malformaciones se les denomine focomiélias, primer nombre dado ya por Saint-Hilaire en 1832. Al lado de estas malformaciones puede existir sindactilia y trifalanga del pulgar. Otras embriopatías pueden agruparse a esta generica de la

talidomida; ausencia o displasia de oído, cisura palatina y anomalías en la dentición. Las malformaciones internas son también frecuentes; atresia del esófago o duodeno, aplasia de la vesícula biliar, anomalías ano rectales, tetralogía de Fallot y agenesia (desarrollo incompleto) del riñón, hemangiomas, hipoplasia mandibular y parálisis faciales. Afortunadamente solamente el 20% de las mujeres que tomaron talidomida eran teratogenosensibles.

Influencia del metabolismo hidrocarbonado

Al lado del desequilibrio en el aporte vitamínico, las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono tanto en lo que se refiere a la hipo como a la hiperglucemia, pueden ser la causa de la aparición de malformaciones.

El papel teratogénico de la diabetes en el ser humano es reconocido sin lugar a dudas; el porcentaje de embriopatías en la mujer diabética varía del 1 al 10%, según los autores que han recogido los casos clínicos. Sederson y cols., en una serie que comprendía 853 niños de madres diabéticas y 1212 nacidos de madres normales, encontraron 13 veces más malformaciones entre los niños de madres diabéticas.

Los agentes hipoglucemiantes sintéticos han sido relacionados con la aparición de malformaciones en el hombre. Larsson y Sterky en el año 1960, describen el caso de una mujer tratada con tolbutamida que dio a luz un niño con múltiples malformaciones neurales y cardíacas. Campbell en 1963, atribuyó a la clorpropamida idéntica acción que la anterior.

Entre nosotros, Génis-Gálvez ha utilizado el Glucophage (clorhidrato de N-N-dimetilbiguanidina), otro agente hipoglucemiante sintético activo por vía oral, inyectándolo a través de la cáscara del huevo a las 24 horas de la incubación, es decir en plena fase de gastrulación. Las anomalías encontradas más características corresponden al período extraembrionario; hay alteraciones muy importantes en la distribución y amplitud del área vascular periembrionaria; en el embrionario se afecta principalmente el mesenquima nefrónico formándose quistes de los conductos de Wolf los cuales no desembocan en la cloaca. En el caso de que fuera posible la viabilidad de estos embriones se verían efectos de una agenesia renal.

Hay diferentes opiniones respecto a la acción de la insulina en la mujer. Wickes (1954) y Sobel (1960), describieron casos de malformaciones por esta hormona, pero otros investigadores dedicados al estudio de este problema, Cardell (1953) y Sterne (1963), niegan que sea capaz de producirla. De todas las maneras se acepta que la insulina quizás fuera el menos teratogénico de los agentes hipoglucemiantes conocido.

B) *Drogas cuyos efectos teratogénicos en el hombre no han sido confirmados.*

Mención aparte merecen una serie de drogas que siendo teratogénicas en los animales de experimentación, no ha podido ser demostrado hasta los momentos actuales que lo sean para el hombre. De todas las maneras merece la pena el recordarlas con objeto de que en todo caso el tocólogo esté advertido.

Las sales de bario, estroncio, mercurio, plomo, selenio y fluoruro sódico son teratogénicas en el embrión de pollo. Una sal orgánica de mercurio (el fenilacetato) lo es cuando se introduce por vía vaginal en el ratón hembra. Entre los neurolépticos, la clorpromazina produce malformaciones en la rata localizadas en el sistema nervioso y velo del paladar. Una cepa de ratones, la C57BL₁₀ es sensible a estas drogas, observándose una disminución de la fertilidad y disminución del número de crías en el parto; la proclopramizina produce en la rata cizura del velo del paladar y craneorraquisquisis (fisura congénita del cráneo y columna vertebral). Un barbitúrico, el pentobarbital, tiene actividad antimitótica en el ratón hembra y produce malformaciones esqueléticas en la rata. El meprobamato o Equanil, un tranquilizante menor, puede ser la causa de que las ratas tratadas exhiban un grado menor de inteligencia. Los inhibidores de la monoaminooxidasa a las dosis clínicas producen en la rata reabsorción del feto, pero no malformaciones. Sin embargo, cuando se prolonga su administración, de 12 a 15 meses a ratas de ambos sexos, disminuye la fertilidad y aparecen alteraciones de la conducta sexual a partir de la segunda generación: las hembras rechazan al macho y practican una pseudocupula entre ellas. El Triparanol, un agente hipocolesterémico, afecta al sistema nervioso y cráneo de la rata.

La sulfadiazina y la sulfamerazina del grupo de las sulfonamidas son tóxicas para el feto pero no teratogénico en los animales de experimen-

tación. La sulfodimetitoxipirimidina cuando se administra a ratas y ratón preñados produce malformación en los dientes y el cráneo.

De entre los antihistamínicos, el Benadril y ciclizina son teratogénicos en las ratas, ratón (anoftalmia) y conejo (espina bífida, y encefalocele). La clorciclizina es responsable de la aparición en la rata de branquignacia (cortedad anormal de la mandíbula inferior) cisura palatina y micromelia (pequeñez de los miembros).

La imipramina, un antidepresivo, en manos de Robson y Sullivan, es teratogénico en el conejo, pero en el hombre no ha podido ser demostrada esta acción después del escrutinio clínico de 13.107 casos. En el conejo y ratón la imipramina es rápidamente metabolizada en productos de degradación, ninguno de los cuales es la demetilipramina, efectivo metabolito antidepresivo en el hombre.

La fenmetrazina (Preludin), emparentado químicamente con la anfetamina y utilizado en la clínica humana para disminuir el apetito ha sido puntualizado como el responsable de la aparición de hernias diafragmáticas en los fetos procedentes de mujeres que lo habían utilizado como anoréxico durante el embarazo. Dos otros casos de idénticas malformaciones subsecuentes al mismo tratamiento han sido descritos por Lenz. Moss publicó un caso de deformidad en las extremidades inferiores y en las manos. Sin embargo, Notter y Delaude no encontraron anomalías en niños cuyas madres tomaron esta droga durante la gestación. Este problema queda pendiente todavía, puesto que el número de casos clínicos observados es muy pequeño.

El mecanismo de acción de las drogas teratogénicas es extraordinariamente complejo y está siendo objeto en la actualidad de investigaciones en muchos aspectos, especialmente con la talidomida: identificar el metabolito de la droga responsable de la acción teratogénica, que parece, según Keberle, sea el ácido ftalilglutámico. Existe también la posibilidad de que esta droga pueda bloquear competitivamente al ácido glutámico, fólico y ácido pantoténico. También puede aceptarse que puedan alterar el metabolismo de las proteínas como en el caso del azul de tripan, el de los lípidos a que en último caso podría atribuirse las embriopatías aparecidas en los estados diabéticos; sobre la división celular en el feto (la talidomida inhibe en cultivos el crecimiento de los leucocitos humanos); afectar a la estabilidad de la oxigenación de la hemoglobina intracelular; determinar anomalías cromosomiales y en último caso producir cambio en la espermatogénesis o en la línea seminal. Dams y colabs., experimen-

taron sobre la fertilidad de un gallo que a consecuencia de haber sido inyectado con hidrocortisona en el período de su embriogénesis, presentaba malformaciones. Posteriormente fue cruzado con gallinas genotípicamente sanas; los descendientes tuvieron también numerosas malformaciones.

El segundo apartado de este estudio de idiosincrasia fisiológica a las drogas por la edad corresponde a las que, atravesando la barrera placentaria, no son teratogénicas, pero que pueden determinar efectos secundarios sobre el feto, sobre todo en los últimos períodos del embarazo.

Los anticoagulantes cumarínicos son los responsables de la aparición de hemorragias fetales en el sistema nervioso central, y "morbus hemorrhagicus" neonatorum, con terminación fatal en algunos casos; lo mismo sucede con las fenilindandionas.

Por ello en el embarazo se abstendrá de administrarse estos tipos de anticoagulantes y en caso necesario se utilizará exclusivamente la heparina que no atraviesa la barrera placentaria. Los andrógenos producen masculinización de los genitales externos de los fetos hembras, lo mismo que los gestágenos y estrógenos; la cortisona es la responsable de la involución en la corteza suprarrenal con una insuficiencia cortisuprarrenal pasajera; el tiouracilo y el yodo, bocio congénito; el yodo radioactivo hipotiroidismo con mixedema; la dihidroestreptomina, sordera.

Debemos llamar la atención sobre los efectos que en el feto pueden manifestarse cuando a la madre se le administra durante el embarazo las vitaminas K sintéticas, Menadiona (2-metil-1-4-naftoquinona) y el Sinkavit (menadiol difosfato sódico), utilizadas como antihemorrágicas. Mientras las vitaminas K naturales, K_1 , y K_2 son inocuas para la madre y el niño, las sintéticas apuntadas pueden dar lugar en el recién nacido a hemólisis, anemia de cuerpos de inclusión, hiperbilirrubinemia y peligro de ictericia nuclear.

Un hipotensor tranquilizante, la reserpina, se caracteriza por dar lugar a una hipersecreción no infecciosa de la mucosa nasal en el recién nacido; otro antihipertensor, el bromuro de hexametonio dará lugar a ileos paralíticos. Si la madre tiene el hábito de la morfina, se observará el síndrome neonatal de la deshabitación; si la heroína es la responsable del hábito materno, el niño al nacer, puede acusar intranquilidad motora, temblor, contracciones musculares, convulsiones, todo esto acompañado de gritos estridentes.

La medicación sulfamidada eventualmente podrá acarrear un mayor peligro de ictericia nuclear sin necesidad que exista un aumento en la cantidad de bilirrubina indirecta circulante. El cloranfenicol administrado a la madre en el embarazo, puede determinar incremento anormal en la concentración en el feto con el peligro que supone una terapéutica aditiva con este antibiótico cuando es necesario administrarlo al recién nacido. Es conocido en la clínica pediátrica el síndrome de Weiss o "síndrome gris" del recién nacido, que se caracteriza esencialmente por disnea, distensión abdominal, vómitos, cianosis pálida (color gris ceniza), colapso vasomotor y muerte en 24-48 horas, debido a que el hígado del niño, por carecer de los procesos enzimáticos necesarios, es incapaz de detoxicar al cloranfenicol. Si siempre se tiene que ser muy cauto en la dosificación, no más de 25 mg./kg. al día, en niños prematuros y a término de menos de dos semanas de edad, habrá que serlo mucho más cuando la madre ha sido sometida en el último período del embarazo a dosificaciones aún correctas con esta droga.

Recordemos que los anestésicos generales gaseosos o volátiles que son utilizados para conseguir una analgesia e incluso una anestesia obstétrica (protóxido de nitrógeno, etileno, ciclopropano, éter, cloroformo, trilene, halotane), pasan fácilmente a través de la placenta y producen una anestesia fetal que es proporcional a la intensidad de la conseguida en la madre; los barbitúricos utilizados durante el parto, atraviesan con facilidad la barrera placentaria pero al requerirse por lo menos de diez a doce minutos para que se establezca un equilibrio entre los respectivos niveles circulantes de la sangre materna y fetal hace, que aun cuando durante el período expulsivo se administre a la madre un barbitúrico de acción ultracorta para conseguir una anestesia general, no se produzcan alteraciones en el feto, que por otra parte tendría un tejido nervioso menos sensible a dichas drogas por su mayor contenido proporcional en agua. Entre los diversos opiáceos naturales o sintéticos, se ha señalado que la meperidina o petidina sería el más inocuo en cuanto a una posible acción sobre el centro respiratorio fetal. Debe hacerse notar, sin embargo, que en general los opiáceos ejercen su acción máxima sobre el feto a las dos o tres horas de haber sido administrados a la madre, por lo que si el parto se produce durante la primera hora después de su inyección no hay motivo para observar depresión respiratoria.

El alcohol parece ser una sustancia poco peligrosa para el feto, que al igual que el recién nacido lo toleraría a dosis proporcionalmente ele-

vadas. Es recomendable que durante el último período del embarazo no se recurra a diuréticos como el cloruro amónico que pueden producir una acidosis metabólica que se superpone a la acidosis respiratoria habitual del feto.

Por último y para terminar con las drogas que pueden ocasionar accidentes de idiosincrasia fisiológica por la edad, resumiremos los efectos de aquellas que actúan al ser administradas en el período neonatal.

Lo característico en el recién nacido es la inmadurez de muchos de sus sistemas enzimáticos y como consecuencia, un especial comportamiento frente a la acción de los medicamentos que en determinadas circunstancias pueden ejercer efectos por completo diferentes a los que se obtienen en el adulto. Tal trascendencia práctica tiene este hecho que se ha indicado recientemente que el aumento de mortalidad que tiende a observarse durante este período, en estos últimos tiempos, es debida en parte a una defectuosa utilización de nuestro arsenal terapéutico y que alcanza su máximo en el niño prematuro. Efectivamente, en este último, la niquetamida o la lobelina pueden ocasionar una apnea mortal, debido a que por no estar todavía totalmente desarrollado el centro respiratorio, responde sólo a su acción el centro inhibitorio. Asimismo, una oxigenoterapia no bien controlada puede dar lugar a la relativamente frecuente fibroplasia retrolental, que puede conducir a la ceguera, sobre todo en los prematuros de muy escaso peso en el momento del nacimiento.

En el recién nacido en general, la señalada insuficiencia de muchos procesos metabólicos puede tener graves consecuencias desde el punto de vista de transformación o inactivación de buen número de medicamentos. La mayoría de los mismos tienen lugar en los microsomas de las células hepáticas y se desarrollan con gran dificultad y lentitud al faltar los sistemas enzimáticos apropiados. Así, la incapacidad para la oxidación de sus cadenas laterales hace que el hexobarbital ejerza un efecto relativamente mayor: igual sucede con la anfetamina, que es difícilmente desaminada; con la acetanilida, que debería ser normalmente hidroxilada o con la clorpromazina, cuyo anillo conteniendo azufre no es fácilmente oxidado por tales sistemas enzimáticos subdesarrollados.

Uno de los mecanismos que utiliza el organismo para la desintoxicación de las drogas es la conjugación de las mismas con el ácido glucurónico, transformándolas en productos inactivos y fácilmente excretables por el riñón. Normalmente el ácido glucurónico se obtiene en el hígado

a partir de la glucosa, a través de unos complicados pasos metabólicos en el que intervienen dos enzimas, la uridin-difosfoglucosa deshidrogenasa y la glucoronil transferasa. Pues bien, estas dos enzimas se encuentran en muy pequeña proporción o faltan en absoluto en el recién nacido, especialmente en el prematuro, y a consecuencia de ello, los fármacos no sufren las mismas transformaciones que experimentan normalmente en el adulto. Ya nos hemos referido anteriormente al cloranfenicol, que circula en el recién nacido y prematuro casi totalmente en forma libre, mientras que en el adulto se encuentra conjugado en un 90 %; a este mismo mecanismo se atribuye la dificultada capacidad de eliminación y por lo tanto su mayor efecto tóxico, de los esteroides, tiroxina, neomicina, penicilina, novobiocina, salicilatos, PAS, polivinilpirrolidona, progesterona, isoniacida, etc. Las sulfamidas desplazan a la bilirrubina circulante de su molécula protídica y puede dar origen a una ictericia nuclear por lesionar las células del Sistema Nervioso Central.

Es frecuente la aparición en el recién nacido de una metahemoglobinemia por carencia de la metahemoglobina reductasa; de aquí que los nitratos y fenacetina puedan resultar muy peligrosos. Señalemos que se han descrito casos de metahemoglobinemia en el recién nacido como consecuencia de la utilización de prendas de abrigo que habían estado guardadas con naftalina durante largo tiempo.

Los mismos peligros que hemos señalado con las vitaminas sintéticas K_2 y K_3 en el último período del embarazo, podemos señalarlos en el recién nacido, por la carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que determinaría una falta de glutatión reducido en el hematíe, responsable de las ictericias nucleares como consecuencia de la hemolisis.

SENSIBILIZACIÓN. ALERGIA A LAS DROGAS

Por hipersensibilidad se entiende un estado en el cual un individuo animal o humano reacciona específicamente y en forma anormal a la administración de una sustancia. Cuando esta hipersensibilidad es para aquellas antigénicas y depende de una reacción antígeno-anticuerpo especialmente en los animales de experimentación, se denomina anafilaxia. En el hombre, en general, la hipersensibilidad toma el tipo de la alergia, con manifestaciones especiales, pero con un mecanismo similar a la anafilaxia. El término de anafilaxia, protección en contra, fue introducido por Richet, después de sus experiencias en perros, a los que inyectaba

0,1 c. c. de un extracto glicerinado de los tentáculos de una actinia por vía intravenosa; 22 días después, le inyectó la misma dosis; algunos segundos más tarde el animal enfermó gravemente; la respiración se hizo angustiosa, sofocante; apenas se podía arrastrar; se presentaron diarreas y vómitos sanguinolentos. La sensibilidad quedó abolida y murió en veinticinco minutos.

En la actualidad, el término anafilaxia se reserva por lo general para las reacciones provocadas experimentalmente y obtenidas de una manera sistemática en todos los animales, utilizando siempre la misma técnica. Las sustancias que con más frecuencia producen estas reacciones son de naturaleza proteica, en general proteínas extrañas a las idóneas del animal inyectado. Con la primera inyección de antígeno, 0,1 c. c. de suero de caballo a un cobaya, por ejemplo, se da origen a la formación de anticuerpos (reaginas), que circulan en la sangre del animal algunos días, pero que después de una semana o dos pasan a los tejidos y entonces se dice que el animal está sensibilizado (sensibilización activa). Si después de 14 días se administran a este animal por vía intravenosa, 1 c. c. del mismo suero heterólogo, se combina con los anticuerpos a nivel de los tejidos, lo que origina la aparición de síntomas violentos, denominados shock anafiláctico y el animal muere por asfixia en pocos minutos, a consecuencia de una constricción de la musculatura lisa de los bronquiolos y edema intenso de la mucosa; efectos en todo semejantes a los que aparecen tras una inyección de histamina. La alergia fue descrita por el vienés Von Pirquet y se trata de una reacción alterada de los tejidos en algunos individuos humanos, a ciertos agentes que son inocuos a otras personas. Esta reacción se revela por una serie de manifestaciones, asma, urticaria, fiebre de heno, que dependen de una sensibilización a distintas sustancias denominadas alérgenos (antígenos) que muchas veces exige una predisposición hereditaria y cuyo mecanismo de acción es muy afín al de la anafilaxia.

La alergia a las drogas, hipersensibilidad o sensibilización es una respuesta extraordinaria, anormal, completamente diferente de su acción farmacológica característica. Esta reacción que se produce por pequeñas dosis de las drogas, se diferencia de la idiosincrasia en que ésta se refiere a diferencias cuantitativas, mientras que aquélla es una manifestación cualitativamente distinta con respecto a la acción farmacodinámica del medicamento.

Los rasgos esenciales de la alergia a las drogas pueden ser los siguientes:

- 1.º La reacción no aparece después de la administración inicial de la droga, sino al cabo de un período de incubación de una a dos semanas después de las cuales su nueva administración provoca los síntomas característicos.
- 2.º Estas respuestas son comunes a muchas drogas y semejantes a los trastornos que producen las enfermedades alérgicas; rinitis, asma, erupciones cutáneas, fiebre, etc.
- 3.º Los síntomas se reproducen en cada administración de la droga, pudiendo durar la sensibilización durante meses o años.
- 4.º Las reacciones son específicas en un individuo dado, es decir, restringidas a una droga o a un pequeño número de drogas emparentadas químicamente.

El hecho de que según los individuos la localización de la alergia afecte preferentemente un tejido u órgano, hace pensar que la sensibilización puede ser tanto un fenómeno general como exclusivamente local. En la alergia humana, un gran número de órganos y tejidos puede reaccionar según el individuo. Doerr introdujo el término de "Shock Organ" para designar el órgano o tejido en que la manifestación alérgica aparece. Coca difundió esta denominación en la alergia clínica. Un alérgeno puede producir jaqueca en un individuo y diarrea en otro. En la fiebre del heno, el "Shock Organ" es la mucosa nasal y en el eczema, la piel.

La característica fundamental de la alergia medicamentosa es que en este caso el alérgeno no es de por sí un antígeno completo. Para que lo sea, precisa que se combine en el organismo con una proteína. Esta antigenicidad potencial de moléculas pequeñas llevó a Landstainer a la teoría de los haptenos. En el año 1936, este investigador demostró que sustancias de bajo peso molecular, por ejemplo el ácido para-amino-benzoico era capaz de unirse a proteínas originando antígenos. A estas sustancias simples las llamó haptenos. De la unión del hapteno con las proteínas, surgen los antígenos sensibilizantes. La característica de estos haptenos es la de que por sí solos no pueden producir anticuerpos; es más, pueden combinarse con ellos y evitar posteriormente su unión a antígenos completos. En la capacidad alergizante de los haptenos influyen dos factores, uno la reactividad química de estas sustancias, otro, las condiciones personales del sujeto que las recibe. Es más que posible que el hapteno no sea la droga entera sino uno de sus metabolitos y como los sujetos humanos no tienen la misma capacidad enzimática en la destruc-

ción de un mismo cuerpo químico, se deduce de aquí la posible explicación referente a la aparición de procesos alérgicos a las drogas en unos individuos y en otros no. Entraríamos de lleno entonces en el capítulo de la interacción drogas-enzimas del que nos vamos a ocupar más adelante.

La reacción antígeno-anticuerpo produce la liberación de unos metabolitos que desencadenan la reacción alérgica. De éstos, algunos son conocidos: la histamina y serotonina; otros, lo son menos, como los polipéptidos con acción biológica específica que parecen ser liberados por la acción de fermentos proteolíticos especiales activados por la reacción alérgica. Posiblemente por este motivo un inhibidor de numerosos fermentos proteolíticos, el ácido epsilon-amino-caproico, resulta un protector general contra las reacciones anafilácticas y alérgicas. Cuando los anticuerpos se fijan en las células, la reacción antígeno-anticuerpo produce lesiones celulares tales como aglutinación, lisis o necrosis. Existe también la posibilidad de que sea el hapteno el que se fije primitivamente en la célula, como el caso del Apronal (Sedormid), alilisopropilacetil urea, hipnótico monoureido no barbitúrico, dando lugar a una púrpura trombocitopénica, por su unión a las plaquetas, aun cuando no disminuye el número de éstas. Las reacciones inmediatas de las drogas alergizantes, en las que el "Shock Organ" son los vasos, dan lugar a capilaritis, púrpuras vasculares, urticarias, edemas, arteritis, etc.; la fiebre es un acompañante frecuente de las reacciones inmediatas. En las reacciones retardadas, el "Shock Organ" es la piel más frecuentemente, pero también puede ser el aparato vascular, riñón, hígado, etc. Las discrasias sanguíneas producen anemias, leucopenia, agranulocitosis y púrpuras trombopénicas. Las reacciones inmediatas son las más peligrosas por la posibilidad de un colapso fatal o de edema de glotis. Las discrasias hemáticas lo son también aún cuando su diagnóstico oportuno permite en muchos casos la recuperación.

Potencialmente, todo medicamento puede ser alergizante. Cuanto más utilizado es un grupo terapéutico, tanto más frecuente es la observación de incidencias alérgicas. Existen, no obstante, algunos grupos de drogas que con mayor frecuencia desencadenan este tipo de reacciones y cuyo denominador común es el poseer estructuras químicas semejantes. Podemos hablar entonces de una alergia de grupo.

Uno de estos grupos puede estar constituido por el amino benzeno sustituido en posición para. Dentro de él, los anestésicos locales que

tienen esta estructura básica, como son la novocaína y tetracaína, pueden producir erupciones cutáneas con urticaria y edema angioneurótico, broncoespasmo asmático y aun reacciones graves de tipo anafiláctico en forma de shock, habiéndose producido en algunas ocasiones, edema pulmonar mortal.

Las sulfonamidas también incluidas en este grupo pueden determinar la aparición de cuadros por respuesta alérgica, algunos de ellos muy graves. Citemos la anemia hemolítica caracterizada por una rápida desglobulización, acompañada de fiebre, ictericia hemolítica, urobilinuria, reticulocitosis, hemoglobinemia y hemoglobinuria; también se han descrito casos de anemia plástica o pancitopenia; la agranulocitosis, tan frecuente en la época de la sulfapiridina y semejante en todo a la producida por la aminopirina; púrpuras trombopénicas, fiebre y reacciones cutáneas de tipo urticariano, morbiliforme, escarlatinoforme o purpúrico, pudiéndose llegar hasta la temida dermatitis exfoliativa. La frecuencia de los fenómenos de sensibilización local producidos por las sulfonamidas y su ineficacia relativa como drogas antisépticas locales en infecciones cutáneas, en heridas en donde además retardan la cicatrización y en quemaduras, perfectamente comprobada en la Segunda Guerra Mundial, ha hecho que dicho uso sea condenado y contraindicado por el Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica Americana en 1947. Los antitérmicos analgésicos derivados de la anilina, fenacetina, acetyl p-aminofenol entre otros, lo mismo que la penicilina-procaína pueden producir reacciones de sensibilización y pueden incluirse en este grupo. La sensibilidad puede ser cruzada y se adquiere fácilmente con los tintes del cabello derivados de la p-fenilendiamina, lo que motiva reacciones alérgicas a medicamentos que no se habían tomado antes.

Los medicamentos con grupo fenol y polifenol pueden ser los causantes de la aparición de esta alergia medicamentosa, entre los que podemos incluir, el ácido salicílico, y derivados, los salicilatos, el PAS, antisépticos como el hexaclorofeno y otras muchas sustancias. Es clásica la historia clínica de Halpern, de un enfermo, mujer de 32 años que reaccionaba al ácido acetyl salicílico (Aspirina) con violentos ataques de asma; un médico que no conocía este detalle le recetó unos sellos que contenían esta droga. A las 11 de la mañana tomó dos sellos (cada uno conteniendo 300 miligramos de aspirina). Un cuarto de hora después experimentó malestar con vómitos y apareció disnea evidente. A las 12 estaba inconsciente y cianótica. La inyección intravenosa de aminofilina y adrenalina fue ine-

ficaz. La paciente murió de asfixia pocos minutos más tarde, una hora después de haber tomado la droga.

Para evitar en lo posible éstos y otros accidentes en sujetos alérgicos a una o varias drogas, en los Estados Unidos se venden pulseras y medallones salvavidas en las que junto a inscripciones como el grupo sanguíneo se pueden leer advertencias tales como el de ser alérgico a las sulfamidas, salicilatos, sales de penicilina, barbitúricos, etc. etc.

Los derivados de la urea dan lugar a gran número de fármacos, muchos de los cuales son potencialmente alérgicos. Los barbitúricos, uretanos, las hidantoinas, etc. los podemos incluir en este grupo. De todos ellos, la difenilhidantoina o Efranil y la mefentoina o mesantoina, drogas antiepilépticas, sean quizás las más sensibilizantes; tiene un núcleo glicolilurea en lugar de la malonilurea de los barbitúricos. El "Organ Shock" de estos medicamentos es muy amplio; existen trastornos dermatológicos con erupciones escarlatiniformes, morbiliformes, acompañadas de fiebre, principalmente en los niños y dermatitis exfoliativas generalizadas; por parte del hígado pueden observarse ictericia y fiebre; en la sangre, la mefentoina es responsable de la aparición de agranulocitosis y anemia aplásica. Una fibrosis pulmonar, evidenciable radiológicamente es achacada a la acción alérgica de estos compuestos. En cambio la hiperplasia de las encías tiene que ser atribuida a la acción yatrogénica directa de la difenil hidantoina y mefentoina.

Las hidrazinas es otro de los grupos químicos responsables de la aparición de accidentes alérgicos. La hidrazida del ácido isonicotínico o Isoniazida, quimioterápico antituberculoso, puede dar lugar a la aparición de dermatitis, fiebre y accesos asmáticos. Las hidrazinaftalazinas, como la Apresolina, medicamento antihipertensor por su acción vasodilatadora muscuolotrópica, dan lugar a urticaria, edema (periorbitario y genital), conjuntivitis y fiebres. Aunque no de naturaleza alérgica, tenemos que anotar a cuenta de este fármaco, la denominada por Muller y cols, como reacción hidrazalínica que se observa en enfermos con un año o más de tratamiento de este antihipertensor y que se puede incluir dentro del grupo de las enfermedades del colágeno, con una forma leve semejante a la artritis reumatoidea y otra grave con las características de un lupus eritematoso agudo diseminado con fiebre alta, eritema, artralgias, pleuresía, pericarditis, esplenomegalia, que es susceptible a un tratamiento con cortisona o ACTH. Los antidepresivos derivados de las hidrazinas e inhibidores de la monoaminooxidasa, Iproniazida (Marsilid), Feniprazina

(Catrón), etc. tienen su preferencia de acción alergizante en el hígado: ictericia con hiperbilirrubinemia, bilirrubinuria y alteraciones funcionales hepáticas demostrables por el aumento de las transaminasas glutámico-oxalacética. Es un auténtico cuadro de ictericia hepatocelular, con lesiones de hepatitis, hasta la necrosis masiva y muerte del paciente. Las manifestaciones alérgicas de la piel se manifiestan por prurito, sudores, dermatitis y edema más o menos manifiesto.

Los medicamentos con núcleos aromáticos nitrogenados con ciclos piridínicos, pirimidínicos, imidazólicos, fenotiazínicos y otros muchos, los podemos encontrar en antihistamínicos (piribenzamina, Neo-Antergan, Avapen, Decaprin, Clor-Trimeton) que por sí mismos y aún a pesar de su utilidad para el tratamiento de síndromes alérgicos pueden, paradójicamente, producir reacciones de hipersensibilidad local originando dermatitis, por lo que conviene no utilizar los antihistamínicos localmente por más de dos semanas; también pueden dar lugar a leucopenias, anemias y agranulocitosis, aunque más raramente. Los antirreumáticos y antipiréticos con núcleo pirazolónico (Aminopirina, Piramidón) Fenilbutazona (Butazolidina), Oxifenbutazona (Tanderil), localizan su acción alérgica en la médula ósea con una detención de la maduración de los granulocitos, disminución y aun desaparición por lo tanto de los leucocitos polimorfonucleares o granulocitos en la sangre circulante. Los tranquilizantes, con núcleo fenotiazínico, tanto en el subgrupo dimetilico como en el piperazínico, clorpromazina (Largactil), triflupromazina (Vesprin), proclorperazina (Compazine), fluferazina, (Siqualine), seguramente son los que dan mayor porcentaje de accidentes alérgicos por la difusión de su empleo. Las alteraciones hepáticas son más frecuentes con el Largactil; se presenta una ictericia debida generalmente a una obstrucción intrahepática (colangiolitis), sin alteración de la función hepática; hay hiperbilirrubinemia, bilirrubinuria, hepatomegalia y aumento de la fosfatasa alcalina del suero. Las erupciones cutáneas son frecuentes con estos cuerpos y pueden ser de tipo eritematoso, urticariante, maculopapulosas y acneiforme; hay prurito y edema que cuando se presenta se localiza preferentemente en la cara y miembros. Por su núcleo fenotiazínico, y especialmente con el Largactil, puede existir una fotosensibilización tras la exposición al sol y se manifiesta por eritema intenso con vesiculación. Los trastornos hematológicos consisten en leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y aun anemia aplástica.

Se alargaría extraordinariamente esta exposición si intentáramos enumerar siquiera otros grupos químicos o fármacos capaces de desencadenar

reacciones de hipersensibilidad o alérgicas. Como hemos dicho antes, cualquier droga que puede intervenir como hapteno y capaz de reaccionar con una proteína orgánica para formar anticuerpos es, en potencia, alérgica; muchos de los núcleos y funciones sustituidos de los antibióticos se encuentran en este caso. Los iones metálicos y aun los halógenos como el bromo y el yodo, por su capacidad reactiva, pueden incluirse en ese gran apartado de drogas responsables de la aparición de los tan indeseables y temidos accidentes y que necesitan un tratamiento de urgencia en los casos de reacción inmediata, los más graves, para combatir la hipotensión por colapso vascular, broncoconstricción y edema de glotis.

HÁBITO A LAS DROGAS

Se denomina hábito a la necesidad del empleo continuado de una droga cuya supresión provoca trastornos psíquicos o físicos. Se produce este fenómeno generalmente en individuos adultos con sistema nervioso central completamente desarrollado. Una amplia gama de productos pueden ocasionarlo, alcaloides del opio, alcohol, cocaína, barbitúricos, etc., pero las manifestaciones del hábito no son iguales para todas ellas, existiendo diversas formas que es necesario puntualizar: tolerancia, dependencia psíquica y dependencia física. La tolerancia se define como la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto. El problema de la tolerancia crónica entra de esta forma dentro del terreno de la Psiquiatría, transformándose en una cuestión de considerable complejidad que atañe a múltiples disciplinas; la personalidad del enfermo ocupa un lugar preminente en la génesis de la habituación. Evidentemente, la distinción entre habituación y toxicomanía es más bien una cuestión de matiz, aún cuando hay que tener en cuenta que con ella más que hacer una diferenciación con claras bases científicas, se pretende definir grados de peligrosidad con fines de control internacional, de los fármacos que resultan decididamente nocivos para la sociedad. La dependencia psíquica o habituación es el acostumbramiento al empleo de una droga cuya supresión provoca trastornos emocionales de necesidad de la misma. La dependencia física es la necesidad del uso de la droga para impedir la aparición de síntomas somáticos más o menos serios que constituyen el síndrome de abstinencia. La mayor parte de las drogas citadas llenan los tres criterios apuntados y se denominan drogas de adicción o estupefacientes, desarrollando tolerancia, necesidad psíquica y física, especial-

mente la morfina cuya supresión brusca acarrea trastornos tales como vómitos, diarrea, temblores, fiebre, ascenso de la presión arterial y pérdida de peso.

El Comité de Expertos, en Estupefacientes de la Organización Mundial de la Salud, en el año 1956, estableció diferencias por sus efectos en el ser humano entre drogas que producían toxicomanía o adicción y aquellas otras que determinaban habituación o acostumbamiento.

La toxicomanía es un estado de intoxicación crónica o periódica producida por el repetido consumo de una droga natural o sintética y cuyas características esenciales incluyen:

- a) Deseo o necesidad invencible (compulsión) de seguir tomando la droga y de obtenerla por todos los medios.
- b) Tendencia a aumentar la dosis.
- c) Dependencia psíquica y generalmente física respecto a los efectos de la droga.
- d) Efecto pernicioso para el individuo y la sociedad.

En la habituación, condición resultante del repetido consumo de un fármaco, las características son las siguientes:

- a) Deseo (pero no compulsión) de seguir tomando la droga por la sensación de bienestar (euforia), que engendra;
- b) Escasa o nula tendencia a aumentar la dosis.
- c) Cierta grado de dependencia psíquica respecto a los efectos de la droga, pero ausencia de dependencia física y por lo tanto del síndrome de abstinencia;
- d) Efecto pernicioso, si lo hay, que recae sobre todo en el individuo.

Existen dificultades o imposibilidades de encuadrar en esta clasificación determinados productos. Así, Seevers insiste en que el tóxico que en definitiva resulta más peligroso y nocivo para la sociedad, el alcohol, y que de hecho encaja plenamente dentro del concepto de toxicomanía, no se encuentra sometido a regulación internacional alguna, por no ser considerado como medicamento. Por otro lado, drogas como la cocaína o la anfetamina pueden resultar difícil o equivocadamente clasificables con tales normas. La cocaína no ocasiona dependencia física ni síndrome de abstinencia y sin embargo su abuso constituye una auténtica toxicomanía y viene regulada como tóxico. Por el contrario, la anfetamina y

fármacos afines, de acuerdo con los términos del año 1956 de la OMS, serían capaces de engendrar toxicomanía, dado que con ellos se da la necesidad continuada, hay una clara tendencia al aumento de las dosis y existe verdadera dependencia psicológica y según algunos incluso física, y a pesar de lo cual en la gran mayoría de los países su comercio no está en absoluto restringido. Existe pues una insalvable dificultad de dar una base científica y objetiva a los términos habituación y toxicomanía; por ello, en el Informe Técnico 273 del año 1964, la Organización Mundial de la Salud, ha decidido suprimir las discutibles distinciones que había establecido entre habituación y toxicomanía, reconociendo que las dependencias a las diversas medicaciones no constituyen una sola entidad, sino un grupo de afecciones con muchos rasgos en común.

Sobre los factores etiológicos del hábito y la toxicomanía debe señalarse que los sujetos que se aficianan a las drogas son los siguientes:

Sujetos normales accidentalmente adictos, debido a que en el curso de una enfermedad han recibido durante mucho tiempo drogas como la morfina para calmar los dolores o bien que en algún momento determinado a consecuencia de una depresión física o mental hubieran tomado anfetamina.

Sujetos neuróticos que experimentan ansiedad y obsesiones y que toman las drogas para aliviar estos síntomas.

Sujetos psicopáticos con tendencias de inadaptación al medio ambiente, que se vuelven adictos por contacto con otros toxicómanos; toman las drogas por placer y constituye el grupo más importante; por último sujetos afectados de psicosis, es decir, enfermos mentales (alienados).

De todas las drogas que pudieran incluirse en este capítulo de habituación y toxicomanía, nos vamos a referir únicamente a la anfetamina por el uso y abuso que de ella se hace y por la facilidad de la adquisición, al no estar sujeta a una regulación restrictiva. En el año 1959, el Seguro de Enfermedad Británico extendió 5.600.000 recetas de anfetamina y sustancias afines de un total de 224.000.000 de recetas; en un estudio efectuado recientemente en la ciudad de Newcastle, se ha comprobado que un 3,5 % de recetas son de anfetamina o derivados, lo que corresponde para la citada ciudad de 260.000 habitantes un consumo aproximado mensual de 200.000 comprimidos de 5 miligramos. Se ha podido descubrir en dicha población 520 individuos habituados, tratándose en un 85 % de casos de mujeres comprendidos entre los 36 y 45 años de edad

que recurren a la anfetamina "por la necesidad de escapar a las vicisitudes de la existencia y a la monotonía de la vida diaria". El consumo de anfetamina y derivados es asimismo muy elevado en los Estados Unidos, donde alcanzó las 40 toneladas en 1959, lo que representa un promedio de 20 comprimidos por habitante y año. En el Japón, la anfetamina fue ampliamente utilizada durante la Segunda Guerra Mundial y como consecuencia de ello se llegaron a identificar en 1954 hasta 200.000 habituados a dicha droga que se la administraban especialmente en inyección. Hay que señalar a este respecto que muchos fármacos utilizados como anorexígenos están constituidos por sustancias de acción excitantes similar a la de la anfetamina y que pueden a la larga originar habituaciones cruzadas entre ellos.

La anfetamina pertenece al grupo de los adrenérgicos; es una fenilpropilamina; carece de grupos fenólicos y por tener un carbono asimétrico existen las formas levo, dextro y racémica; el isómero dextro tiene igual potencia presora que el levo, pero es mucho más activo como estimulante del Sistema Nervioso Central y tiene acciones cardiovasculares más débiles que la forma racémica y es dos veces más potente que ella en su acción central. En la práctica médica solamente se utilizan las formas dextro y racémica. Los preparados españoles en el comercio se denominan, Centramina, Dexedina, Profamina, Simpatina y Benzedrina, entre otros.

La administración de fenilisopropilaminas en el hombre producen euforia, locuacidad, mejor asociación de ideas, disminución de la fatiga, del sueño y del malestar, producción de insomnio y aumento de la actividad motora. El trabajo intelectual se acrecienta, especialmente la iniciativa del mismo, pero los errores no están disminuidos. Así es como el empleo de estas drogas por los estudiantes antes de los exámenes, en general no mejora el resultado de los mismos y muchas veces la excitación nerviosa que provoca y la depresión secundaria que sigue hace que el efecto sea contraproducente. Actúan estimulando los mecanismos de la vigilia a través de la formación reticular mesencefálica. Son anorexígenas por estimular el centro de la saciedad que inhibe al que regula el mecanismo de la alimentación, localizados ambos en el hipotálamo y por disminuir la agudeza olfatoria y gustativa que contribuye a aumentar la anorexia. Bajo sus efectos hay una alteración en la conducta social del individuo que cesa cuando se suspende la droga; hay una ligera tolerancia, existe dependencia psíquica y se acepta que puede aparecer la física. Aparte de sus indicaciones terapéuticas, neurosis y psicosis con depresión,

narcolepsia, coadyuvantes en el Parkinsonismo postencefalítico, intoxicación por los depresores centrales, en estado de salud se utilizan para combatir la obesidad, el sueño y la fatiga física y mental. Pero el principal peligro de estas drogas es determinar la aparición del hábito que tanta repercusión, desde el punto de vista social, familiar y económico, pueden dar lugar.

Desde el punto de vista clínico se pueden distinguir tres tipos de accidentes tras la administración de las fenilisopropilaminas y similares:

1. Accidentes menores.

Diferentes inconvenientes son de observación frecuente, tales como el insomnio, nerviosismo, palpitaciones, algunos extrasístoles perfectamente percibidos y que inquietan doblemente a una persona ya de por sí agitada; contracciones musculares dolorosas, temblor, náuseas; anorexia después de una fase previa de apetito estimulado, sensación de sequedad de las mucosas bucofaríngeas que lleva aparejada una sed muy viva, eructos, vómitos, flatulencias y una tendencia al estreñimiento. Otras personas acusaron enfriamiento de las extremidades, cefáleas intensas, prurito y erupciones cutáneas de orden reaccional.

En la observación del enfermo se hace patente la taquicardia y la elevación de la presión arterial afectándose en la sobredosificación el mismo músculo cardíaco. Todo parece indicar que son las personas jóvenes las más afectadas por estos trastornos, pues las ginecomastias bilaterales con impotencia sexual, a veces, aparece exclusivamente entre varones de 15 a 37 años por un estímulo hipofisiario directo. En la mujer y por el mismo mecanismo incluso en las niñas, aparecen con alguna frecuencia hemorragias uterinas. Las dosis usuales de 5 a 10 mgs. de anfetamina no suelen provocar ningún trastorno de los apuntados, salvo el insomnio que aparece cuando la última dosis se toma muy tarde. Son las dosis de 15 a 20 mgs. las que desencadenan estos accidentes menores. No se puede prever qué personas serán más sensibles al medicamento que otras, pues existen grandes diferencias individuales; las primeras sobredosificaciones son las peores soportadas, porque se establece pronto un acostumbamiento que incita al enfermo a aumentar las dosis sucesivas, pudiendo dar lugar al segundo tipo de manifestaciones clínicas, que ya son graves. Son los trastornos cardiovasculares y sobre todo los psíqui-

cos los que representan el verdadero peligro en las sobredosificaciones accidentales o voluntarias y en las relativas para personas anormalmente frágiles a las anfetaminas: anginas de pecho, trastornos del ritmo que son siempre muy graves en un miocardio alterado, crisis hipertensivas fijas y duraderas, colapso mortal, agitación psicomotora y signos objetivos de la serie esquizofrénica. Se conocen casos de psicosis paranoica aparecidos en narcolépticos que tomaron anfetamina para su tratamiento y no son infrecuentes las alucinaciones a partir de dosis de 50 mgs. al día.

Pero el hábito, tercer aspecto de esta cuestión, se establece en aquellas personas que para tratar su obesidad o bien fases depresivas intelectuales o físicas, toman sin vigilancia médica estas drogas durante un tiempo indeterminado, pues se ven forzados a aumentar la dosis por el acostumbamiento para que no desaparezca el estado de euforia, estímulo intelectual y actividad muscular al que se han habituado.

Pero a la larga estas personas se transforman en sujetos nerviosos, inestables, muy irritables y agitados. Si se les estudia de cerca se ve que su seguridad y su satisfacción cristalizan a expensas de su autocritica tal como sucede en los paralíticos generales. Destacan en ellos, ausencias de memoria, confusión mental y falta de atención y control de impulsos. En estas circunstancias, bajo el punto de vista puramente profesional, se puede uno preguntar en qué medida cualquier trabajo puede ser perturbado, sobre todo el que está desempeñando un puesto de responsabilidad que puede poner en peligro grave a él y a los que le rodean, pilotos de aviación y barcos, conductores de trenes y automóviles, especialmente.

Pero hay más, el hábito a consecuencia de la intoxicación crónica puede ocasionar un verdadero estado de desorientación, en el curso del cual se puede ejecutar un delito cualquiera, incluso un crimen. La absorción prolongada de cantidades importantes de anfetamina destrozará, tiene el peligro de engendrar a la larga, más que las otras fenilisopropilaminas, psicosis de tipo paranoico hipomaniaco; el delirio alucinatorio es ya frecuente; las alucinaciones táctiles observadas en nada se diferencian de las de un cocainómano. La supresión del tóxico determina un síndrome de abstinencia caracterizado por una sensación de agotamiento físico e intelectual que puede ser muy intenso, enmascarado solamente por el dopado a que estaba sometido el enfermo, así como cefáleas muy agudas. Pero a diferencia de lo que sucede en otras toxicomanías no se observan trastornos graves y el paciente remonta rápidamente su necesidad de droga a poco que se le vigile cuidadosamente, durante algunos días, en

un Hospital o Clínica. Pero es indudable que estas personas, que de un día para otro rompen con su hábito, pasarán un corto período tanto más angustioso cuanto más fatigados y deprimidos se encontrasen al iniciar la cura de deshabitación.

En conclusión, las anfetaminas que son ante todo estimulantes y muy activos del Sistema Nervioso Central, deberán reservarse para el arsenal terapéutico del psiquiatra y utilizarlas cuando crea necesario un choque anfetamínico. Son muy eficientes, pero a título episódico, en muy determinadas grandes depresiones del organismo, intoxicación por el opio, barbitúricos, shock postoperatorio, etc. Se puede prescribir a ciertos obesos de corazón normal, pequeñas curas de anfetamina, sin gran convicción por otra parte. Se propondrá, en fin, a dosis normales y de tarde en tarde como un estimulante ocasional, pero evitando en absoluto el libre uso de las mismas.

INTERACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS ENTRE SÍ Y DE ÉSTOS CON LOS ALIMENTOS

Las dificultades y los riesgos de los medicamentos se multiplican cuando se emplean varios de ellos simultánea o sucesivamente, asociaciones con las que se cree resolver de una vez con una píldora o una gragea todos los problemas terapéuticos que plantea el enfermo. El Profesor D. Teófilo Hernando anotó los medicamentos que durante un mes había tomado uno de sus pacientes cuando llegó a su consulta: el total era espectacular, 26 y de ellos debía tomar 9 al día. El número de especialidades médicas con dos o más medicamentos es enorme y constantemente en aumento. Jisk y Chalmers, comparando dos números del JAMA de 1950 con otros dos del bienio 1962-64 encontraron en los primeros, entre 22 anuncios, únicamente dos con dos o más ingredientes y en los de las últimas fechas, entre 120 anuncios, 52 (cerca de la mitad) contenían dos o más agentes.

El empleo simultáneo o inmediatamente sucesivo de dos medicamentos es a veces conveniente y hasta puede ser necesario. Ahora bien, el empleo simultáneo de dos o más medicamentos debe someterse a la reglamentación que plantean los problemas de incompatibilidad física, química o de ritmo de la administración de cada uno de ellos, conociendo bien su acción, no sólo sus efectos principales, sino los colaterales. Ade-

más, salvo excepciones muy regladas, cada medicamento debe administrarse separadamente, sea por la misma vía o por vías distintas. La asociación se hace necesaria en cierto número de casos. Unas veces para reforzar los efectos de un determinado medicamento (antibióticos, antihipertensores), otras para corregir sus inconvenientes; algunos son tan sencillos como agregar pequeñas cantidades de magnesia calcinada o carbonato de magnesia para corregir el estreñimiento en algunos pacientes de úlcera péptica que toman preparados de aluminio o bismuto. Otras, para corregir el inconveniente de un determinado medicamento: Cuando se emplean los diuréticos o los esteroides corticales se produce generalmente una depleción de potasio que es preciso corregir por el empleo simultáneo, pero por separado de una sal de potasio. Ultimamente se ha encontrado que las alteraciones en el cuadro hemático que siguen al empleo del cloranfenicol (cloromicetina) son debidas a lesiones de la médula ósea que bloquean la utilización de la fenilalanina. La administración por vía oral de 100 miligramos de fenilalanina por kilogramo de peso, produce una recuperación rápida de las lesiones y permite continuar el tratamiento con el cloranfenicol; asimismo los accidentes neurológicos de la isoniazida pueden evitarse por la administración simultánea de la piridoxina (Vitamina B₆).

En el mismo intestino puede iniciarse la interacción medicamentosa. Unas veces porque los medicamentos producen diarrea que dificulta la absorción de otro administrado simultáneamente, en otras, estreñimiento, que la favorecen y prolongan; a veces modifican el pH del medio intestinal, capaz de influir en esta absorción y en ocasiones se combinan entre sí los medicamentos administrados. La unión de los medicamentos a las proteínas del suero es de una importancia extraordinaria. La fenilbutazona llega a unirse en un 98 % a la albúmina, protegiendo al organismo de esta forma de los efectos de una gran concentración inicial y al mismo tiempo prolonga sus acciones medicamentosas por su liberación lenta; aunque se administre una dosis alta, del orden de 1600 mgs. al día, sólo se obtiene una concentración libre de la misma, ligeramente más alta, que si al paciente se le hubiera dado solamente 400 mgs.

También en el momento en que se encuentran los medicamentos unidos a las proteínas del plasma, pueden manifestarse la interacción de los mismos, desalojándolos de esta unión y por tanto reforzando sus efectos al aumentar su concentración en estado libre. La fenilbutazona es capaz de desplazar al sulfaetildiazol de las proteínas del plasma, aumentando la concentración de sangre y por tanto sus propiedades antibacterianas.

En cambio si se administra oxifenilbutazona a pacientes que reciben el anticoagulante warfarina sódica, como inhibe el fermento que destruye a esta última, refuerzan su capacidad anticoagulante con el riesgo subsiguiente de grandes hemorragias. Una sulfonamida (sulfafenazol) al desplazar la tolbutamida (hipoglucemiante oral) ha producido en algunos casos comas hipoglucémicos.

Recientemente, Brodie supone que diversos cuerpos antirreumáticos, deben su eficacia a su capacidad para desplazar los corticoesteroides transportados en el plasma, unidos a una globulina especial (transcortina). La concentración de la corticoesterona en el plasma aumenta ligeramente con los salicilatos y adquiere niveles extraordinarios con la indometacina (Indocid), de potentes efectos antirreumáticos, elevando la concentración libre de este esteroide de un 10 a un 40 %. Como ejemplo de desplazamiento de drogas localizadas en los tejidos, recordemos que la pamaquina (antipalúdico de síntesis) es desalojada del hígado por otras drogas de igual efecto terapéutico (atebrina, quinacrina) y al lanzarla al plasma puede producir síntomas tóxicos de importancia.

La interacción entre medicamentos y enzimas también debemos tenerla muy presente. Los hay que producen un estímulo enzimático, tal sucede con el luminal, coramina, benzopirano, meprobamato, D D T, clordano, etc. Cuando se administra el fenobarbital (luminal) de manera repetida, es capaz de aumentar su propio metabolismo y también el del hexobarbital, así como un relajante muscular la zoxazolamina; aumenta el metabolismo del dicumarol disminuyendo, por tanto sus propiedades anticoagulante, y el de la difenilhidantoína (dilantina) disminuyendo por tanto su acción antiepiléptica. Asimismo estimula el metabolismo de la antipirina y del antifúngico griseofulvina; en cambio un antihistamínico, la clorclicicina acorta la acción hipnótica del mismo.

¿Cómo explicar estos efectos? Se venía observando, el aumento de la tolerancia por el empleo repetido de algunos medicamentos y la necesidad de aumentar la dosis para obtener los efectos iniciales. De algunos cuerpos como la morfina y similares, no se ha podido descubrir la intimidad de mecanismo de esta habituación o mejor dicho, dependencia. En cambio, en otros se supuso que la necesidad de aumento de la dosis, era debido a que el organismo en defensa contra el fármaco, le destruía cada vez de manera más rápida. Se supuso que esta mayor desintegración de los fármacos era debida a la intervención de enzimas estimulados por el propio medicamento. Estudios bioquímicos y exámenes de los microso-

mas del hígado con el microscopio electrónico han confirmado esta hipótesis.

Remmer y Marker han podido comprobar con el microscopio electrónico y Fouts, con ultracentrifugación en una disolución de sacarosa, las modificaciones producidas en las estructuras y actividades enzimáticas de las células del hígado, tras la administración repetida de luminal, tolbutamida y coramina en ratas y conejos. Normalmente se observa en ellas, al lado del núcleo y de las mitocondrias, el retículo endoplasmático, en el que se encuentran dos tipos de membranas, las lisas y las rugosas. Estas últimas están incrustadas con partículas muy pequeñas, los ribosomas. A continuación de la administración de las drogas reseñadas, los densos gránulos citoplasmáticos son reemplazados por numerosas membranas lisas, ya después de la primera inyección de luminal que llega al máximo después de la quinta, aumentando el número de ribosomas libres no asociados a la membrana rugosa. El contenido en lípidos y proteínas de las membranas lisas se duplica o triplica, pero no aumenta en las rugosas. Este aumento de las membranas lisas va asociado a otro considerable en la cantidad de los citocromos microsomales y en la actividad de las enzimas causantes del metabolismo de los medicamentos. Es curioso el hecho de que las actividades de los enzimas correspondientes al metabolismo normal del hígado permanecen al mismo tiempo invariables o sólo aumentan muy ligeramente.

Otros grupos de drogas, por el contrario, son capaces de inhibir las actividades enzimáticas. Se conoce ya desde hace mucho tiempo los inhibidores de la acetilcolinoesterasa enzima desintegradora de la acetilcolina, por la eserina, prostigmina, alquilfosfatos orgánicos, etc. El S K F 524-A (dietilaminoetil difenilpropilacetato), medicamento anticanceroso, disminuye el metabolismo de la acetofenetidina (fenacetina) a su paso posterior de desintegración, el N-acetil-p-amino fenol aumentando su poder antipirético, si bien asimismo su toxicidad. Asimismo la metandrosotelona retarda el metabolismo de la oxifembutazona debido a la inhibición que ejerce sobre la glucuroniltransferasa.

Dentro del grupo de los fármacos que se distinguen por su acción inhibidora sobre los enzimas, resaltan de una manera especial, aquellos utilizados en psiquiatría para el tratamiento de los estados depresivos que en estos momentos se detectan con una frecuencia extraordinaria (60 % de las admisiones totales en los hospitales psiquiátricos con un 64 % de suicidios).

Es sobre la monoaminooxidasa sobre la que ejercen principalmente su acción inhibitoria y se denominan genéricamente con la sigla IMAO. Aclaremos que la monoaminooxidasa es el nombre simplificado del enzima descubierto por Hare en 1928 y que en realidad se llama monoamina- O_2 -oxidoreductasa. Cataliza las oxidaciones biológicas, reacciones de especial significado tanto por su gran difusión en los organismos como porque liberan una cantidad de energía muy grande. La misión de la monoaminooxidasa es la de facilitar en los componentes orgánicos, la sustitución del grupo anímico $-NH_2$ por el carbonílico $-CHO$, mediante la recepción de un átomo de oxígeno, liberándose amoníaco en la reacción. Se localiza principalmente en las mitocondrias de las células de casi todos los tejidos, en especial en las de las paredes intestinales, suprarrenales, miocardio, sistema nervioso central y periférico, ganglios del sistema autónomo y paredes de los vasos sanguíneos. El sustrato de la MAO está constituido por las llamadas aminas biógenas, productos intermedios del recambio celular. Todas las monoaminas biógenas están sujetas a un continuo proceso de destrucción más o menos regulado por la MAO. En consecuencia, las sustancias capaces de bloquear la actividad monoaminooxidásica o sea los inhibidores de la MAO, prolongando la permanencia de estas aminas en el organismo, aumentan su concentración en los diversos territorios con todas sus consecuencias biológicas y por ende, farmacológicas. La premisa teórica de la acción estimulante que sobre la actividad psíquica poseen los IMAO y su utilización terapéutica en algunas formas depresivas, radica en el hecho de que la MAO gradúa la degradación biológica de las catecolaminas y de la serotonina, es decir de las supuestas neuro-hormonas que según las modernas concepciones fisiológicas participan en el normal desarrollo de los procesos psíquicos. La patogenia actual de las depresiones mentales se basa en las relaciones que existen entre el metabolismo de la serotonina y el de la nor-adrenalina, condicionadas por el enzima monoaminooxidasa. La regulación del tono del humor, sería función de la región hipotalámica, donde la sustancia mediadora del sistema parasimpático, ubicado en el hipotálamo anterior, sería la serotonina, mientras la mediadora del ortosimpático radicada en el hipotálamo posterior sería la nor-adrenalina.

Actúan sobre diversos sustratos impidiendo su deaminación (dopamina, tiramina, 3-metoxitiramina, triptamina, serotonina y en menor proporción sobre la nor-adrenalina y adrenalina). La monoaminooxidasa regula el metabolismo de la serotonina y catecolaminas en los tejidos. La

nor-adrenalina y adrenalina circulantes necesitan además hasta llegar a ácido vanilmandélico la intervención de la catecol-O-metiltransferasa.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa más frecuentemente utilizadas en los estados depresivos son la Iproniazida (Marsilid), Isocarboxacida (Marplan), Nialamina (Niamid), Fenelcina (Nardil), Fenipracina (Catron, Cavodil), Mebenacina (Actomol), Pargilina (Eutonil), y Tranilcipromina (Parnate). La asociación de los IMAO con otros medicamentos puede ser motivo de cambio en sus efectos y aparición de accidentes. Si a un paciente que está recibiendo los IMAO, se le administra reserpina para utilizar su acción sedante, se pueden observar fenómenos de excitación debidos a que las aminas liberadas por la reserpina no pueden ser metabolizadas por estar inhibida la MAO.

Los IMAO aumentan los efectos de las aminas simpaticomiméticas, anfetamina, efedrina, tiramina, pudiendo dar lugar a la aparición de crisis hipertensivas graves. Los IMAO no sólo tienen una acción anti-enzimática sobre las monoaminoxidasas sino que pueden interferir enzimas encargados de la degradación metabólica de los barbitúricos, piramidón, acetanilida y algunos analgésicos centrales de tipo narcótico como es la meperidina (Dolantina, Petidina, o Demerol). Pacientes que están sometidos a un tratamiento antidepresivo con los IMAO, pueden presentar complicaciones cuando se les administra la meperidina, como son delirio, excitación, convulsiones, depresión respiratoria grave y cianosis; no son raras las hemorragias cerebrales. El mecanismo de acción se atribuye a que los IMAO inhiben la metilación-N- de la meperidina y la hidrólisis de la normeperidina.

Existen interferencias de acción entre los anteriores antidepresivos y los imidobenzílicos derivados de la acepina y cicloheptadano. La amitriptilina con su núcleo central de cicloheptadano, de la que se ha afirmado que puede sustituir al electroshock en algunas circunstancias, puede presentar riesgos cuando se administra al mismo tiempo o inmediatamente después de los IMAO. El síndrome puede ser grave: agitación psicomotora, temblor, convulsiones, dolor de cabeza, ansiedad, lipotimia y colapso. Es necesario dejar transcurrir una semana al menos entre la terapéutica con los IMAO y los antidepresivos imidobenzílicos.

Cuando se administra un anticoagulante para el tratamiento de los infartos de miocardio y en otras afecciones en que sean necesarios, contendrá tener en cuenta que hay medicamentos que pueden o bien atenuar o bien aumentar las finalidades terapéuticas de estos cuerpos.

Así, los barbitúricos (fenobarbital, heptabarbital) y un tranquilizante, el haloperidol, disminuyen las propiedades anticoagulantes del dicumarol y fenindiona (Dindalan), por estimular los enzimas que las metabolizan. Al suprimir el haloperidol o los barbitúricos, continuando con la misma dosis del anticoagulante pueden producirse hemorragias muy copiosas con todas sus consecuencias.

En cambio, un relajante muscular, el feniramidol (Analexina) es capaz de aumentar las propiedades anticoagulantes en los pacientes que reciben cuerpos con esta propiedad. Una hipotrombinemia intensa acompaña a las manifestaciones hemorrágicas. Anteriormente ya se conocían otras formas capaces de potencializar los efectos de los anticoagulantes, los salicilatos, sulfonamidas, la fenil-butazona, butazolidina, oxifembutazona (tanderil), debido a que inhiben los enzimas que los metabolizan.

La depleción de potasio sensibiliza extraordinariamente la acción tóxica de los digitálicos, por lo que no será conveniente emplearlo tras la administración de diuréticos, tipo tiazidas y aún incluso los mismos mercuriales, sin reponer, si existe, el déficit de potasio. Los digitálicos en opinión del Profesor Hernando deben administrarse solos entre otros motivos porque necesitan un ritmo y una dosificación especial adaptados a cada tipo de insuficiencia cardíaca que se trate de combatir.

En pacientes que toman reserpina, el empleo simultáneo o inmediatamente sucesivo de los digitálicos puede producir alteraciones del ritmo cardíaco: extrasistolia, pulso bigeminado, atribuidos a la liberación de catecolaminas producidas por la reserpina. Por el mismo motivo, en pacientes digitalizados no deben administrarse, durante las intervenciones quirúrgicas, medicamentos vasopresores de tipo adrérgico. La heparina inhibe los efectos de los digitálicos, por lo que no deben asociarse. En cambio constituye un remedio excelente en el caso de intoxicación por estos fármacos.

Los citratos sódico y potásico, agentes que pueden ser considerados como quelantes del calcio, disminuyen la actividad de la digital por lo que también son de aconsejar en la intoxicación de la misma. La difenilhidantoína (un antiépiléptico) se ha venido empleando en el tratamiento de las arritmias cardíacas, comportándose por tanto como antagonista en la intoxicación por la digital.

Existen muchos cuerpos ya conocidos capaces de producir una hiperglucemia, como efecto colateral; tales, la adrenalina, glucagon, cortisonas, hormona del crecimiento, etc. En estos últimos tiempos se ha señalado

la hiperglucemia producida por los diuréticos tiazídicos, especialmente en los predispuestos a la diabetes y agravándola por aumentar la resistencia a la insulina y otros antidiabéticos. La acción diabética de estos cuerpos se confirmó y amplió desde el momento en que se obtuvo otro de estructura semejante a la clorotiazida, el diazóxido, con efectos también hipotensores pero no diuréticos ni natriuréticos. Cuando se administra al mismo tiempo que una tiazida diurética, es capaz de desencadenar una diabetes mellitus aguda, de la que se recupera el paciente al suprimir aquellos medicamentos. Existen dudas acerca del mecanismo de acción hiperglucemiante de estos cuerpos; se ha encontrado disminuida la actividad insulínica del suero, a consecuencia de una acción inhibitoria sobre las células de los islotes de Langerhans, a la depleción del potasio observada y en último caso al estímulo del simpático con liberación de adrenalina.

La hiperglucemia producida por las tiazidas tiene gran interés especialmente cuando es necesario su empleo en diabéticos, prediabéticos o asociados a otros medicamentos hiper o hipoglucemiantes. Lo anteriormente expuesto aconseja manejar las tiazidas con muchísima cautela en pacientes en los que se sospeche la menor alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, así como también en los ancianos, en los que se ha demostrado una menor capacidad para segregar insulina hasta el punto de haberse llegado a decir: Todos somos diabéticos en potencia, y el que no llega a serlo es por no vivir el tiempo suficiente.

Nos hemos referido anteriormente a los efectos producidos por los IMAO en relación con otras drogas. Pero además se ha podido comprobar desde el año 1963 el cuadro clínico que podían desencadenar en paciente que tomando los IMAO consumían queso en su alimentación. El síndrome aparecido era de naturaleza simpaticomimética y semejaba en todo al paroxismo hipertensivo de los feocromocitomas: se caracteriza por la aparición de rigidez de nuca, seguido por el desarrollo de un intenso dolor de cabeza con localización occipital, el cual puede difundirse al área temporal y generalizarse; hay aumento muy marcado de la presión sistólica, sístoles prematuros ventriculares y alteración en la onda T del electrocardiograma; es frecuente la aparición de sudoración, náuseas y vómitos. En ocasiones, la muerte puede sobrevenir por una hemorragia cerebral. Se intentó desde el principio identificar el componente específico del queso que desencadena esta reacción; Asatoor y cols., demostraron que la tiramina puede encontrarse en los quesos en grandes cantidades

y que la excreción de su metabolito en la orina, el ácido-p-hidrofenilacético experimentaba paralelamente un gran aumento. Posteriormente en los animales de experimentación se llegó a la conclusión que bien la tiramina o alguno de sus congéneres eran los responsables de la aparición de este cuadro simpaticomimético producido por la interacción de los IMAO y el queso. Como consecuencia de ello, la tiramina, amina biológica procedente de la descarboxilación del aminoácido tirosina, no podría continuar su degradación metabólica normal y entonces persistir durante mucho más tiempo, dando lugar a los efectos simpaticomiméticos característicos del cuadro que acabamos de describir. La cantidad de tiramina que contienen los quesos es muy variable; para el caso del de Camambert, es necesario tomar 110 gramos al menos. Que la respuesta es de naturaleza simpática, lo prueba el que sea antagonizada por la Hydergina, un agente bloqueador adrenérgico. Las drogas antidepresivas que no tienen acción sobre las monoaminooxidasas, como la Imipramina (Tofranil) no producen la reacción con el queso, lo que confirma sea debido no a la acción central de estas drogas sino a sus efectos sobre el enzima. Las habas pueden producir también crisis de hipertensión con los IMAO por la DOPA que contienen, al transformarse por descarboxilación en Dopamina. Entre las bebidas, quizá la cerveza, por su contenido en tiramina, también será necesario tenerla en cuenta.

Los hidratos de carbono producen variaciones electrolíticas en el plasma, lo que puede determinar intolerancia para algunos medicamentos. Se ha demostrado la disminución del potasio plasmático después de la ingestión de glucosa por vía oral, con aparición de alteraciones electrocardiográficas. Por la depleción de potasio que sigue a la infusión intravenosa de sueros glucosados, puede aumentarse la sensibilidad de los digitálicos por parte del corazón, y en enfermos próximos a la intoxicación digitálica, precipitarse las arritmias cardíacas, presentándose extrasístoles ventriculares y en algunos casos taquicardia ventricular. Experimentalmente se ha podido comprobar en las ratas que la aparición de úlceras gástricas eran más frecuentes cuando el ácido acetil salicílico (aspirina) se asociaba a los hidratos de carbono y en cambio disminuían cuando se les proporcionaba una dieta rica en proteínas.

Dentro de este capítulo podemos incluir las interacciones que en organismo se verifican entre los medicamentos y el alcohol, propiedad que se utiliza en terapéutica para la deshabitación en el alcoholismo crónico, constituyendo lo que en Farmacología se conoce con el nombre de drogas

disuasivas del alcohol. En general, del 90 al 98 % del alcohol ingerido desaparece del organismo, siendo oxidado completamente. Los experimentos de perfusión y extirpación demuestran que el hígado es el órgano donde se opera el primer período de la oxidación del alcohol, que se produce en dos etapas, con formación de acetaldehído y ácido acético. Las dos enzimas que intervienen en esta fase intrahepática son la alcohol-deshidrogenasa que hace pasar al alcohol a acetaldehído y la aldehí-deshidrogenasa que lo transforma en ácido acético. Una vez transformado el alcohol en ácido acético, se incorpora el ciclo tricarbónico, para convertirse en CO_2 y agua, lo que se realiza en el seno de todos los tejidos.

El disulfuro de tetraetiluram (Disulfuran, Antabus) es un compuesto sintético sulfurado que tiene la propiedad de bloquear el enzima aldehí-deshidrogenasa, con lo que cuando se administra a un sujeto que ha tomado alcohol, la concentración de acetaldehído en la sangre aumenta y esto produce una serie de síntomas tan desagradables para el alcohólico que es posible con una medicación seriada y muy vigilada, disuadir al enfermo de beber alcohol, para de esta manera, evitarlos. Cuando una persona ha tomado disulfuran, por ejemplo, 1 gramo 12 horas antes de la ingestión de pequeñas cantidades de alcohol, entre los 5 a 15 minutos después, acusa y se observa en el enfermo una sensación de calor en el rostro, con intensa vasodilatación cutánea en la cara, cuello, tórax y brazos que toman un color rojo púrpura, pudiendo existir congestión conjuntival con ligero edema palpebral, taquicardia, palpitaciones, aumento del volumen minuto e hiperpnea. Con dosis mayores de alcohol, se observan además náuseas, vómitos más o menos copiosos, sudores, hipotensión arterial, mareos, opresión torácica y palidez intensa, pudiéndose producir inconsciencia. Este síndrome del acetaldehído es el que se utiliza para el tratamiento del alcoholismo crónico bajo estrecha vigilancia médica, con hospitalización del paciente al comienzo del mismo y contando necesariamente con la debida cooperación por parte del enfermo. Hay otra serie de fármacos que pueden inhibir la aldehí-deshidrogenasa produciendo por tanto intolerancia para el alcohol y capaces de reproducir en más o en menos el síndrome del acetaldehído; recordemos la irgápirina, piramidón, butazolidina, cibalgina, fenacetina, isoniácida y los barbitúricos, responsables estos últimos asociados al alcohol de tantos y tantos accidentes de tráfico. También una especie de seta (*Coprinus atramentarius*) cuando se ingiere horas antes de tomar alcohol, puede reproducir en todo, los efectos del Antabus.

EPILOGO

A lo largo de esta exposición hemos intentado concretar sistematizando aquellos aspectos más interesantes a mi entender, de las acciones patógenas de las drogas utilizadas en la Terapéutica actual. De todas ellas hemos insistido preferentemente en las relacionadas con la idiosincrasia tan espectacular como explosiva, con la hipersensibilidad o alergia, habituación y toxicomanía e interacción de los medicamentos entre sí y con los alimentos. Lamentaría que la impresión primera de Vds., les llevara a la convicción de que mi criterio fuera el de un iconoclasta con un espíritu decididamente destructivo sobre el empleo de gran parte de los medicamentos actualmente en uso. Nada más lejos de la realidad. Nuestra misión como farmacólogos será siempre el puntualizar entre otras cosas, el peligro que representa para el enfermo la utilización por parte del clínico, de drogas cuyo mecanismo de acción no sea agotadoramente conocido; sobre qué sustrato orgánico actúan, qué sistemas enzimáticos interfieren, estimulan y modifican; qué metabolitos se producen en estas transformaciones, grado de inocuidad o toxicidad de los mismos, velocidad en las etapas de degradación de las drogas, ausencia o disminución de aquellos factores que regulan la detoxicación de las mismas, velocidad de excreción y por lo tanto juzgar la acumulación producida, vías de eliminación y variaciones individuales de respuestas frente a un mismo medicamento por los diferentes sujetos a los que se administran; regular hasta el límite de lo posible las asociaciones medicamentosas, y vigilar muy estrechamente el número de medicamentos que un enfermo toma durante su proceso morboso. Tengamos en cuenta que ningún medicamento es inocuo; todo lo más que se puede esperar de ellos con una terapéutica correctamente empleada, que uno sea más o menos inofensivo que otro, sin olvidar por ello, en ningún momento, que el fármaco potencialmente más tóxico puede salvar una vida en el momento preciso. Tampoco hay que olvidar que el verdadero problema de la terapéutica se centra más que en la potencial peligrósidad de los fármacos, en el cómo y cuándo deben ser utilizados.

El criterio que se sigue hoy para catalogar como útil una nueva droga en la clínica humana, es muy riguroso. Después de los datos estadísticos obtenidos en la experimentación animal en todos los aspectos, es la clínica la que en definitiva tiene que definirse por considerarle el más específico, el más inocuo y más activo que los congéneres que le han precedido,

y esto sólo se podrá conseguir con una experimentación clínica tan bien controlada como objetiva. Esta es otra de las misiones importantes del farmacólogo en el presente y en el futuro. La farmacología clínica está llamada por ello a jugar un papel preponderante en el porvenir.

Llegado aquí y como resumen conceptual de todo lo expuesto, no puedo por menos de transcribir la oración de Sir Robert Hutchinson:

"De la incapacidad de actuar correctamente; de demasiado fervor por lo nuevo y un excesivo menosprecio para lo viejo; de poner la erudición por delante del sentido común o el oficio por delante del arte; de tratar a los pacientes como casos y de transformar el cuidado de la enfermedad en algo más penoso que su sufrimiento, ¡líbranos Señor!".

Y en realidad, esto es todo; muy agradecido por la atención tan benévola que me han prestado.

INDICE

INTRODUCCIÓN	7
ACCIÓN FARMACOLÓGICA, ACCIÓN TERAPÉUTICA Y ACCIÓN TÓXICA... ..	10
Idiosincrasia a las drogas	12
Idiosincrasia fisiológica a las drogas	14
1. Drogas teratógenas	15
2. Drogas que afectan al feto en el período obstétrico ...	29
3. Drogas que afectan al recién nacido	31
SENSIBILIZACIÓN. ALERGIA A LAS DROGAS	32
HÁBITO A LAS DROGAS	39
INTERACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS ENTRE SÍ Y DE ÉSTOS CON LOS ALIMENTOS	45
EPÍLOGO	55

X641566033

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



6404232862