

EFFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES DE LAS DROGAS *

I. CLASIFICACION Y BASES FARMACOLOGICAS DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS

DR. CEFERINO SANCHEZ (MODERADOR) A.P.M.C. **

II. ALERGIAS MEDICAMENTOSAS

DR. MANUEL DIAZ-ISAACS A.P.M.C. ***

III. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS COMUNES

DR. JUAN LUIS CORREA A.P.M.C., F.A.C.P. ****

3 IV. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIBIOTICOS

DR. ROLANDO SAENZ *****

- * Mesa Redonda, efectuada en Septiembre de 1976
- ** Vice-Decano y Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.
- *** Profesor Adjunto de Alergología e Inmunología Clínica de la Cátedra de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá. Jefe del Servicio de Alergología del Seguro Social.
- **** Jefe del Servicio de Gastroenterología del Complejo Hospitalario Metropolitano de la Caja de Seguro Social.
- ***** Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Santo Tomás, Profesor Auxiliar de la Cátedra de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá. Laboratorio Conmemorativo Gorgas, Panamá 5, PANAMA

I CLASIFICACION Y BASES FARMACOLOGICAS DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS

Los medicamentos se usan con el objetivo de obtener una respuesta o efecto deseado que conduzca a la curación de un estado patológico o, por lo menos, a su alivio. En ocasiones también se emplean para diagnosticar o prevenir una enfermedad. Así mismo, pueden usarse para mantener el estado de salud o para algunos procedimientos especiales, como sería el impedir la fertilización.

El médico sabe muy bien que cuando decide recetar una droga existe la posibilidad de que no solo se obtengan los efectos deseados, sino que también se obtengan respuestas indeseables o adversas al objetivo de la prescripción.

El número de drogas que el médico tiene a su disposición, la gran actividad farmacológica de estas drogas y la comercialización de nuevas drogas en forma continua, impide, en muchas ocasiones, un conocimiento racional de todos los aspectos farmacológicos de ellas.

Una droga, antes de su uso clínico, debe ser sometida a una larga serie de estudios farmacológicos, bioquímicos y toxicológicos, tanto en animales como en el hombre; de donde se obtiene información sobre el com-

portamiento de la droga, bajo diferentes condiciones experimentales, que permiten tener un perfil farmacológico que incluye un cierto número de efectos reproductibles y bien documentados. Sin embargo, desafortunadamente, muchos efectos importantes de las drogas, deseables e indeseables, no pueden ser completamente evaluados antes de su uso diario en la práctica médica. Esta situación inescapable no debe conducir a un nihilismo terapéutico o a una actitud fatalista. La actitud que debe adoptarse es la de familiarizarse con las drogas que se usan, estar atento a los posibles efectos adversos de ellas y cuando sea posible, efectuar un programa de farmacovigilancia apropiado. Estos programas de investigación retrospectivos epidemiológicos o prospectivos clínicos han sido recomendados por la Organización Mundial de la Salud (1) como un instrumento para describir, reunir y analizar los efectos nocivos de los medicamentos.

Clasificación de las reacciones adversas

Antes de cualquiera discusión sobre las reacciones adversas nos parece necesario clasificar apropiadamente estos efectos con el objetivo de uniformar criterios

al respecto. Como en muchas otras situaciones no hay una clasificación, universalmente aceptada, de los efectos indeseables o adversos de las drogas, lo que trae como consecuencia una confusión en el significado de los mismos.

En un Simposio celebrado en 1957, bajo los auspicios del Comité para la Organización Internacional de las Ciencias Médicas (UNESCO), se acordó la clasificación que aparece en el Cuadro No. 1 (2). Sin embargo, los libros de referencia sobre este tema presentan variaciones a esta clasificación. Personalmente proponemos la clasificación que aparece en el Cuadro No. 2. El uso de una clasificación adecuada, que sea aceptada por la mayoría, así como la definición clara y precisa de los términos o categorías que en ella se incluya es conveniente y necesario, para cualquier investigación sobre las reacciones adversas a las drogas.

CUADRO No. 1
CLASIFICACION DE LAS
ACCIONES INDESEABLES
DE LAS DROGAS

1. Sobredosificación
 2. Intolerancia
 3. Efectos Colaterales
 4. Efectos Secundarios
 5. Idiosincrasia
 6. Hipersensibilidad. Reacciones Alérgicas
-

CUADRO No. 2
CLASIFICACION
DE LOS EFECTOS
ADVERSOS DE LAS DROGAS

- A.
 1. Efectos Tóxicos
 2. Efectos Colaterales
 3. Efectos Secundarios
 - B.
 4. Idiosincrasia
 5. Alergia Medicamentosa, Hipersensibilidad
 6. Dependencia
 - C.
 7. Interacciones Medicamentosas
-

Las características de la toxicidad están bien definidas en el (Cuadro No. 3), sobresaliendo el hecho de que tal situación ocurre con una sobredosis de la droga, lo que no solo implica una dosis mayor a la aceptada como dosis terapéutica promedio sino cualquier dosis que es excesiva para un paciente en particular. A esta última condición se llama intolerancia, hipersensibilidad o hipersusceptibilidad. Significa esto que una dosis terapéutica normal para un paciente puede resultar tóxica para otro, como se observa en pacientes con bajo título de colinesterasa plasmática en quienes las dosis usuales de succinil colina causarán, con seguridad, efectos tóxicos. Con frecuencia se confunden los términos, reacción adversa y toxicidad y se usan indistintamente, cuando, en verdad, toxicidad es

sólo un tipo de reacción adversa. En otras palabras, efecto tóxico es lo específico, mientras que efecto adverso es lo genérico. Las otras peculiaridades de este efecto adverso podrían resumirse indicando que los efectos producidos son similares a las consecuencias farmacológicas de la droga, pero exageradas; que se puede obtener toxicidad en cualquier persona y con cualquier droga, si la dosis es lo suficientemente alta.

CUADRO No. 3

TOXICIDAD

1. Sobredosificación
 2. Hipersusceptibilidad
 3. Efectos Farmacológicos Propios pero exagerados
 4. Puede ocurrir en cualquier persona
 5. Es propio de la droga
-

Los aspectos de los efectos colaterales o laterales de las drogas pueden resumirse (Cuadro No. 4) en el hecho de que ocurren en las dosis terapéuticas, paralelamente al efecto deseado o terapéutico y son propios de la acción farmacológica de la droga. La retención de sodio que ocasionan los corticosteroides, por ejemplo, es un efecto adverso, de tipo colateral, producido por esas drogas.

Las características de los efectos secundarios son consecuencia directa o indirecta del efecto

principal de la droga (Cuadro No. 5), tal como es el caso de la sobreinfección en el uso de ciertos antibióticos. Como consecuencia de la dificultad que existe, en ocasiones, en diferenciar entre efectos tóxicos, colaterales y secundarios, algunos autores han agrupado estas tres reacciones adversas bajo el término de "toxicidad propiamente dicha", es decir, efectos propios de las drogas que generalmente ocurren en todos los pacientes cuando no se les administra en las dosis apropiadas.

CUADRO No. 4

EFFECTOS COLATERALES

1. Inherentes a la Acción Farmacológica de la Droga
 2. Ocurren con Dosis dentro del Rango Terapéutico
 3. Ocurren paralelamente con el Efecto deseado o Terapéutico
-

CUADRO No. 5

EFFECTOS SECUNDARIOS

1. Consecuencia Directa o Indirecta del Efecto Principal
 2. Dosis puede ser Importante, por lo general mayores a las Terapéuticas
 3. Inherente a la Acción de la Droga
 4. Confusión con Efectos Colaterales
-

Las características de la reacción adversa conocida como idiosincrasia se definen (Cuadro No. 6) como una respuesta inesperada, anormal, cualitativamente distinta a los efectos farmacológicos de la droga y probablemente tiene una base genética, p.e.: Sulfonamidas y anemia hemolítica, por el déficit de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa. La dosis, en las reacciones idiosincrásicas, no es un factor determinante. Algunos autores se refieren a una idiosincrasia de tipo fisiológico o de tipo farmacológico (3), lo cual podría servir para distinguir diferentes aspectos de la misma situación.

CUADRO No. 6

IDIOSINCRASIA

1. Reacción cualitativamente distinta a los efectos farmacológicos de la droga
2. El factor determinante es el paciente
3. Reacción "Inesperada", "Rara", "Anormal"
4. La dosis tiene importancia relativa
5. Probable base genética

Las peculiaridades de las alergias medicamentosas serán estudiadas en el próximo capítulo (4). Nos parece adecuado señalar que comúnmente se usa el término hipersensibilidad para

este tipo de reacción adversa. Obviamente, este no es el nombre más adecuado para la alergia medicamentosa y debería usarse sólo como sinónimo de intolerancia, es decir, para pacientes muy "sensibles" al efecto de una droga.

La dependencia a las drogas es, indiscutiblemente, un efecto adverso que, por lo general, al no ser inmediato no se le pone la atención que amerita. Los diferentes tipos de dependencia (psíquica, física y propios del tipo de dependencia), tienen características propias y deben ser conocidos de manera específica para cada caso. La farmacodependencia cocaínica, por ejemplo, tiene diferentes características que la farmacodependencia codeínica.

Estos tres efectos adversos: idiosincrasia, alergia medicamentosa y dependencia, son cualitativamente diferentes a los efectos tóxicos, colaterales y secundarios de las drogas. Lo más característico de la idiosincrasia, alergia y dependencia es que no dependen tanto de la dosis de la droga, que las características genéticas del paciente parecen muy importantes y que los efectos que se obtienen no son los típicos esperados de la droga.

Las interacciones medicamentosas causadas por la administración de más de una droga a un paciente pueden ocurrir a nivel de su absorción, de su unión a las proteínas plasmáticas y

otros tejidos, a nivel de su metabolismo y a nivel de su excreción. Hoy día se considera que la interacción medicamentosa es una de las causas principales de reacción adversa a las drogas y se amerita la inclusión de esta situación en cualquier discusión sobre reacciones adversas.

Epidemiología de las reacciones adversas

Desde hace aproximadamente unos veintes años se han publicado diversos trabajos epidemiológicos sobre los efectos adversos de las drogas (5 a 17). La mayoría de estas investigaciones fueron realizadas con pacientes hospitalizados. Algunas fueron efectuadas aquí, en nuestros hospitales (18 a 22).

En esos trabajos se demostró una incidencia de efectos adversos desde un mínimo de 10% a un máximo de 26%. Se obtuvieron, además, otras conclusiones, tales como que era mayor la incidencia de efectos adversos en pacientes con patología grave y complicada, en ancianos, en infantes y en aquellos a los que se les administró un número plural de drogas. Fueron detectados los efectos adversos en grupos genéticos específicos y su incidencia mayor con ciertas drogas, en un sexo con relación al otro. Se relacionó la incidencia de estos efectos adversos con el consumo de alcohol y de tabaco. Es importante señalar que algunos efectos adversos raros o poco

comunes pueden no ser detectados en investigaciones con un número reducido de pacientes; y que, por el contrario, se necesitan a veces hasta 10,000, para observar estos efectos.

Uno de los trabajos antes mencionados (17) tiene un interés especial, a nuestra manera de ver. Se le conoce como el "Programa Colaborativo de Vigilancia de Drogas de Boston". El gran número de pacientes estudiados con cada medicamento, el haberse efectuado en distintas partes del mundo, los magníficos controles que se usaron y la minuciosidad en los datos recogidos hacen confiables sus cuadros y sus conclusiones, y es un ejemplo de Farmacovigilancia de gran impacto.

En esos cuadros se aprecia parte de la información obtenida en la investigación mencionada. En cada cuadro se lee primero el nombre genérico de la droga usada y el número de pacientes sometidos a la investigación. Continúa con el propósito para el cual fue usada la droga, el rango de la dosis que se usó, y las vías de administración. De gran interés y muy peculiar en este trabajo es la indicación del porcentaje de fracasos que se obtuvo con estas drogas. La metodología que se siguió para obtener esta cifra se encuentra descrita en la referencia original. La segunda parte del cuadro incluye el tipo de reacción adversa obtenida, en cuántos pacientes,

y el porcentaje que estos representan en el total. Finalmente se puede apreciar el porcentaje de reacciones adversas obtenidas.

Un ejemplo de lo dicho puede verse en el Cuadro No. 7 que tomamos de dicha obra. La droga digoxina fue usada en 3,828 pacientes, el uso principal fue en insuficiencia cardíaca congestiva (78%), la dosis más común fue de 0.25mg y la vía oral fue la más usada. En el 8% de los pacientes la droga no produjo los resultados terapéuticos que se esperaban de ella. Se encontró un 12.4% de reacciones adversas, que incluyeron a 476 pacientes; las reacciones adversas más comunes fueron las arritmias o disturbios de la conducción (8.55%) y los problemas gastrointestinales (3.1%).

En nuestra bibliografía hemos incluido algunos trabajos realizados en Panamá (18, 19, 20, 21, 22). Estos representan un esfuerzo muy positivo en la evaluación de las reacciones adversas de las drogas en nuestro medio y deben ser lectura obligatoria para aquellos interesados en el tema.

En resumen, la conclusión que debemos sacar de estos estudios (aparte de los obvios, tales como la necesidad de estar conscientes de que las drogas tienen la posibilidad de causar reacciones adversas) es la de mantenernos alertas ante el hecho de que es importante la vigilancia farmacológica en nuestros hospitales y que esta vigilancia, con toda seguridad, además de servir para detectar efectos adversos y quizás otros convenientes no conocidos, servirá para identificar a tiempo y aún anticipar y prevenir los conocidos; poner sobre aviso al terapeuta y proteger más eficientemente la salud del paciente. Finalmente, es conveniente anotar que esta vigilancia debe ser realizada por profesionales diferentes al terapeuta. En hospitales donde esta vigilancia se lleva a cabo, la misma es realizada por farmacéuticos a los cuales se les ha entrenado para tal trabajo bajo la supervisión, cuando esto es factible, de un Farmacólogo Clínico. Ojalá que en nuestros hospitales pudiera iniciarse este tipo de actividad.

CUADRO No. 7
DIGOXINA
PACIENTES: 3.828

Indicaciones	Dosis		Vías		
Insuficiencia Cardíaca con- gestiva	78%	0.125 mg	7%	Oral	79%
Arritmia	21%	0.250 mg	79%	IV	15%
Otros	1%	0.5 mg	6%	IM	6%
		Otros	8%		
Porcentajes de Fracasos 8%					

Reacciones Adversas	Pacientes	Porcen- taje
Toxicidad Cardíaca (Arritmias o Disturbios de Conducción)	327	8.5
Disturbios Gastrointestinales (Anorexia, Náuseas, Vómitos y Diarreas)	119	3.1
Toxicidad del Sistema Nervioso Central	4	0.1
Ginecomastia	4	0.1
Complicaciones en el sitio de Administración	3	0.1
Disturbios Electrolíticos	5	0.1
Otros	14	0.4
TOTAL	476	12.4

BIBLIOGRAFIA

1. Vigilancia Farmacológica Internacional : Org Mund Salud Ser Inf tecn No. 425, 1969
2. Rosenheim ML, Mouton R : Sensitivity reactions to drugs. A symposium organized by the CIOMS, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1958
3. Laporte J, Salva JA, Cuenca E, Bartolome M : Patología Farmacológica. Laboratorios del Dr. Esteve SA, Barcelona, 1964
4. Díaz Isacc M : Alergias Medicamentosas, Rev Med Panamá 2 : 120-125. 1977
5. Mac Donal MG, Mackay BR : Adverse drug reactions. JAMA 90 : 1071 - 1080, 1964
6. Schimmel EM : The Hazards of hospitalization. Ann Intern Med 60 : 100 - 108, 1964
7. Seidl LG, Thornton GF, Smith JW, Cluff LE : Studies on the epidemiology of adverse drug reactions, III Reactions in patients on a General Medical Service, Bull Johns Hopkins Hosp 119 : 299 - 315, 1966
8. Gardner P, Watson LJ : Adverse drug reactions : A Pharmacist-Based Monitoring System. Clin Pharmacol Ther 44 : 802 - 812, 1970
9. Hurtwitz N, Wade OL : The incidence of adverse reactions in relation to the use of drugs in hospital. Brit Med J 1 : 531, 1969
10. Smith JW, Seidl LG, Cluff LE : Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. Ann Intern Med 65 : 629 - 640, 1966
11. Ogilvie RI, Ruedy J : Adverse drug reactions during hospitalization. Can MAJ 97 : 1450 - 1457, 1967
12. Finney OJ : The design and logic of a monitor of drug use. J Chron Dis 18 : 77 - 81, 1965
13. Montgomery DC, Jackson L : One hundred consecutive patients with drug reactions. Can MAJ 99 : 712 - 714, 1968
14. Borda IT, Stone D, Jick H : Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. JAMA 205 : 645 - 647, 1968
15. Koch-Weser J, Sidel VW, Sweet RH, Kanarek P, Eaton AE : Factor determining physician reporting of adverse drug reactions. N Engl J Med 280 : 20, 1969
16. Sidel VW, Koch-Weser J, Barnett O, Eaton A : Drug utilization and adverse reactions in a general hospital. Hospitals 41 : 80, 1967
17. Miller RR, Greenblatt DJ : Drugs effects in Hospitalized patients, New York, Wiley-Biomedical, 1976
18. Castrillo D, Rodriguez CA : Utilización de Fármacos e incidencia de reacciones adversas en el Hospital General de la Caja de Seguro Social, Tesis, Universidad de Panamá, 1975 (inédito)
19. Frangakis D, Demetrio J, Santamaría R de : Utilización de fármacos e incidencias de reacciones adversas en el Hospital General de la Caja de Seguro Social, Aspectos Metodológicos, 1975 (inédito)
20. González J del C : Incidencias de reacciones adversas e utilización de fármacos en el Hospital General de la Caja de Seguro Social, Presentación de casos, 1975 (inédito)
21. Mendoza E, García D de : Incidencia de reacciones adversas y utilización de fármacos en los Servicios de Cuidados Intensivos de Medicina y Unidad Coronaria del Hospital General de la Caja de Seguro Social, Tesis, 1976 (inédito)
22. Ayala I, Sousa S : Incidencia de reacciones adversas y utilización de fármacos en el Hospital General de la Caja de Seguro Social, 1976 (inédito)

II ALERGIAS MEDICAMENTOSAS

Factores determinantes

Los factores que determinan las reacciones de hipersensibilidad a las drogas son muy variados y heterogéneos, pero podemos dividirlos en dos grandes grupos: 1. Por parte del paciente, 2. Por parte de la droga.

Por parte del paciente

1. Edad y sexo De una manera general puede decirse que este tipo de reacción puede ocurrir en cualquier edad y afectar a cualquier sexo. Las estadísticas demuestran, sin embargo, que los niños son menos susceptibles a padecerlas, y que en el sexo femenino son ligeramente más frecuentes que en el sexo masculino.

2. Genéticos El hecho de que solo una pequeña porción de las personas que entran en contacto con las drogas padezcan reacciones de hipersensibilidad demuestra, no obstante que hay muy pocos trabajos publicados al respecto, que existe una predisposición genética a las mismas. El control genético puede:

a. afectar las vías metabólicas que degradan un medicamento: dando lugar a que se produzca mayor o menor cantidad de determinantes alergénicos;

b. modificar los sitios receptores de las drogas: para hacer-

los más susceptibles a las mismas y a la reacción del sistema inmunocompetente;

c. modular la cantidad de mediadores químicos en cada individuo: para hacer que la reacción pueda ser más o menos violenta de acuerdo con la cantidad que de estos se liberen.

3. Personas atópicas Se denomina así a un grupo de pacientes y sus familiares, en los cuales se marca genéticamente la susceptibilidad a padecer las clásicas enfermedades alérgicas: Asma bronquial, Rinitis alérgica (Fiebre del heno), Dermatitis atópica y Urticaria, con o sin Angioedema. Las estadísticas demuestran, en este tipo de personas, que las reacciones alérgicas a las drogas son mucho más frecuentes que en la población normal; algunos autores opinan, sin embargo, que no existe ninguna diferencia.

4. Enfermedad padecida Ciertas enfermedades crónicas, muy especialmente el Lupus eritematoso sistémico, presentan gran cantidad de reacciones medicamentosas. En otras enfermedades, por el contrario, como en la Sarcoidosis, se ha demostrado una deficiencia de la sensibilidad celular; el porcentaje de las mismas está por debajo del nivel normal.

Por parte de la droga

1. Estructura inmunoquímica
Para que una estructura química produzca la estimulación del sistema inmunitario necesita ser una macromolécula protéica o polisacárida, una combinación de ambas o lipoproteína; tener un peso molecular por encima de 10,000 y una estructura espacial compleja y rígida.

Sin embargo, la mayoría de las drogas no son proteínas y su peso molecular oscila entre 500 y 1,000; es decir, que son moléculas pequeñas e incapaces por sí mismas de producir estímulo antigénico; son los denominados compuestos químicos simples. Estos compuestos, para producir estimulación inmunológica específica, deben portarse como *haptenos* y conjugarse con las proteínas tisulares de una manera irreversible, por enlaces covalentes, de alta energía, a través de los grupos aminos o sulfhidrilos. (1)

2. En cuanto al medicamento
Cuando se estudia la estructura química de muchas drogas se ve que, por sí mismas, son incapaces de combinarse covalentemente con las proteínas, lo que significa que metabólicamente o por degradación, se producen productos secundarios que sí lo hacen y serían los verdaderos responsables de la sensibilización. Se ha demostrado, por otra parte, que contaminantes en la preparación, relacionados o no con la molécula terapéuti-

ca, pueden ligarse covalentemente con las proteínas y ser también responsables de las reacciones de hipersensibilidad, que son achacadas erróneamente al medicamento principal.

3. Sensibilidad cruzada
Se denomina así cuando los síntomas alérgicos no son provocados solamente por el medicamento, si no también por los compuestos químicos emparentados con él. La droga que origina la sensibilidad recibe el nombre de *alergeno primario*; los demás, se denominan *alergenos secundarios*. Es muy difícil predecir una reacción cruzada; podemos decir, en términos generales, que mientras más violenta es la reacción al primario, más amplia será la respuesta a los alergenos secundarios (2).

4. Ruta de administración y sensibilización
La única ruta de sensibilización que se ha comprobado muy efectiva es la vía local, de tal manera que la administración de principios activos en cremas y lociones son causas de hipersensibilidad.

5. Ruta de administración y severidad de la reacción
Entre más directa sea la vía de entrada del medicamento al sujeto sensibilizado, mayor será la severidad y rapidez de la aparición del cuadro clínico; lógicamente es la vía intravenosa la principal, seguida en orden descendente por la intramuscular, subcutánea, intradérmica y oral, sin pretender que esta última sea inocua, pues

se han producido reacciones anafilácticas fatales por ingestión de medicamentos.

6. Vehículo Todo vehículo que provoque reacciones inflamatorias o retarde la absorción del medicamento actúa, como los auxiliares de la Inmunología Experimental, provocando mayor contacto de la droga con las células inmunocompetentes y mayor estimulación antigénica.

7. Dosis Entre mayores y más duraderas sean las dosis de un medicamento, más grandes serán las posibilidades de sensibilización; pero, una vez alcanzada ésta, el cuadro alérgico puede ser provocado con dosis mínimas de la misma.

Mecanismos inmunológicos

El sujeto sensible a un medicamento puede presentar, desde el punto de vista inmunológico, una gran variedad de manifestaciones clínicas moduladas por su propio sistema genético. Las reacciones se producen a través de uno de los cuatro mecanismos de lesión inmunológica señaladas por Dash (3) y Gell (4).

Tipo I (Anafiláctico) Estos individuos, especialmente los ya mencionados atópicos, tienen una gran facilidad para producir, genéticamente condicionada, una inmunoglobulina especial conocida como reagina e identificada como Ig E, la cual posee la propiedad de fijarse a los receptores especiales que existen en las membranas celulares de los Ba-

sófilos y Mastocitos; la reacción antígeno-anticuerpo, o sea Ig E y el antígeno específico (medicamento), da lugar a la liberación de los mediadores químicos de la respuesta anafiláctica: Histaminas, SRS-A (Sustancia reactiva lenta-anafilaxis), Kininas y Prostaglandinas, ECF-A (Factor Quemotáctico para Eosinófilos-Anafilaxis), cuya acción común consiste en producir una vasodilatación generalizada con aumento de la permeabilidad capilar, hipotensión, broncoespasmo y colapso circulatorio periférico, que puede llevar a la muerte.

Este tipo de reacción es la causante de los cuadros alérgicos más temidos y de la mayoría de los casos fatales que se encuentran en las reacciones agudas a las drogas, a saber, el Shock anafiláctico, la Urticaria y el Edema angioneurótico, con edema masivo de la tráquea y del árbol bronquial y Asma Aguda (5).

Tipo II (Cito-tóxico) En este tipo existen dos modalidades. La droga se une a la membrana celular, en la primera modalidad, formando un determinante droga-proteína que es identificado como extraño por el sistema inmunocompetente; se producen anticuerpos del tipo Ig G o M que, con activación o no del Complemento, producen daño a la membrana y destrucción posterior de la célula afectada. Un ejemplo de este mecanismo lo

tenemos en la Anemia hemolítica causada por la Penicilina; aquí, el grupo hapténico, Bencilpeniciloil (BPO), se liga covalentemente a una proteína de la membrana del eritrocito, la cual es lesionada por los anticuerpos específicos.

El medicamento actúa, en la segunda modalidad, sobre un determinante normal de la membrana, produciéndole cambios estructurales que lo hacen antigénico para sus propios linfocitos. En la Anemia hemolítica por Alfa-metil-dopa se producen cambios a nivel de los receptores Rh convirtiéndolos en "extraños"; se forman anticuerpos que dañan la membrana del hematíe, el cual es lisado por la acción del Complemento o destruido al pasar por el Bazo.

Este tipo de reacción explica la patogenia de las trombocitopenias y agranulocitosis a las drogas, como también las alteraciones vasculares y hepáticas.

Tipo III (Complejos antígeno-anticuerpos) En este tercer mecanismo la droga reacciona con el anticuerpo específico formando complejos que se depositan sobre el lecho vascular o sobre las células, activando el Complemento, con el daño subsiguiente. También la Penicilina puede servirnos de ejemplo. Se ha demostrado que un paciente que recibe unos doce millones de unidades, en las 24 horas (13 ugr./ml.), tiene todos sus hematíes cubiertos por este antibióti-

co o sus derivados; en los sujetos susceptibles, que fabrican anticuerpos anti-BPO, los complejos antígenos anticuerpos se depositarán en el glóbulo rojo que es dañado al activarse el Complemento. Las anomalías estructurales producidas en la pared, si no los lisa "in situ", permiten que sean captados y destruidos en las estructuras del Bazo. Este mecanismo explica también la patogenia de las Púrpuras trombocitopénicas y de la Agranulocitosis.

Otra modalidad de enfermedad producida a través de este mecanismo es la clásica Enfermedad del suero en la cual se produce gran cantidad de complejos antígeno-anticuerpos, cuando la macromolécula (suero de caballo) reacciona con los anticuerpos específicos, que precipitan sobre el endotelio vascular, activando el complemento a nivel de todo el sistema vascular, con aparición de arteritis generalizada, glomerulitis, artritis, leucopenia, etc., típicos de esta enfermedad.

Pero si el antígeno, de alto peso molecular, es inyectado subcutáneamente en el sujeto sensibilizado, la reacción se realiza localmente, dando como resultado final la producción de una úlcera. Es el clásico fenómeno conocido con el nombre de reacción de Arthus, que se observa en sujetos hiperinmunizados con Suero Anti-tetánico, B.C.G. y en algunas pruebas cutáneas (Montenegro).

TIPO-IV (RETARDADO)

Este mecanismo, también denominado "celular" o "tuberculínico", es el menos conocido de todos, a pesar de creerse que origina un gran número de reacciones cutáneas, como erupciones y exantemas morbiliformes. Es mediano, como su nombre lo indica, a través de las células del sistema inmunocompetente, sin participación de las inmunoglobulinas, al menos en el sentido expresado en las formas arriba descritas.

La droga o sus derivados metabólicos sensibilizarían a los linfocitos T, previo procesamiento por el macrófago; la reacción medicamento-linfocito daría lugar a la liberación de las linfokinas, quienes serían la causa final de los signos y síntomas de la reacción alérgica al medicamento.

Se atribuyen a este mecanismo muchas erupciones de tipo morbiliforme y pápulo-eritematosas, así como las dermatitis por contacto y la fiebre por hipersensibilidad.

Para finalizar esta revisión de los factores que condicionan las reacciones alérgicas y sus mecanismos de producción, debemos puntualizar ciertos hechos:

a. Cualquier medicamento es potencialmente capaz de produ-

cir reacciones alérgicas en un sujeto genéticamente predispuesto.

b. Una droga puede producir sus lesiones a través de uno o más de los mecanismos estudiados arriba; así, la Penicilina produce colapso circulatorio periféricos, trombocitopenias, pseudo-enfermedad del suero y dermatitis por contacto (6) y pueden aparecer todos juntos o predominar uno de ellos en particular.

c. La severidad del cuadro clínico dependerá del mecanismo activado y de la intensidad de la respuesta del paciente.

d. La existencia de anticuerpos en el suero, específicos para determinado medicamento, no significa que el paciente sea alérgico al mismo; su significado depende del tipo de reacción presentada por el paciente; así, la existencia de Ig M contra BPO, no tiene relación alguna con un cuadro anafiláctico desencadenado por la Penicilina, mediado por la Ig E.

e. Muchas de las reacciones alérgicas atribuidas a un medicamento pueden no ser debidas al mismo sino a algún aditivo agregado a la preparación industrial o contaminantes de las mismas (preservativos, antisépticos, colorantes e impurezas en las preparaciones biológicas).

BIBLIOGRAFIA

1. Levine BB : Immunochemical mechanisms of drug allergy, en *Textbook of Immunopathology*, Vol 1, Ed por Miescher PA y Muller Eberhard HJ, New York, Grune & Straton, 1968, pp 260 - 276
2. Alexander HL : *Reactions with drug therapy*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1955
3. Dash CH, Jones HEH : *Mechanisms in drug allergy*. London, Churchill Livingstone, 1972
4. Gell PGH, Coombs RRA : *Clinical aspects of Immunology*. Philadelphia, FA Davis Co., 1968
5. Parker CW : Drug allergy. *N Engl J Med* 292 : 511, 732, 957, 1975
6. Meyler L, Herxheimer A : *Side effects of drugs*. Vol 7. Amsterdam, Excerpta Med Foundat, 1972

La terapéutica ha avanzado en forma notable y el médico dispone hoy día de un verdadero arsenal de medicamentos que suelen utilizarse a veces en forma simultánea para corregir un sin fin de enfermedades o síntomas. Los problemas que se derivan de la interacción de esas drogas han adquirido tanta importancia que, de sus consecuencias, ha germinado la especialidad de Farmacología Clínica y han aparecido en la literatura médica un gran número de publicaciones que tratan sobre el tema.

Nuestro propósito en esta presentación es señalar, en forma general, los mecanismos responsables de las reacciones entre drogas y citar varios ejemplos de interacción como resultado del uso de las drogas más comunes. Las reacciones adversas que pueden resultar de estos medicamentos comunes, de uso cotidiano, pueden producir entre otras cosas, hemorragias, coma hipoglucémico y crisis hipertensivas.

Esperamos que estas observaciones sirvan para exhortar al médico a documentarse más profundamente sobre la materia y deseamos producir una situación o estado de alerta, que nos ayude a reconocer los efectos contraproducentes de origen iatrogénico que presentan nues-

tros pacientes cuando utilizamos dos o más drogas.

Mecanismos de Interacción de Drogas

A. — Interacción Farmacodinámica ("ADME")

1. — Absorción: Ciertas drogas interfieren con la absorción de otras, por ejemplo:

a) La Kaolina interfiere con la absorción de Lincomicina.

b) Los antiácidos que contienen Ca o Mg amarran las Tetraciclinas en el estómago y el antibiótico no se absorbe en la forma esperada.

c) Los barbitúricos disminuyen la absorción de los anticoagulantes tipo cumadín (warfarina).

2. — Distribución: Las drogas se hacen inertes cuando van ligadas a proteínas. Otras drogas son desplazadas por otras con más afinidad por las proteínas, por ejemplo:

a) Las sulfas y los salicilatos desplazan a la Tolbutamida y esta Tolbutamida LIBRE produce un grado más acentuado de hipoglucemia del que se espera.

3. — Metabolismo: Ciertos sedantes aumentan la degradación de los anticoagulantes cumadínicos (warfarina) y en ese caso no se logra buena anticoagulación.

Si por el contrario, se suspenden los sedantes "porque no se necesitan" y simultáneamente se aumenta la warfarina "porque esa dosis no trabaja bien", entonces se producirá una hemorragia.

4. — Excreción: Ciertas drogas retardan la excreción de otras, por ejemplo:

a) La Probenecida (Benemid) retarda la excreción de Penicilina.

B. — Interacción Farmacológica: Efecto Físico-Químico directo. Puede ocurrir:

1. — Sinergismo

a) Alcohol y Fenformina (DBI): se produce Acidosis Láctica.

2. — Antagonismo

a) Cuando se usa simultáneamente Heparina (radical ácido) y Lidocaína (base) estas drogas se antagonizan y hay que aumentar las dosis de ambas.

b) Clofibrato (Atromid S) y Tiroides se antagonizan y se produce mixedema e hipercolesterolemia.

Otros Factores

A. — El Paciente: Su edad y las enfermedades que pueden modificar la absorción, excreción o metabolismo de las drogas que ingiere (Alcoholismo, Diabetes, enfermedades tiroideas y gastrointestinales).

B. — Función Renal: Cuando hay insuficiencia renal se

aumentan los niveles séricos de muchas drogas y se alteran además las ligaduras que unen a las drogas con las proteínas plasmáticas.

C. — Función Hepática: Ciertas drogas estimulan la actividad de los microsomas, que a su vez aumentan el metabolismo o destrucción de otras drogas. Los metabolitos de éstas pueden a su vez causar daño hepático.

D. — Misceláneos: Factores dietéticos. Elementos ambientales tales como el tabaco y la contaminación de la atmósfera por insecticidas u otros gases.

Administración de las drogas propiamente dicho:

A. — Secuencia y vía de la administración.

B. — Tiempo de la administración y duración del tratamiento.

C. — Dosificación y forma de presentación del medicamento.

Algunas de las Interacciones de Drogas de más Importancia Clínica

I. Interacción anti-arrítmica.

A. Propranolol (Inderal)

1. Antidiabéticos + Propranolol = Aumento o prolongación de hipoglicemia.

II. Interacción a base de anticoagulantes orales (A.O.)

A. A.O. + Alopurinol: + Metabolismo A.O. + + anti-coagulación.

B. A.O. + Barbitúricos: + efecto anticoagulante.

C. A.O. + Clofibrato (Atromid) = + efecto anticoagulante.

D. A.O. + Fenilbutazona = + efecto anticoagulante.

E. A.O. + Salicilatos o Indometacina = efectos ulcerogénicos o antiplaquetarios pueden producir problemas.

F. A.O. + Vitamina E = posible + efecto Warfarina.

G. A.O. + Hipoglicemiantes = Dicumarol inhibe metabolismo. Tolbutamida + hipoglicemia.

H. Anticoagulantes + Sulfonamidas o Bactrin, Septrán + + anticoagulación.

III. Interacciones

Anti-hipertensivas.

A. Clonidina (Catapres)

1. Clonidina + Tricíclicos = + respuesta anti-hipertensiva.

B. Guanetidina (Ismelín)

1. Guanetidina + Tricíclicos = + efecto hipertensivo.

2. Guanetidina + Fenotiacina = no respuesta hipotensora.

IV. Interacciones Diuréticas.

A. Furosemida (Lasix) + Clofibrato (Atromid) = Síntomas musculares y mayor diuresis.

B. Espironolactona + Suplementos K = Hipercalcemia.

C. Tiazidas + CO_3 Litium = + excreción Litium con intoxicación potencial.

V. Interacciones con Drogas antidiabéticas orales.

A. Drogas con actividad hipoglicemiantes que pueden conducir a reducción de dosis de medicamentos antidiabéticos:

1. Guanetidina
2. Inhibidora MAO
3. Propanolol
4. Etanol
5. Salicilatos
6. Terramicina

B. Drogas con actividad *hiperglicemiante* que harán necesario aumentar los medicamentos antidiabéticos:

1. Corticosteroides
2. Diuréticos
3. Acido Nicotínico
4. Fenotiazinas
5. Anticonceptivos
6. Diazoxida
7. Epamín

C. Interacciones Farmacocinéticas de los hipoglicemiantes de los hipoglicemiantes

Tolbutamida = TBT

Clorpropamida = CPP

1. TBT + Etanol = S.F.U.

TBT + Etanol = + metabolismo TBT

- | | |
|---|--|
| 2. CPP + Clofibrato = +
excreción clofibrato | 5. SFU + Warfarina = +
efecto SFU |
| 3. CPP + Probenecid = +
excreción CPP | 6. SFU + Sulfonamidas = +
efecto SFU |
| 4. CPP + Salicilatos = + ex-
creción CPP | 7. SFU + Fenilbutazona = +
efecto SFU |

La lista de los efectos desfavorables de las drogas antimicrobianas es extensa y variada. Nos referiremos a los efectos adversos de mayor trascendencia clínica de los antibióticos de uso más frecuente.

Penicilina G:

La penicilina constituye una de las causas más frecuentes de alergias medicamentosas.

La bencil penicilina se comporta como un hapteno y se une a una proteína para formar conjugados con propiedades antigénicas que inducen la formación de anticuerpos del tipo de las inmunoglobulinas G, M y E. Las reacciones urticariales y anafilácticas se relacionan con las Inmunoglobulinas E; las anemias hemolíticas, la enfermedad del suero y la nefritis intersticial, con las inmunoglobulinas G; y las erupciones morbiliformes, con inmunoglobulinas del tipo M (1).

Levine ha clasificado (2) las reacciones alérgicas a la penicilina en inmediatas, que ocurren de 2 a 20 minutos después de la administración de la penicilina y se manifiestan por reacciones urticariales, hipotensión y colapso circulatorio. Ocasionalmente se observan broncoespasmos, rinitis, y/o edema laríngeo. Reacciones aceleradas, que se inician

de 2 a 48 horas después de la administración de la penicilina y que generalmente se manifiestan como urticarias y ocasionalmente como edema laríngeo. Reacciones tardías, que empiezan después del tercer día de haberse administrado el antibiótico y se expresan como exantemas, enfermedad del suero, fiebre por antibiótico, anemias hemolíticas, trombocitopenias y proteinuria, con o sin retención nitrogenada.

Especial mención merece la llamada *reacción pseudoanafiláctica* a la penicilina (3), que se produce por la administración inadvertida de penicilina procaínica intravenosa y se debe a una acción tóxica directa de la procaína y no a la penicilina. Se ha informado (3) también que se producirían agregados insolubles de procaína y fenómenos de microembolización cerebral y pulmonar. El cuadro se caracteriza clínicamente por zumbidos de oídos, ansiedad, hiperventilación, alucinaciones, fiebre, convulsiones y muerte súbita.

Otros efectos adversos de la penicilina se relacionan con su sobredosificación, tal es el caso de la *encefalopatía* y convulsiones (4, 5) que se observan especialmente en pacientes que reciben dosis masivas por vía intravenosa y en pacientes con insu-

ficiencia renal y deficiente excreción. Igualmente la *intoxicación* con *potasio* (6) que se presenta cuando se emplean dosis elevadas de penicilina G potásica (cada millón contiene 1.7 mEq de potasio) y la *sobrecarga de sodio* que se observa cuando se emplea penicilina G sódica en altas dosis (cada millón contiene 1.7 mEq de Na).

Meticilina:

Presenta las mismas reacciones alérgicas descritas para la penicilina (6). Sobresale, por su relativa frecuencia, la *nefritis intersticial* (7, 8). La meticilina es secretada a nivel del túbulo proximal y forma, con las proteínas de la membrana basal, conjugados antigénicos que inducen la formación de anticuerpos contra la membrana basal (9). Clínicamente se caracteriza por fiebre, exantema, retención nitrogenada, hematuria y eosinofilia.

Cada gramo de meticilina contiene 2.5 mEq de Na y cuando se administra en dosis elevada puede producir cuadros de sobrecarga de Na.

Ampicilina:

Se distingue de la penicilina (6) por su mayor tendencia a producir reacciones cutáneas medicamentosas (10, 11).

Una especial susceptibilidad a presentar exantemas máculopapulares se ha observado en los pacientes con mononucleosis infecciosa (12), infecciones por el

virus de la inclusión citomegálica (13) y en los pacientes con leucemias linfáticas (14). Jaffe (15) considera estas reacciones como expresión de una vasculitis tóxica secundaria a la acción de uno de los productos de degradación de la ampicilina, llamado *penicilamina*, el cual alcanzaría niveles tóxicos en estos pacientes, particularmente en presencia de una disfunción hepática. Estudios inmunológicos por Bierman y col. (16) señalan que el exantema máculopapular inducido por ampicilina, a diferencia de las reacciones urticariales, no es consecuencia de una reacción de hipersensibilidad. Una mayor susceptibilidad a presentar estos exantemas también se ha descrito más recientemente en pacientes con hiperuricemia que están recibiendo tratamiento con allopurinol (17).

Carbenecilina:

Puede producir reacciones alérgicas igual que las otras penicilinas, elevaciones transitorias de las transaminas (18), hepatitis anictérica (19), sangramientos por trastorno funcional de las plaquetas (20), alcalosis metabólica (21) e hipokalemias severas (22) que pueden ser refractarias a la administración de altas dosis de potasio por vía parenteral. El mecanismo de esta hipokalemia se desconoce y se ha asegurado que la carbenecilina actuaría como un anión no re-

absorbible aumentando la secreción tubular distal de potasio.

Es importante tener presente que su administración, en las dosis recomendadas en los procesos infecciosos graves (30 g. diarios), conlleva un aporte elevadísimo de Na (4.7 mEq por cada gramo) y puede crear problemas serios de sobrecarga de Na.

Cefalosporinas:

Los efectos adversos más comunes de las cefalosporinas son el dolor, cuando se administran por vía intramuscular y la flebitis, cuando se dan por vía intravenosa (23). La cefaloridina y la cefazolina producen mucho menos dolor cuando se dan por vía intramuscular. La cefapirina, la cefazolina y la cefradina tienen menos tendencia a producir flebitis que la cefalotina.

Las reacciones alérgicas ocupan el segundo lugar en importancia y se presentan aproximadamente en el 5% de los casos (23). Incluyen reacciones anafilácticas, enfermedad del suero, exantemas, fiebre, eosinofilia, neutropenia y trombocitopenia reversibles.

Un problema que surge por la similitud estructural con las penicilinas (comparten el anillo beta lactámico) es la posibilidad de una reacción cruzada entre ambos antibióticos. Hoy día se acepta que el porcentaje de reacción cruzada oscila entre 5-16% (24). Lo más importante,

y que se ha aclarado en los últimos dos años, es que estas reacciones cruzadas ocurren con base en los determinantes antigénicos mayores y no a los determinantes antigénicos menores, que son precisamente los de mayor riesgo por su vinculación con las reacciones anafilácticas. Es por esto que, si bien es cierto que las cefalosporinas no pueden usarse libremente en los pacientes alérgicos a penicilina, no debe privárseles en aquellas situaciones en que la naturaleza del proceso infeccioso plantee la conveniencia de su utilización.

La cefaloridina, en dosis superior a 4 gramos, es sumamente nefrotóxica y puede producir necrosis tubular aguda (25, 26). La cefalotina ha sido incorporada recientemente a la lista de las drogas nefrotóxicas (27) particularmente cuando se asocia a un aminoglicósido (28). La potencialidad nefrotóxica de las cefalosporinas recientemente introducidas en Panamá (cefazolina, cefapirina, y cefradina) se desconoce y debemos mantenernos alerta con respecto a las mismas.

Aminoglicósidos:

Los principales efectos adversos de los aminoglicósidos son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad.

La nefrotoxicidad guarda relación estrecha con la dosis administrada, la duración del tratamiento y la existencia de nefro-

patía previa. Ocasionalmente puede manifestarse, en pacientes sin aparente enfermedad renal subyacente, en el transcurso de terapias con dosis habituales.

La kanamicina es uno de los aminoglicósidos más nefrotóxicos (29). Su ototoxicidad tiene un pronóstico más serio, ya que afecta las células ciliares externas del aparato coclear y puede producir sorderas irreversibles. Hay que tener presente que la ototoxicidad puede pasar desapercibida al clínico, ya que inicialmente se manifiesta por pérdida de los tonos de alta frecuencia que sólo es detectable mediante la audiometría. La ototoxicidad constituye la más seria complicación de la terapia con garamicina. Se presenta en el 2% de los pacientes que reciben este antibiótico (30) y a diferencia de la kanamicina, afecta primordialmente la porción vestibular del octavo par. Este compromiso es, en la mayoría de los casos, unilateral (31) y se observa casi exclusivamente en pacientes con compromiso de la función renal, en quienes los niveles sanguíneos de garamicina se elevan por encima de 10 mcg./ml. (32).

Se ha descrito parálisis neuromuscular después de la administración de aminoglicósidos por vía intrapleural, intraperitoneal e intravenosa, especialmente en pacientes que han recibido anestésico o un relajante muscular como succinilcolina (33).

Cloranfenicol:

El cloranfenicol puede producir dos tipos de depresión de la médula ósea (34); uno, que es relativamente común, estrechamente relacionado con la dosis administrada y que se presenta cuando los niveles sanguíneos alcanzan concentraciones de 25 mcg./ml. o más. El cuadro hematológico es el de una anemia normocítica, con trombocitopenia y ocasionalmente con leucopenia. El estudio de la médula ósea revela detención de la maduración con vacuolización citoplasmática de las células formadoras de los glóbulos rojos y en menor grado de las células precursoras mieloides. Estos cambios son reversibles con la suspensión del antibiótico. El mecanismo que se ha explicado es de que el cloranfenicol produciría una inhibición de la síntesis proteica a nivel de las mitocondrias (35).

La otra forma de depresión medular es más rara, irreversible y de curso fatal (36). El cuadro hematológico es el de una anemia aplásica y se presenta independientemente de la dosificación y duración del tratamiento. Ha sido descrito después de la administración de gotas oftálmicas de cloranfenicol (37). El mecanismo que se plantea es que el cloranfenicol modifica la estructura genética de las células precursoras a nivel de la médula ósea e impide su diferenciación (38).

El síndrome gris es un cuadro que se observa en prematuros y recién nacidos, en relación con una deficiente glucoronización hepática del cloranfenicol y su administración en dosis del orden de 100 a 200 mg. por kg. de peso. El cuadro se caracteriza por vómitos, hipotermia, cianosis grisácea, colapso circulatorio y muerte.

Tetraciclinas:

Los efectos adversos más comunes se observan a nivel del tracto digestivo e incluyen, náuseas, vómitos y diarreas (39).

Lepper en 1951 (40) fue uno de los primeros en llamar la atención sobre las potencialidades hepatotóxicas de las tetraciclinas, al señalar que los pacientes que recibían dosis elevadas por vía oral o parenteral desarrollaban manifestaciones de insuficiencia hepática, y el estudio microscópico del hígado mostraba vacuolización e infiltración grasa. En 1963 Schultz (41) informó que 6 mujeres (4 embarazadas y 2 puerperas) fallecieron poco después de la administración intravenosa de dosis elevadas de tetraciclinas. Posteriormente se informaron otros casos, en mujeres no embarazadas (42, 43) y en un hombre que estaba bajo terapia con estrógenos (44). Se considera que factores que favorecen esta hepatotoxicidad son, la presencia concomitante de infección urinaria y la administración simultánea de estrógenos.

A nivel renal las tetraciclinas pueden producir síndrome de Fanconi (45), diabetes insípida nefrogénica (46) y azotemia. Las tetraciclinas pueden producir elevación del N. de urea sin elevación de la creatinina y sin producir daño renal específico, como consecuencia de su interferencia en la síntesis de las proteínas y la disminución en la utilización de los aminoácidos (47). Este efecto puede aumentar en presencia de diuréticos (48). Es importante anotar que la doxiciclina no produce azotemia ni se acumula en el suero de los pacientes con insuficiencia renal (49).

En la población pediátrica las tetraciclinas pueden producir aumentos reversibles de la presión intracraneana, que se presenta de 12 horas a 4 días después de su administración (49, 50). Este aumento también se ha observado en adultos (51).

Las tetraciclinas pueden producir pigmentación de los dientes cuando se administra durante el período de su formación (del último trimestre del embarazo hasta los 7 años). Pueden afectarse tanto los dientes deciduos como los permanentes (52, 53).

Las tetraciclinas, especialmente la demetilclortetraciclina, pueden producir cuadros de foto sensibilización (54). También se han informado casos de onicolisis inducidas por tetraciclinas y hemorragias lineales subungu-

lares que pueden confundirse con las descritas en la endocarditis bacteriana (55). Recientemente se ha llamado la atención sobre la posible toxicidad vestibular de la minociclina (56).

Eritromicina:

La eritromicina produce con frecuencia síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas.

El estolato de eritromicina, introducido con la ventaja de producir niveles sanguíneos más elevados que la eritromicina base, es capaz de producir hepatitis colestásica (57, 58). El riesgo es mayor en los que reciben este antibiótico por más de 14 días (6).

Clindamicina (Dalacin C)

Con este nuevo antibiótico, de gran utilidad en las infecciones por gérmenes anaeróbicos, se han descrito los siguientes efectos adversos: elevación transitoria de las transaminasas y de las fosfatasas alcalinas, leucopenias y trombocitopenias transitorias, reacciones anafilácticas y cuadros de Steven-Johnson (59).

Una de las complicaciones más temidas, por su gravedad, es la colitis pseudomembranosa. La verdadera incidencia de esta entidad no está establecida. Tedesco y col. (60), en un estudio prospectivo, encontraron una incidencia de 10%; y Ramírez-

Ronda (61), en un análisis retrospectivo, informó de un caso por cada 5,000-10,000 tratamientos. En nuestra experiencia, de 4 años usando este antibiótico en Panamá, aún no hemos observado ni conocido de ningún caso de esta complicación.

Drogas anti-tuberculosas

INH: sus principales efectos adversos incluyen la neuropatía periférica, cuando se administra en dosis convencional, y las convulsiones, con sobredosis.

El daño hepático, el cual puede ser clínica, bioquímica e histológicamente indistinguible de la hepatitis viral (62), ha venido a aclararse en los últimos años. Se observa especialmente en pacientes mayores de 35 años y en los "acetiladores rápidos". Estos últimos hidrolizan mucho más isoniazida a ácido inosictínico y acetilhidrazida. La acetilhidrazida tiene la capacidad de convertirse en un potente agente acetilante con acción necrotizante hepática.

Etambutol: puede producir neuritis óptica y atrofia óptica (63). Estos efectos son raros de observar con dosis de 15 mg. por kg de peso diario. Se ven ocasionalmente con dosis de 25 mg. por kg. y son relativamente frecuentes con dosis superiores a 25 mg. por kg (63). También se relaciona la frecuencia de estos efectos adversos con la duración del tratamiento.

Rifampicina:

En dosis habituales produce elevación transitoria de las transaminasas. Se ha descrito severo daño hepático en relación con sobredosificación, con hepatopatía previa o cuando se combina con fármacos potencialmente hepatotóxicos (64). La combinación de rifampicina con isoniazida puede resultar una espada de doble filo ya que el daño hepático debido a la isoniazida, como ya mencionamos, es más frecuente en los acetiladores rápidos, mientras que la hepatotoxicidad por rifampicina aparece

más frecuente en los acetiladores lentos de INH.

En los últimos años ha aparecido una voluminosa literatura en relación con los efectos de la rifampicina sobre el sistema inmunológico.

In vitro se ha demostrado que suprime la secreción del factor inhibitorio de la migración de los linfocitos, suprime la respuesta blástica a la estimulación con fitohemaglutinina y la producción de anticuerpos. La trascendencia y significado clínico de estos hallazgos experimentales aún no se ha determinado.

BIBLIOGRAFIA

1. Isbister JP : Penicillin allergy. *Med J Aust* 1:1067 - 1073, 1971
2. Levine BB : Immunochemical mechanisms of drug allergy. *Ann Rev Med* 17 : 23 - 38, 1966
3. Galpin JE, Chow AW, Yushikawa TT, Guze LB : Pseudoanaphylactic reactions to inadvertent infusion of procaine penicillin G. *Ann Intern Med* 81 : 358 - 359, 1974
4. McDowell F, Raichle ME, Kutt H, Louis S : Neurotoxicity of intravenous penicillin G. *Arch Neurol* 25 : 232 - 239, 1971
5. Bloomer HA, Barton LJ, Maddock RK Jr : Penicillin induced encephalopathy in uremic patients. *JAMA* 200 : 121 - 123, 1967
6. Johnson AH : Adverse effect of antibiotics. *Seminar in drug treatment* 2 : 331 - 351, 1972
7. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, Gallo GR : Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 279 : 1245 - 1252, 1968
8. Gilbert DN, Gourley R, D'Agostino A, Goonight SH, Whorthen H : Interstitial nephritis due to methicillin, penicillin and ampicillin. *Ann Allergy* 28 : 378 - 385, 1970
9. Border WA, Lehman DH, Egan JD, Sass HJ, Glode JE, Wilson CB : Antitubular basement membrane antibodies in methicillin associated interstitial nephritis. *N Engl J Med* 291 : 381 - 384, 1974
10. Shapiro S, Stone D, Siskind V, Lewis GP : Drug rash with ampicillin and other penicillin. *Lancet* 2 : 969 - 972, 1969
11. Arndt KA, Jick J : Rates of cutaneous reaction to drugs. *JAMA* 235 : 918 - 923, 1976
12. Pullen H, Wright N, Murdoch J Mc C Jr : Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet* 2 : 1176 - 1177, 1967
13. Klemola E : Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 2 : 29 - 31, 1970

14. Cameron SJ : Ampicillin hypersensitivity in lymphatic leukemia. *Scot Med J* 16 : 425 - 427, 1971
15. Jaffe IA : Ampicillin rashes. *Lancet* 1 : 245, 1970
16. Bierman WC, Pierson WE, Zeitz SJ, Hoffman LS, Van Arsdel PP : Reactions associated with ampicillin therapy. *JAMA* 220 : 1098 - 1100, 1972
17. Excess of ampicillin rashes associated with allopurinol or hyperuricemia. A report from the Boston collaborative drug surveillance program, Boston University Medical Center. *N Engl J Med* 286 : 505 - 507, 1972
18. Grump DW : Elevated transaminase level after carbenecillin. *N Engl J Med* 282 : 1489 - 1490, 1970
19. Wilson FM, Belamaric J, Lauter CB, Lerner M : Anicteric carbenecillin hepatitis. Eight episodes in four patients. *JAMA* 232 : 818 - 821, 1975
20. Brown CH, Natelson EA, Bradshaw W : The hemostatic defect produced by carbenecillin. *N Engl J Med* 291 : 265 - 274, 1970
21. Cabizuca SV, Desser KB : Carbenecillin associated hypokalemic alkalosis. *JAMA* 236 : 956 - 957, 1976
22. Hoffbrand BI, Steward JD : Carbenecillin and hypokalemia. *Br Med J* 4 : 746, 1970
23. Moellering RC, Swartz MV : The newer cephalosporins. *N Engl J Med* 294 : 24 - 28, 1976
24. Petz LD : Immunologic reactions of human to cephalosporins. *Post Grad Med J* 47 : (2) suppl 64 - 69, 1971
25. Benner EJ : Cephaloridine and the kidney. *J Infect Dis* 122 : 104 - 105, 1970
26. Hinman RR, Walinsky E : Nephrotoxicity associated with the use of cephaloridine. *JAMA* 200 : 724 - 726, 1967
27. Carling PC, Idelson BA, Cassano A : Nephrotoxicity associated with cephalotin administration. *Arch Intern Med* 135 : 797 - 801, 1975
28. Bobrow SN, Jaffe E, Young RC : Anuria and acute tubular necrosis associated with gentamicin and cephalotin. *JAMA* 222 : 1546 - 1547, 1972
29. Finegold SM : Toxicity of kanamycin in adults. *Ann N Y Acad Sci* 132 : 942 - 956, 1966
30. Jackson GG, Arcieri GM : Ototoxicity of gentamicin in man. A survey and controlled analysis of clinical experience in the U.S. *J Infect Dis* 124 : S130 - S137, 1971
31. Meyers RM : Ototoxic effects of gentamicin. *Arch Otolaryngol* 92 : 160 - 162, 1970
32. Arcieri GM, Falco FG, Smith HM, Hubson LB : Clinical research experience with gentamicin. Incidence of adverse reactions. *Med J Aust Suppl* 30 - 34, 1970
33. Warner WA, Sanders E : Neuromuscular blockade associated with gentamicin therapy. *JAMA* 215 : 1153 - 1154, 1971
34. Braude AI : Harmful reactions to incompatibilities and interactions of antimicrobial drugs. Antimicrobial therapy of the series. Major problems in Internal Medicine. Philadelphia, WB Saunders Company, 1976 pp 100 - 147
35. Yunis AA, Smith US, Restrepo A : Reversible bone marrow suppression from chloramphenicol. A consequence of mitochondrial injury. *Arch Intern Med* 126 : 272 - 278, 1970
36. Condit PK, Kasper CK, Brown JW, Morrison FR : Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 208 : 2045 - 2050, 1969
37. Carpenter G : Chloramphenicol eye drops and marrow aplasia. *Lancet* 2 : 326, 1975

38. Mitus WJ, Coleman N : In vitro effect of chloramphenicol on chromosomes. *Blood* 35 : 689 - 694, 1970
39. Olson CA, Riley HD Jr : Complications of tetracycline therapy. *J Pediat* 68 : 783 - 791, 1966
40. Lepper MH, Wolfe CH, Zimmerman HJ, Caldwell ER Jr., Spies HW, Dowling HJ : Effect of large dose of aureomycin on human liver. *Arch Intern Med* 88 : 271 - 283, 1951.
41. Schultz JC, Adamson JS Jr, Workman WW, Norman TD : Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dose. *N Engl J Med* 269 : 999 - 1004, 1963
42. Peters RL, Edmondson HA, Mikkelsen WP, Tatter D : Tetracycline induced fatty liver in non pregnant patients. A report of 6 cases. *Am J Surg* 113 : 622 - 632, 1967
43. Damjanov I, Robert A, Mahmoud P : Tetracycline toxicity in a nonpregnant woman. *JAMA* 204 : 934, 1968
44. Winterling AN, Goldman RL : Hepatic renal lesion in a case of tetracycline toxicity during long term estrogen therapy after orchiectomy. *Cal Med* 102 : 314 - 316, 1965
45. Frimpter GW, Timpanelli AE, Eisenmenger WJ : Reversible Fanconi Syndrome caused by degraded tetracycline. *JAMA* 184 : 111 - 113, 1963
46. Singer I, Rotenberg D : Demeclocycline induced nephrogenic diabetes insipidus. In vivo and in vitro studies. *Ann Intern Med* 79 : 679 - 683, 1973
47. Edwards GM, Huskisson EC, Taylor RT : Azotemia aggravated by tetracycline. *Br Med J* 1 : 26 - 27, 1970
48. Tetracycline and drugs attributed rises in blood urea nitrogen. A report from the Boston collaborative drug surveillance program. *JAMA* 220 : 377 - 379, 1972
49. Little P, Bailey RR : Tetracycline and renal failure. *N Z Med J* 72 : 183 - 185, 1970
50. Marron JC, Mealy J Jr : Benign intracranial hypertension. *JAMA* 216 : 1479 - 1480, 1971
51. Koch Weser J, Gilmore EB : Benign intracranial hypertension in adult after tetracycline therapy. *JAMA* 200 : 169 - 171, 1967
52. Conchie JM, Munroe JD, Anderson DO : The incidence of staining of permanent teeth by tetracyclines *Can MAJ* 103 : 351 - 356, 1970
53. Anthony JR : Effect on deciduous and permanent teeth of tetracycline deposition in utero. *Post Grad Med* 48 : 165 - 168, 1970
54. Saslaw S : Demethylchlorotetracycline phototoxicity. *N Engl J Med* 264 : 1301 - 1302, 1961
55. Sanders CV, Sáenz RE, López M : Splinter hemorrhages and onycholysis : unusual reactions with tetracycline hydrochloride therapy. *Sou Med J* 69 : 1090 - 1092, 1976
56. Allen JC : Minocycline. *Ann Intern Med* 85 : 482 - 487, 1976
57. Farmer CD, Hoffman HN, Shorter RG : Intrahepatic cholestasis associated with the ingestion of erythromycin stolate. *Gastroenterology* 45 : 158 - 160, 1963
58. Braun P : Hepatotoxicity of erythromycin. *J Infect Dis* 119 : 300 - 306, 1969
59. Fulghum DD, Catalano PM : Steven Johnson syndrome from clindamycin. *JAMA* 223 : 318 - 319, 1973
60. Revista Médica de Panamá, 2:130-139, 1977

60. Tedesco FJ, Stanley RJ, Alpers DH : Diagnostic features of clindamycin associated to pseudomembranous colitis. N Engl J Med 290 : 841 - 843, 1974
61. Ramírez Ronda CH : Incidence of clindamycin associated colitis. Ann Intern Med 81 : 860, 1974
62. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Thorgeirsson OP, Timbrel JA, Snodgrass WR, Nelson SD : Isoniazid liver injury : clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. Ann Intern Med 84 : 181 - 192, 1976
63. Adverse ocular effects of systemic drugs. The Medical letter 18 : 61 - 64, 1976
64. Sanders WE Jr : Rifampin. Ann Intern Med 85 : 82 - 86, 1976