

U N I V E R S I D A D D E E L S A L V A D O R
F A C U L T A D D E C I E N C I A S Q U I M I C A S

"VARIACIONES INDIVIDUALES DE LAS RESPUESTAS A UN MEDICAMENTO"

Tesis presentada por:
JUAN PABLO MELGAR AGUILAR
Previa opción al Título --
de Doctor en Química y --
Farmacia.

Agosto de 1970



7
15.7
2210
270
20.20
D.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

Doctor José María Méndez

SECRETARIO GENERAL

Doctor José Ricardo Martínez

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DECANO

Doctor Julio César Morán Ramírez

SECRETARIO

Doctor Elías Alvarado Cornejo

J U R A D O SPRIMER EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Licenciado Julio Ernesto Bolaños

Doctora Estella Monterrosa de López

Doctora Margarita Monge Rico

SEGUNDO EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Doctora Lilia Uribe de Lecha

Doctor Carlos Mata Gavidia

Doctor Mauricio Alvarez C.

JURADO DE TESIS

Doctor Carlos Mata Gavidia

Licenciado Manuel Humberto Machón R.

Licenciado José Jaime Lozano Rosales

D E D I C A T O R I A

A mis padres

Con eterna gratitud en reconocimiento a sus esfuerzos

A mis hermanos y hermanas

Con mucho cariño y aprecio

A mis familiares

A mis profesores y amigos

A G R A D E C I M I E N T O

A los Doctores:

Mauricio Alvarez C. y

Carlos Mata Gavidia

Por la colaboración que me prestaron en la
realización de este trabajo.

VARIACIONES INDIVIDUALES DE LAS RESPUESTAS A UN MEDICAMENTO

, I N D I C E

	<u>Páginas</u>
INTRODUCCION.....	No. 1
REVISION BIBLIOGRAFICA.....	" 2
MATERIALES Y METODOS.....	" 17
ENSAYOS.....	" 19
CONCLUSIONES.....	" 44
BIBLIOGRAFIA.....	" 46

I N T R O D U C C I O N

Las reacciones que aparecen en las personas, como consecuencia de la administración de sustancias químicas o de origen biológico presentan una sintomatología muy variada. El conocimiento de este fenómeno - se remonta desde muchos años atrás.

Dado el adelanto de la Ciencia en el descubrimiento de nue--vas sustancias químicas y biológicas y que cada una de ellas puede produ--cir reacciones de Hipersensibilidad, es de suma importancia conocer no sólo estas reacciones sino también el modo de combatirlas.

Este es el motivo de mi trabajo; conocer y observar las ---reacciones que determinados medicamentos producen en los animales de labo--ratorio de acuerdo con las dosis administradas.

Siendo la Histamina una sustancia química que juega un papel muy importante en las reacciones de Hipersensibilidad a los medicamentos, incluyo una reseña sobre dichas sustancias y los productos que contrarresgtan su acción.

Se ha sugerido que los diversos estados de Hipersensibilidad producidos en los seres humanos por la administración de las diferentes drogas la Histamina como el agente causal que interviene en tales casos.

LA HISTAMINA Y LAS DROGAS ANTIHISTAMINICAS.

La Histamina es una amina biogénica derivada de la decarboxilación de la histidina.

Agente muy activo y versatil, se halla practicamente en todos los órganos y tejidos, en cantidades capaces de producir efectos fisiológicos, así como efectos patológicos potencialmente peligrosos. Es quizá el mas energético dilatador de los capilares que conocemos, y tambien aumenta mucho su permeabilidad según se manifiesta por la formación de edema. Esto, junto con la dilatación capilar, produce la conocida erupción repentina de habones, tan frecuente en la alergia de tipo agudo.

La Histamina parece contraer las arterias y dilatar las arteriolas, produciendo asi una hipotensión importante e incluso peligrosa con escasas excepciones, la Histamina estimula los músculos de fibra lisa y todas las glandulas gastrointestinales.

Uno de los aspectos mas interesantes del metabolismo de la Histamina es su transformación desde la forma fija, como se encuentra en las células de origen mesenquimatosas que estan localizados en el tejido conectivo y otros lugares o la forma activa libre.

Los agentes químicos liberados de Histamina pueden dividirse en dos clases: Aminas de moléculas pequeñas y algunos compuestos de molécula grande como el Dextran y la Polivinilpirrolidona(10.11)

ANTIISTAMINICOS.

Los antihistamínicos ejercen un valioso efecto paleativo en aquellos estados alérgicos en que se supone que tiene importancia la liberación de Histamina. Entre las dermatosis, mejoran notablemente la urticaria, excema, erupción por hipersensibilidad medicamentosa (Penicilina, Sulfamidas). (1)

Otros medicamentos que suelen emplearse en estado de Hipersensibilidad es el tratamiento corticoadrenal. El efecto beneficioso sobre algunas enfermedades, como la Hipersensibilidad medicamentosa no se debe al bloqueo de la reacción antígeno-anticuerpo, ni, a la dosis clínicas practicables, a una inhibición de la síntesis de anticuerpos. Los glucocorticoides no bloquean la liberación de Histamina ni poseen propiedades antihistamínicas. La acción antialérgica puramente paleativa se supone que consiste en cierto tipo de interferencia con el mecanismo por el que surgen las lesiones tisulares a partir de la unión antígeno-anticuerpo (2.6)

TRATAMIENTO.

El shock anafiláctico se trata con la inyección intramuscular de 0.5 mg. de Adrenalina y un antihistamínico. O con 0.05 a 0,1 ml. en inyecciones intravenosas cada medio ó un minuto hasta que se consiga combatir las reacciones fulminantes utilizando para ello Epinefrina -- (1:1000) y un antihistamínico parenteral, por ejemplo la Difenhidranina 50 mg. por vía intravenosa.

Tambien se puede utilizar para los estados de Hipersensibilidad alérgica las hormonas corticoadrenales que refuerzan la acción de los agentes vasopresores. Debe administrarse 21 - fosfato de Dexametaso na por vía intravenosa en dosis de 4 a 20 mg. a intervalo de 4 a 6 ho--

En la siguiente tabla(No.1), exponemos ejemplos de medicamentos usados principalmente por sus efectos Antihistamínicos.

T A B L A No.1

DESIGNACION QUIMICA	DOSIS MEDIA ADULTOS	VIA DE ADMINISTRACION
<u>ETILENODIAMINAS</u>		
Fosfato de Antazolina	Solución 0.5% 2-3gts.	Oftálmica
Citrato de Cloroten	25 ng.	Oral
Clorhidrato de Clemizol	20 ng.	Oral
Clorhidrato de Metapiri-	50-100 mg.	Oral
leno	20 mg.	Parenteral
Maleato de Pirilamina	25-50 ng.	Oral
Clorhidrato de Tenildia-		
mina	15 ng.	Oral
Clorhidrato de Tripelena-	50 ng.	Oral
mina	12.5 a 25 ng.	Parenteral
<u>ETANOLAMINAS</u>		
Clorhidrato de Bromodifen		
hidramina	25 ng.	Oral
Maleato de Carbionoxamina	4 ng.	Oral
Clorhidrato de Difenhidra	25 a 50 ng.	Oral
mina	10 a 50 ng.	Parenteral
<u>PROFILAMINAS</u>		

DESIGNACION QUÍMICA	DOSIS MEDIA ADULTOS	VIA DE ADMINISTRACION
Maleato de Feniramina	40 mg.	Oral
<u>FENOTIAZINAS</u>		
Clorhidrato de Prometazina	6 a 75 mg.	Oral ó Parenteral
<u>CICLICINAS</u>		
Clorhidrato de Clorcicli cina	25 - 50 mg.	Oral
Clorhidrato de Meclicina	25 mg.	Oral
Clorhidrato de Ciclicina	50 mg.	Oral

A N T I B I O T I C O S

Son sustancias químicas producidas por microorganismos que tienen la capacidad, a bajas concentraciones, de inhibir el desarrollo é inclusive de destruir bacterias y otros microorganismos.

En general podemos decir que las reacciones tóxicas de los antibióticos obedecen a tres mecanismos:

- a) Reacciones tóxicas por dosis excesivas
- b) Reacciones de sensibilización alérgica
- c) Infecciones sobreagregadas.(1.4)

P E N I C I L I N A

Las reacciones por Hipersensibilidad alérgica a la Penicilina ocurren aproximadamente el 1 al 5% de los pacientes tratados con este antibiótico, con producción de erupciones, accesos asmáticos, y un shock.

En general, los accidentes alérgicos son benignos y ceden con la suspensión del tratamiento.

El shock anafiláctico se trata con la inyección intramuscular de 0.5 mg. de Adrenalina y un antihistamínico.

En la siguiente tabla se resumen las principales reacciones alérgicas a la Penicilina.(2,9)

T A B L A No.2

REACCIONES ALÉRGICAS INMEDIATAS
(2 a 30 minutos después de la administración de Penicilina)

Urticaria

Hipotensión ó Shock

Respiración Silbante

REACCIONES ALÉRGICAS URTICARIANAS (1 a 72 horas)

Urticaria ó Prurito

Respiración silbante ó Edema laríngeo

Reacciones inflamatorias locales

REACCIONES ALÉRGICAS TARDIAS(más de 72 horas)

Erupciones Urticarianas

Erupciones Eritematosas

Urticaria y Artralgia recurrentes

Reacciones inflamatorias locales

ALGUNAS REACCIONES TARDIAS RELATIVAMENTE INFRECIENTES
Anemia inmuno hemolítica
Fiebre medicamentosa
Insuficiencia renal aguda
Trombocitopenia

S U L F A SManifestaciones Tóxicas de las Sulfamidas.

Dentro de las toxemias y de las intolerancias sulfamídicas, se han señalado unas principalmente de tipo alérgico, muchas alteraciones cutáneas, reacciones febriles, agranulocitosis, etc.; otras marcadamente tóxicas, vómitos, cianosis, alteraciones hepáticas, y, por último, algunas de tipo mecánico, como las producidas por calculosis y cristalurias urinarias.

Caso de presentarse hoy una intoxicación sulfamídica que - salvo las producidas por hipersensibilidad alérgica, son raros, por el manejo de preparados menos tóxicos y a dosis más débiles, puede hacerse aparte de la supresión del fármaco, una cura alcalinizante con lactato ó bicarbonato sódico, un complejo vitamínico B y dosis altas de vitamina C ó ácido ascórbico del orden de 1 a 2 gramos en tomas -- fraccionadas; en casos de anemias hemolíticas, metahemoglobinemias, sulfahemoglobinemias, púrpuras trombopénicas, etc.; las transfusiones pueden estar indicadas. Se evitará en todos estos casos todo tipo de

radiaciones y la exposición al sol.(3,4)

E S T R E P T O M I C I N A

Las manifestaciones tóxicas por la estrptomicina se pueden englobar en tres tipos fundamentales: a) las que recuerdan mas o menos reacciones de tipos histamínicos alérgicos ó similares, tales como sofocos, cefalalgias, hipotensión brusca(raras con la estreptomicina pura), reacciones urticaroides, reacciones febriles, mialgias, estomatitis; b) Síntomas generales que algunos actores achacan a perturbación enzimática de las cortisuprarrenales, tales como hipertricosis, hiperglicemia, trastornos renales.

c) Aparte de reacciones psíquicas y neurológicas variadas(descenso de capacidad intelectual, memoria, insomnios y estados de euforia). (11)

C L O R A N F E N I C O L

TOXICIDAD.

La mayoria de los investigadores estan de acuerdo en aceptar que Cloranfenicol posee una toxicidad relativamente baja.

Emadel, ha destacado que a pesar del núcleo nitrobenceno -- existente en la fórmula del Cloranfenical, que puede sugerir cierta -- toxicidad para el hombre no había observado ningún signo de intolerancia ó toxicidaden un número relativamente grande de pacientes sometidas a altas dosificaciones. A comienzos de 1950, se publicaron algunos informes sobre el papel del Cloranfenicol como agente etiológico en el desarrollo de ciertas discracias hemáticas como leucopenia, púrpura, - trombocitopénica y granulocitopenia.(10)

OXITETRACICLINA (TERRAMICINA)

El amplio espectro antimicrobiano de este antibiótico se demostró que poseía actividad contra una notable variedad de bacterias -- aeróbicas, anaeróbicas, grampositivas y gramnegativas y ciertas rickettsias.(11)

TOXICIDAD.

Ha demostrado ser un antibiótico de baja toxicidad.

Los primeros informes indicaron en los animales que tenía -- una toxicidad aguda y crónica, comparable con la de otros antibióticos de amplio espectro antimicrobiano. Aunque su inyección intramuscular -- diaria fue bien tolerada por perros sometidos a experimentación, duran un período de dos a tres meses causó alguna irritación local

A altas dosis, la Oxitetraciclina sódica, en perros, determinó alteraciones en las funciones renal y hepática. Los perros que murieron a consecuencias de estas grandes dosis intramusculares de Oxite traciclina, presentaron, el exámen histológico, una inflamación hepática y degeneración adiposa de los riñones.(11,5)

ALERGIA.

Se trata de una reacción alterada de los tejidos en algunos individuos humanos, a ciertos agentes que son inócuos a otras personas.

Esencialmente todos los fenómenos alérgicos resultan de --- reacciones de anticuerpos con Antígenos fijados a las células.

El motivo preciso de que ello cause alergia se desconoce, -- pero siempre que tal reacción ocurre, por motivos todavía desconocidos

permeable que grandes cantidades de productos intracelulares, algunos de ellos tóxicos son liberados hacia los líquidos corporales.

Las reacciones alérgicas pueden aparecer en diversas formas según:

- 1) La localización exacta donde ocurre la reacción.
- 2) Los tipos de células donde ocurre la reacción de Antígeno-Anticuerpo.
- 3) El grado de fijación del Anticuerpo dentro de las células, y
- 4) El grado de especificidad del Antígeno para el Anticuerpo, etc.

Las sustancias tóxicas liberadas por las células lesionadas a consecuencia de la reacción alérgica.

Después de una reacción alérgica las células lesionadas liberan muchas sustancias diversas.

Se incluye Histanina ó una sustancia de tipo Histamínico, - Acetil colina, Adenosina, Heparina, Serotinina y por lo menos una enzima proteolítica. Evidentemente, muchas sustancias pueden causar lesión cuando circulan con los líquidos corporales. En consecuencia la reacción alérgica puede originar secundariamente anomalías en diversas partes del cuerpo fuera del lugar donde ocurrió la reacción Antígeno-Anticuerpo.(6,7)

DIFERENCIAS(ver tabla No.3)

1- La Anafilaxia puede ser siempre producida a voluntad, experimentalmente, en animales inferiores. Tal procedimiento no tiene éxito en el hombre. Sin duda, es verdad que la producción experimental

como unos señalan que tanto en los animales inferiores como en el hombre no son facilmente sensibilizados a una sustancia comunmente. Tanto los animales inferiores como el hombre son, sin embargo, facilmente sensibilizados a proteinas desacostumbradas, los animales por ejemplo, a la clara de huevo, el hombre al suero de caballo. Las pocas personas que desarrollan una sensibilidad a sustancias como trigos y huevos, -- con los cuales estan en diario contacto, representan un grupo relativamente pequeño de individuos que son atópicamente alérgicos.

2- Los elementos de herencia desempeñan un papel en Anafilaxia.

3- La desensibilización completa que comunmente no fracasa en Anafilaxia, no puede producirse en alergia. Los tratamientos exitosos comunmente no reducen en forma marcada la sensibilidad de la piel ni de la conjuntiva.

Los enfermos que son tratados por fiebre del heno muestran frecuentemente una disminución en el tamaño de la reacción cutánea. El contenido de la sangre en reaginas en la mayoría de los casos es aumentado por el tratamiento. Por esta razón el proceso del tratamiento ha sido llamado de Hiposensibilidad.

4- El agente excitante en Anafilaxia es siempre una sustancia Antigénica y debe ser una proteina soluble. No ocurre necesariamente lo mismo en Atopia, porque muchas sustancias no protéicas (como drogas) son capaces de actuar como Alergenos. Esto incluiría un grupo grande de alergias debidas a drogas y el grupo de dermatitis por contacto debido a agentes locales. Pero se ha visto que en ninguno de estos casos donde el alergenno es de naturaleza protéica se produce --

do lugar a un Antígeno que ha sido llamado Hapteno.

5- En anafilaxia el Anticuerpo Anafiláctico. En atopía es es la reagina.

6- En Anafilaxia el Órgano de choque es siempre el mismo - para cada especie. En alergia el Órgano de choque varía en cada enfermo, y aún puede ser diferente en el mismo individuo como respuesta a diferentes alergias.(4,6)

T A B L A No.3

A N A F I L A X I A	A L E R G I A
1- Puede ser producida fácilmente en el laboratorio.	No es fácil de producir a voluntad.
2- No es hereditaria	Es hereditaria en el grupo familiar.
3- Es posible la sensibilización.	No es posible la desensibilización.
4- El anticuerpo anafiláctico es el anticuerpo característico.	La reagina es el anticuerpo - característico.
5- El Órgano de choque difiere con las especies, pero es idéntico en todos los miembros de la misma especie.	El Órgano de choque es diferente en cada individuo.
6- Se producen reacciones anafilácticas no fatales por la administración de múltiples dosis de antígeno.	Se producen reacciones cutáneas positivas en el sitio sensibilizado pasivamente por la administración de la misma can

GENERALIDADES ACERCA DE LAS ACCIONES COLATERALES Y DE LA TOXICOLOGIA
DE LOS MEDICAMENTOS

Casi todos los medicamentos provocan no sólo las acciones terapéuticas esperadas sino también una serie de efectos generalmente desagradables llamadas acciones colaterales.

Acciones colaterales tóxicas con síntomas específicos semejantes a los de una sobre dosificación.

Este tipo de acción colateral se halla caracterizado por el hecho de que en todos los individuos es posible provocar una determinada lesión aumentando la dosis en forma suficiente. Así la Estreptomicina da lugar en todos los individuos a una lesión en el acústico y a sordera total.

Además una determinada persona puede presentar una tolerancia deficiente frente a una cierta sustancia. Las diferencias de tolerancias en los distintos individuos son expresión de la dispersión biológica, cuyas causas no han sido alcanzadas. A este respecto pueden tener importancias diferentes, en cuanto a la asimilación, distribución y eliminación formados y ante todo diferencias, a cuanto a su inactivación. La actividad enzimática por ejemplo en el hígado puede variar por causas constitucionales genéticas ó por procesos patológicos ó puede hallarse modificado por tratamientos previos con la misma u otras, simultáneamente de otros fármacos.(2,4)

IDIOSINCRASIA.

En muchas ocasiones, la idiosincrasia es equiparada erróneamente con la alergia. En contraposición esto, no se trata de una -

indica en una particularidad de la distribución de los componentes del organismo. A consecuencia de ello, la reacción frente a una sustancia determinada tiene lugar sin sensibilización previa, es decir aparece - en ocasión de la primera administración de la misma. Además los signos tóxicos de la idiosincrasia son diferentes de las reacciones alérgicas, La idiosincrasia se halla determinada por una deficiencia enzimática.

Además los signos tóxicos de la idiosincrasia son diferentes de las reacciones alérgicas.

La idiosincrasia se halla determinada por un déficit enzimático, un ejemplo de idiosincrasia de origen genético, descrita en individuos por el contrario completamente sanos, la constituyo la aparición de hemólisis intravascular grave tras la administración del antimalárico primaquina.(6)

REACCIONES ALÉRGICAS.

Numerosas sustancias medicamentosas y tóxicas, aunque no - se trate de proteínas pueden dar lugar a reacciones alérgicas, apareciendo una reacción antígeno-anticuerpo, el medicamento ó el tóxico actúa en estos casos entonces de hapteno a una sustancia protéica propia del organismo para formar un antígeno completo. Este proceso puede discurrir también en la periferia de los eritrocitos, dando lugar a una - hemólisis. A una hemólisis ó anemia hemolítica.

Para la siguiente sustancia ha sido demostrado un mecanismo de este tipo: Fenacetina, quinina, quinidina, ácido paraaminosalicílico o penicilina.

En las reacciones alérgicas se pueden liberar las siguientes sustancias: Histamina, Serotonina, Heparina, Bradiquinina, y otras

cos pueden aparecer inmediatamente, a los 7 ó 12 días: Reacciones cutáneas de las mucosas ó del sistema Hemotepoyético, fiebre artritis, trombocitopenia ó agranulositosis.

Se debe mencionar que las reacciones alérgicas que aparecen tras la aplicación de un medicamento tiene por que ser causadas - inicialmente para la sustancia activa sino que tambien pueden ser debido a los excipientes farmacéuticos, estabilizados ó conservados.(3,9)

M E T O D O S

1 - Período de estudio y observación de los efectos causados por la absorción de los medicamentos en diferentes dosis.

En el desenvolvimiento de este trabajo, en su primera fase se utilizaron seis ratones, los cuales eran detenidamente observados para una posterior clasificación.

Dichos animales se sometieron a un régimen alimenticio adecuado.

Se dividían en grupos de dos y en todos los casos se tomaban unos animales como patrón.

Al inicio de cada prueba eran pesados, los pesos oscilaban de cincuenta a ochenta gramos.

Las vías de administración que se emplearon fueron las siguientes:

Intraperitoneal, Intramuscular, Subcutánea y Oral.

Estos medicamentos eran administrados por las vías parenterales y oral de la siguiente manera:

Las dosificaciones que se emplearon de dichas drogas eran de 0.2 cc. en solución acuosa por Kg. de peso a 0.8 cc. por la vía Intraperitoneal,

Para la vía Intramuscular sus dosificaciones oscilaban desde 0.2cc. en solución acuosa a 0.8 cc. por Kg. de peso.

Por la vía Subcutánea las dosificaciones oscilaban desde 0.5 cc. a 1.2 cc. por Kg. de peso.

Finalmente por la vía Oral las dosificaciones que se usaron oscilaban desde 40 mg. a 200 mg. por Kg. de peso.

Entre los medicamentos que se usaron están los siguientes:

Omnamicina cuya fórmula es: asociación de Penicilina, Estreptomina y Omnadina; cuya dosificación de cada frasquito de 10 cc. contiene Procaina-Penicilina G. 300,000 U.

Penicilina G. Sódica 100,000 U.

Sulfato Estreptomina equivalente a 0.5 gr. de base y Omnadina en concentrado seco equivalente a 2 cc. de la Omnadina comercial ordinaria.

Despacilina: Su composición química es la siguiente: 300,000 U. de Penicilina G. Procaínica.

Reverín/ Su fórmula química es: Pirrolidino-Metil-Tetraciclina. Un frasco de 10 ml. contiene 275 miligramos de Pirrolidino-Metil-Tetraciclina.

Sulfatiazol, Sulfadiazina y Terramicina cuyas dosificaciones son de 0.5 gramos.

Inmediatamente después de la absorción observamos respiración, frecuencia cardíaca, pupila y pulso. Hasta que terminaban todas sus reacciones desde el inicio de su administración hasta el final de todas sus manifestaciones causadas.

El período de estudio y observación de los efectos causados por la absorción de los medicamentos en diferentes dosis.

Con el propósito de reunir las experiencias obtenidas en dichas pruebas se hicieron cuadros de uno a doce. Donde se pueden observar en una forma detallada la acción de estas drogas desde su fase inicial hasta su fase final.

Así en el cuadro No. 1, empleando como medicamento Omnamicina por vía Intraperitoneal en dosis de 0.2 cm.³ Kg. de peso, las principales manifestaciones o reacciones que se produjeron fueron las siguientes: la respiración se vuelve rápida, la frecuencia cardíaca aumenta, su pupila sufre una ligera dilatación y su pulso es poco acelerado.

Así constatando los resultados que se obtuvieron por las diferentes administraciones de dichas sustancias, observamos que el medicamento Reverín que se encuentra en los cuadros cuatro y cinco, es la sustancia química que produce un mayor aumento de la variación Sintomatológica en lo que se refiere a la respiración, frecuencia cardíaca, pupila y pulso.

Por lo tanto este grado de variación Sintomatológica está en relación según el peso del animal, su dosificación y la vía empleada.

Así notamos en los siguientes cuadros que el grado de Hiper--sensibilidad lo origina el Sulfatiazol, siguiéndole la Penicilina, Tetraciclina y el Cloranfenicol, o sea de mayor a menor grado.

Los datos que se obtenían de esta experiencia se han resumido en los cuadros que a continuación exponemos.

C U A D R O N o . 1

Fecha: 2 de Diciembre de 1969

Ratón: No. 1

Peso: 52 gramos

Medicamento: OMNAMICINA

Dosis: 0.2 cm³/Kg de peso

Vía de absorción: Intraperitoneal

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de Administrar se	Normal	Normal	Normal	Normal
Unos minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal
Tres minu- tos después	Rápida	Aumenta	Algo dila- tada	Aumenta
Diez minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal

COMENTARIOS AL CUADRO No. 1

Antes de la Administración del medicamento Omnamicina, utilizando la vía intraperitoneal, el estado del ratón No. 1 era normal, refiriéndose especialmente a su respiración, frecuencia cardíaca, pupila y -- pulso.

Luego un minuto después, su respiración, frecuencia cardíaca, pupila y pulso seguían siendo igual.

Tres minutos después su respiración se volvía rápida, su frecuencia cardíaca aumentaba, su pupila sufría ligera dilatación y su pulso aumentaba.

Diez minutos después, su estado volvía a ser normal.

C U A D R O No. 2

Fecha: 3 de Diciembre de 1969

Ratón: No. 1

Peso: 52 gramos

Medicamento: OMNAMICINA

Dosis: 0.5 cm³/Kg de peso

Vía de absorción: Intraperitoneal

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de Administrar se	Normal	Normal	Normal	Normal
Un minuto después	Rápida	Aumenta	Ligeramen- te dilata- da	Aumenta
Dos minu- tos después	Lenta	Disminuye	Dilatada	Disminuye
Cuatro minu- tos después	Paro respi- ratorio	Paro Cardí- aco	Completa- mente dila- tada	Desaparece

COMENTARIOS AL CUADRO No. 2

Antes de administrar el medicamento Omnamicina; pero en este caso aumentando la dosis a 0.5 cc. por Kg. de peso y utilizando la misma vía intraperitoneal. El estado del animal era normal.

Un minuto después la respiración era rápida, su frecuencia cardíaca aumentaba, su pupila sufría ligeramente una dilatación y su pupila aumentaba.

Dos minutos después de respiración se volvía lenta, su frecuencia cardíaca disminuía, su pupila se dilataba y su pulso disminuía.

Cuatro minutos después se producía un Schok Anafiláctico que producía la muerte.

C U A D R O No. 3

Fecha: 5 de Diciembre de 1969

Ratón: No. 3

Peso: 62 gramos

Medicamento: Despacilina

Dosis: 0.8 cm³/Kg de peso

Vía de absorción: Intraperitoneal

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de Administrarse	Normal	Normal	Normal	Normal
Un minuto después	Rápido	Aumenta	Bastante dilatada	Aumenta
Dos minutos después	Paro respiratorio	Paro cardíaco	Dilatada	Desaparece

COMENTARIOS AL CUADRO No. 3

Utilizando siempre como animal de experimentación un ratón , y administrando por la vía intraperitoneal en este caso el medicamento --- Despacilina en dosis de 0.8 cc. por Kg. de peso. El estado del animal era normal.

Un minuto después su respiración se volvía rápida, su frecuencia cardíaca aumentaba, su pupila sufría bastante dilatación y su pulso aumentaba.

Dos minutos después se producía un Schok Anafiláctico que le ocasionaba la muerte.

C U A D R O No. 4

Fecha: 7 de Diciembre de 1969

Ratón: No. 3

Peso: 58 gramos

Medicamento: Reverín

Dosis: 0.2 cm³/Kg de peso

Vía de absorción: Intramuscular

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de ad- ministrarse	Normal	Normal	Normal	Normal
Un minuto después	Ligera	Algo de Arritmia	Poco dila- tada	Algo ace- lerada
Dos minutos después	Rápida	Aumenta	Ligeramen- te dilatada	Aumenta
Diez minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal

COMENTARIOS AL CUADRO No. 4

Empleando como animal de experimentación un ratón; pero en este caso utilizando la vía intramuscular y administrando el medicamento Reverín en dosis de 0.2 cc. por Kg. de peso. Su estado antes de dicha administración era normal.

Un minuto después su respiración se volvía ligera, en su frecuencia cardíaca había algo de Arritmia, su pupila era poca dilatada y su pulso algo acelerado.

Dos minutos después su respiración era rápida, la frecuencia cardíaca aumentaba, la pupila era ligeramente dilatada y su pulso aumentaba.

Diez minutos después su estado volvía a ser normal.

C U A D R O No. 5

Fecha: 8 de Diciembre de 1969

Ratón: No. 3

Peso: 57.5 gramos

Medicamento: Reverín

Dosis: 0.8 cm³/Kg de peso

Vía de absorción: Intramuscular

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de ad- ministrarse	Normal	Normal	Normal	Normal
Treinta se- gundos des- pués	Rápida	Aumenta	Dilatada	Aumenta
Un minuto después	Paro res- piratorio	Paro car- díaco	Completa- mente dilata- da	Desaparece

COMENTARIOS AL CUADRO No. 5

Antes de administrar el medicamento Reverín, empleando la vía intramuscular en dosis de 0.8 cc. por Kg. de peso, el estado del animal — era normal.

Treinta segundos después su respiración se volvía rápida, su frecuencia cardíaca aumentaba, su pupila se dilataba y su pulso aumentaba.

Un minuto después se producía un Schok fulminante que conducía a la muerte.

C U A D R O No. 6

Fecha: 9 de Diciembre de 1969

Ratón: No. 4

Peso: 56 gramos

Medicamento: Cloranfenicol

Dosis: 50 mg/Kg de peso

Vía de absorción: O r a l

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de ad- ministrarse	Normal	Normal	Normal	Normal
Un minuto después	Normal	Normal	Normal	Normal
Cinco minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal
Diez minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal

COMENTARIOS AL CUADRO No. 6

Empleando siempre como animal de experimentación un ratón, -
y administrando por la vía oral 50 mg. por Kg. de peso del medicamento --
llamado Cloranfenicol. El estado del animal era normal.

Un minuto después su estado seguía siendo normal.

Cinco minutos después su estado era siempre normal.

Y diez minutos después su estado permaneció igual.

C U A D R O No. 7

Fecha: 10 de Diciembre de 1969

Ratón: No. 5

Peso: 51 gramos

Medicamento: Sulfadiazina

Dosis: 40 mg/Kg de peso

Vía de absorción: O r a l

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de ad- ministrarse	Normal	Normal	Normal	Normal
Un minuto después	Normal	Normal	Normal	Normal
Cinco minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal
Diez minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal

COMENTARIOS AL CUADRO No. 7

Antes de la administración del medicamento Sulfadiazina por la vía oral, al animal utilizado en esta experiencia, en dosis de 40 mg. por Kg. de peso. Su estado era normal y así permaneció a los cinco y diez minutos después de haberle administrado dicho medicamento.

C U A D R O No. 8

Fecha: Ll de Diciembre de 1969
Ratón: No. 5
Peso: 51 gramos
Medicamento: Sulfatiazol
Dosis: 60 Mg/Kg de peso
Vía de absorción: O r a l

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de administrarse	Normal	Normal	Normal	Normal
Dos minutos después	Ligeramente rápida	Ligeramente Arritmia	Algo dilatada	Poco acelerado
Tres minutos después	Rápida	Arritmia	Algo dilatada	Acelerado
Quince minutos después	Normal	Normal	Normal	Normal

COMENTARIOS AL CUADRO No. 8

Utilizando siempre como animal de experimentación un ratón, y administrando por la vía oral 60 mg. por Kg. de peso del medicamento - Sulfatiazol. El estado de dicho animal era normal.

Dos minutos después su respiración se volvía ligeramente rápida, había un poco de Arritmia, su pupila estaba algo dilatada, y su -- pulso poco acelerado.

Tres minutos después su respiración era rápida, su frecuencia cardíaca aumentaba y su pulso era acelerado.

Quince minutos después su estado volvía a ser normal.

C U A D R O No. 9

Fecha: 13 de Diciembre de 1969

Concjo: No. 1

Peso: 923 gramos

Medicamento: Omnamicina

Dosis: 0.5 cm³/Kg de peso

Vía de absorción: Subcutánea

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de Administrar se	Normal	Normal	Normal	Normal
Un minuto después	Normal	Normal	Normal	Normal
Cinco minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal
Diez minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal

COMENTARIOS AL CUADRO No. 9

Empleando como animal de experimentación en esta oportunidad un conejo,. Pero en este caso utilizando la vía subcutánea y administrando el medicamento Omnamicina y en dosis de 0.5 cc. por Kg. de peso, su estado antes de dicha administración era normal.

Un minuto, cinco minutos y diez minutos después su estado -- seguía siendo normal.

C U A D R O No. 10

Fecha: 13 de Diciembre de 1969
Conejo: No. 1
Peso: 923 gramos
Medicamento: Omnamicina
Dosis: 1.2 cm³/Kg de peso
Vía de absorción: Subcutánea

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Un minuto después	Normal	Normal	Normal	Normal
Cinco minutos después	Algo rápida	Ligeramente Arritmia	Ligeramente dilatada	Poco acelerado
Quince minutos después	Normal	Normal	Normal	Normal

COMENTARIOS AL CUADRO No. 10

Antes de administrar el medicamento Omnamicina al mismo animal; pero en este caso aumentando la dosis a 1.2 cc. por Kg. de peso, y utilizando la misma vía subcutánea su estado era normal.

Cinco minutos después su respiración era algo rápida, había Arritmia, su pupila era ligeramente dilatada y el pulso poco acelerado.

Quince minutos después el estado del animal volvía a ser normal.

C U A D R O No. 11

Fecha: 14 de Diciembre de 1969

Conejo: No. 2

Peso: 1 Kg

Medicamento: Terramicina

Dosis: 50 mg/Kg de peso

Vía de absorción: O r a l

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de administrar se	Normal	Normal	Normal	Normal
Dos minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal
Diez minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal
Veinte minu- tos después	Normal	Normal	Normal	Normal

COMENTARIOS AL CUADRO No. 11

Utilizando en esta oportunidad el medicamento Terramicina y administrando por vía oral un conejo y en dosis de 50 mg. por Kg. de peso el estado del animal antes de la administración de dicha droga era normal.

A los dos, ~~diez~~ y veinte minutos después su estado seguía -- siendo normal.

C U A D R O No. 12

Fecha: 16 de Diciembre de 1969

Conejo: No. 2

Peso: 1 Kg

Medicamento: Terramicina

Dosis: 200 mg/Kg de peso

Vía de absorción: O r a l

	Respiración	Frecuencia Cardíaca	Pupila	Pulso
Antes de ad- ministrarse	Normal	Normal	Normal	Normal
Dos minu- tos después	Algo rápida	Poco de Arritmia	Ligeramen- te dilatada	Ligeramen- te acelera- do
Diez minu- tos después	Bastante rápida	Aumenta	Aumenta la dilatación	Bastante acelerado
Veinte minu- tos después	Paro res- piratorio	Paro car- díaco	Dilatada	Desaparece

COMENTARIOS AL CUADRO No. 12

Antes de administrar el medicamento Terramicina al mismo animal de la experiencia anterior y empleando la misma vía oral; pero en este caso en una dosis mayor o sea de 200 mg. por Kg. de peso el estado de dicho animal era normal.

Dos minutos después su respiración era rápida, había poco de Arritmia, su pupila era ligeramente dilatada y su pulso poco acelerado.

Diez minutos después su respiración era bastante rápida, su frecuencia cardíaca aumentaba, su pupila sufría bastante dilatación y lo mismo pasaba con el pulso.

Veinte minutos después se producía un Schok Anafiláctico --- que le ocasionaba la muerte.

C O N C L U S I O N E S

Las conclusiones que se obtuvieron en el presente trabajo fueron las siguientes:

Dicha variación está en relación según la dosificación del medicamento, el peso del animal y la vía que se utilice.

Constatando los resultados que se obtuvieron en dichas experiencias podemos ver que la sustancia química llamada Reverín que se encuentra en los cuadros 4 y 5, es el que produce un estado de Hipersensibilidad mayor.

Siguiendo en menor intensidad se encuentra el medicamento Sulfatiazol y la Sulfadiazina. Dichas sustancias cuando son administradas en dosis mínima, no produce un estado alérgico intenso; pero cuando se administran en dosis mayores originan un estado de Hipersensibilidad superior. En seguida tenemos el medicamento Omnamicina, que es una penicilina procaínica, que cuando se administra en dosis muy pequeñas como por ejemplo de 0.2 cc. de solución acuosa de dicha sustancia por Kg. de peso y empleando la vía Intraperitoneal, el estado de Hipersensibilidad es muy ligero. Pero cuando esta droga se dá en dosis mayores utilizando la misma vía llega a producirse un Schok Anafiláctico que le ocasiona instantáneamente la muerte al animal.

Luego tenemos el medicamento Terramicina el cual es un antibiótico de naturaleza inócua cuando se administra en dosis pequeñas. En el caso de nuestra experiencia que cuando se administra 50 mg. por Kg. de peso de dicha sustancia a los conejos el estado de sensibilización era --

nó la muerte al animal.

El Cloranfenicol es un antibiótico que posee muy baja toxicidad cuando se administra en dosis mínima, en el caso de nuestra experiencia, cuando administrábamos 50 mg. por Kg. de peso de dicho medicamento. Pero una mayor dosis produce un estado de Hipersensibilidad más intenso.

En un análisis final podemos decir que el grado de Hipersensibilidad de mayor a menor intensidad es el siguiente:

- 1) Reverín
- 2) Sulfatiazol
- 3) Omnamicina
- 4) Terramicina
- 5) Cloranfenicol

BIBLIOGRAFIA

- 1- Beckman Harry. Terapéutica Clínica. 5a. Edición, Editorial Interamericana S.A. 126. 1946.-
- 2- Conn Howard F. Terapéutica con sus fundamentos. 9a. Edición. Edición - Saunders. 1969.-
- 3- Cutting Winsor. Manual de Farmacología, 2a. Edición. Editorial Montanar y Simón, 609, 611. 1966.-
- 4- Goodmans Louis, Gillman Alfred. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Tomo I, Editorial Uthea. 722-723. 1957.-
- 5- Goth Andrés. Farmacología Médica. Editorial Interamericana, S.A. 3a. - Edición. 148, 175-233.-
- 6- G. Kuschinsky. H. Lullmann. Manual de Farmacología. Editorial Marín -- S.A. 45, 46, 47. 1969.-
- 7- Gyton Arthur, Fisiología Médica. 3a. Edición. Editorial Interamericana S.A. 136. 137. 1964.-
- 8- Litter Manuel. Manual de Farmacología. 3a. Edición, Editorial Ateneo - 144, 145. 1969.-
- 9- Remington Joseph Price. Farmacia Práctica de Remington. 2a. Edición. - Editorial Uthea. 397, 704. 1965.-
- 10- The Journal of experimental medicine. Vol 121- No. 6, june 1/65.-
- 11- Velásquez Lorenzo B. Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología - experimental. 9a. Edición. 240 a 258. 1963.-