

SIMPOSIO

IMPACTO ECOLOGICO DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS *

I MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS

PABLO MENDOZA-HERNÁNDEZ †

Los antimicrobianos son medicamentos que, administrados en cantidades toleradas por el organismo infectado, son capaces de impedir la proliferación de los agentes infecciosos y de causarles la muerte, por interferir con el desarrollo de sus procesos metabólicos fundamentales.

Ehrlich suponía que ciertas sustancias, a manera de "balas mágicas", podían frustrar, en forma selectiva, una fase particular del metabolismo de los microorganismos patógenos, sin trastornar las funciones del huésped. Esta hipótesis la fundaba en dos importantes descubrimientos realizados por él mismo; en 1870, cuando aún era estudiante, observó que algunos colorantes tenían afinidad selectiva para teñir organelos celulares y, en 1910, verificó la efectividad de la arsenamina en el tratamiento de la tripanosomiasis africana y de la sífilis. La teoría de la "quimioterapia específica" quedó en el olvido después de la muerte de Ehrlich y los médicos volvieron a una actitud vitalística, de apoyo a las defensas naturales, en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Sin embargo,

el conocimiento de la selectividad tintoreal de los colorantes se mantenía vigente y alguna esperanza se cifraba en ellos.

Científicos alemanes comunicaron, en 1933, haber logrado sintetizar la atebrina, un compuesto derivado de la molécula de tionina, que tiene gran actividad antipalúdica. Poco tiempo después, en 1935, ensaya Domagk el *Prontosil rubrum* en el tratamiento de la infección estreptocócica experimental del ratón, con resultados impresionantemente afortunados. Tréfoels, del Instituto Pasteur de París, descubrió que en los tejidos, el Prontosil se divide en dos fracciones, por escisión del enlace azo; uno de los fragmentos, la paraaminobencensulfonamida, muestra gran actividad antibacteriana, a pesar de carecer de propiedades tintoreales. Otro hallazgo que dio gran impulso a la investigación lo hizo patente Fleming, en 1929, al advertir que *Penicillium notatum* posee acción antibacteriana notable.

Los medicamentos antimicrobianos son de dos clases; unos, como la sulfa, son productos de la síntesis química y se denominan "quimioterapéuticos"; otros son elaborados por bacterias, por hongos y por actinomicetos y se conocen como "antibióticos". Esta distinción no es muy precisa, pues algunos antibióticos pueden ser manufacturados por procedimientos químicos.

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 19 de octubre de 1977.

† Académico numerario. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

Mecanismos de acción de los quimioterápicos

Woods descubrió, en 1940, que entre el ácido paraaminobenzoico y la sulfanilamida existe antagonismo competitivo y gran analogía estructural. Este hallazgo dio base para suponer que el ácido paraaminobenzoico fuese un metabolito esencial de una reacción importante. Ahora se sabe que el ácido paraaminobenzoico se une, a manera de eslabón, con el pirofosfato de dihidropteridina y con el ácido glutámico para formar la molécula de ácido dihidrofólico. La sulfanilamida puede reemplazar al ácido paraaminobenzoico, en cuyo caso se genera un ácido dihidrofólico inactivo.

El conocimiento del mecanismo de acción y del sitio activo de la sulfanilamida fue estímulo para buscar derivados de la paraaminobencensulfonamida. De los numerosos compuestos que se lograron sintetizar, muy pocos dieron muestra de inocuidad y de eficacia terapéutica. Algunos de esos derivados se desecharon por su escasa actividad contra bacterias comunes; sin embargo, la 4-4'-diaminodifenilsulfona (*Diapsona*) posee acción contra *Mycobacterium leprae* y el ácido paraaminosalicílico opera eficazmente contra *Mycobacterium tuberculosis*; el mecanismo de su acción es el mismo que el de la sulfanilamida, pero se ignoran las causas de su especificidad contra micobacterias.

La síntesis de análogos de metabolitos esenciales que repitieran los venturosos resultados de las sulfas fue el incentivo de numerosas investigaciones. Desafortunadamente, en su mayoría, se escogieron como modelo metabolitos que también son esenciales para las células del hombre y, por lo mismo, además de ser más tóxicos para el huésped, carecían de selectividad contra los microorganismos. No obstante, algunos han mostrado actividad antibacteriana, entre ellos, las diaminopirimidinas y la hidrazida del ácido isonicotínico. Las diaminopirimidinas (pirimetamina y trimetoprim) se sintetizaron a semejanza de la timina. Estas sustancias inhiben la dihidrofolato reductasa que convierte al ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico, cofactor en la biosíntesis de la timina, de la metionina, de la formilmetionina, y de la serina, principalmente. La pirimetamina tiene preferencia por la dihidrofolato reductasa de los plasmodios y el trimetoprim manifiesta más selectividad por la misma enzima de origen bacteriano. Tanto las bacterias como los protozoarios son más sensibles a la acción de las diaminopirimidinas que las células del hombre y su acción microbicida se explica porque afecta gravemente la síntesis de la timina.

Otro antimetabolito importante es la hidrazida del ácido isonicotínico, que actúa contra *Mycobacterium tuberculosis*, inhibiendo la síntesis de ácido micólico, al

impedir la incorporación de glicerol para constituir esa molécula, lo que explica su selectividad. La isoniazida tiene una estructura química semejante a la nicotinamida; esta sustancia forma parte del nicotinamidadenino-dinucleótido (NAD o DPN) que, a su vez, integra, con carácter de coenzima, a las deshidrogenasas que intervienen en reacciones de oxidorreducción. La nicotinamida, por medio de un mecanismo de antagonismo competitivo, puede ser reemplazada por la isoniazida y generarse un compuesto sin actividad coenzimática. La isoniazida también tiene analogía química con la piridoxamina y, por un mecanismo semejante al anterior, puede sustituirla e inhibir reacciones de transaminación, de descarboxilación y de racemización de aminoácidos, en las que la piridoxamina interviene como cofactor.

Mecanismos de acción de los antibióticos

Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana

La *fosfomicina*, análoga del ácido fosfoenolpirúvico, competitivamente impide la incorporación de este compuesto en la molécula de la *N*-acetilglucosamina para elaborar ácido murámico.

La *cicloserina*, análogo estructural de la *D*-alanina, inhibe las enzimas alanina racemasa y *D*-alanina-*D*-alanina sintetasa, obstaculizando la unión de la *D*-alanina al ácido murámico tripéptido.

La *bacitracina* impide la desfosforización del undecaprenol. Solamente la forma monofosfato de este lípido es funcional; interviene en el transporte del ácido murámico pentapéptido a través de la membrana citoplasmática.

La *vancomicina* y la *restocetina* interfieren con los enlaces glicosídicos de las unidades en formación con receptores fuera de membrana e imposibilitan la formación del polisacárido mural.

Las *penicilinas* y las *cefalosporinas* inhiben las uniones peptídicas catalizadas por la transpeptidasa. El entrelazamiento de las cadenas peptídicas da resistencia y rigidez a la estructura de la pared; por intervención de estos antibióticos las cadenas peptídicas permanecen en libertad.

Antimicrobianos que dañan la función de la membrana citoplasmática

Estos antibióticos se clasifican en dos grupos. En el primero figuran como modelo las *polimixinas*, de constitución peptídica, que se fijan a los fosfolípidos de la membrana y también a los lipopolisacáridos de la pared de las bacterias gramnegativas, ocasionando su

desorganización. Los antibióticos del segundo grupo, de tipo polieno, se unen a las moléculas de esteroides de las membranas de los hongos y de células de organismos superiores, como los eritrocitos y las células del riñón. Representan a este grupo la *anfotericina B*, la *nistatina* y la *candicina*. No tienen acción sobre las bacterias, ya que en las membranas no existen esteroides; en cambio, pueden causar hemólisis y daño a las células del riñón.

Antimicrobianos que deterioran la síntesis de las proteínas y el metabolismo del ácido nucleico

Estos antimicrobianos dañan la síntesis de las proteínas, actuando desfavorablemente sobre los diferentes compartimientos que componen el aparato encargado de la síntesis de estos compuestos.

En general, los medicamentos que afectan la síntesis de los ácidos nucleicos no son selectivamente tóxicos para los microorganismos y por ello no son útiles en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, las diaminopirimidinas (*pirimetamina* y *trimetoprim*) inhiben la síntesis de la timina, base pirimidica precursora de la síntesis de nucleótidos, y las *rifamicinas* inhiben las síntesis del ácido ribonucleico al estorbar la función de la ARN polimerasa dependiente de ADN de las bacterias, sin tener efectos sobre la misma polimerasa de células de mamíferos. Son activas contra bacterias grampositivas sensibles y contra *Mycobacterium tuberculosis*. Los antimicrobianos que dañan la síntesis de las proteínas actúan a nivel de los ribosomas. Se mencionarán únicamente las más importantes y de uso común:

Estreptomycin y *aminoglicósidos*. Estos antibióticos se ligan a la proteína S12 de la subunidad 30S. Distorsionan el sitio "A" de los ribosomas de procariontes, trastornando el reconocimiento normal del codón y la sustitución de un aminoácido por otro en la cadena polipeptídica, con alteración funcional o inactividad de la proteína sintetizada. La *espectinomycin* es la excepción en este grupo de aminoglicósidos, ya que su mecanismo de acción parece localizarse en el sitio A; inhibe la transposición del aminoacil-ARNt del sitio "A" al sitio "P".

Tetraciclinas. Este conjunto de fármacos interfiere con la biosíntesis de las proteínas, tanto de los ribosomas 70S de procariontes, como de los 80S de los eucariotes, aun cuando los primeros son más sensibles. Bloquean la fijación del aminoacil-ARNt, al sitio "A"; parece que el lugar de acción de las tetraciclinas es a nivel de la subunidad de 30S de los ribosomas.

Cloranfenicol. Este antibiótico actúa específicamente sobre los ribosomas de las células procariontes y es

completamente inactivo sobre los ribosomas de células de eucariotes, como las células de animales superiores. Se fija a una proteína de la subunidad 50S del ribosoma; no hay seguridad de si se trata de la L16 ó la L11; esta última parece identificarse con la peptidiltransferasa que liga los aminoácidos en el seno mismo de los ribosomas. De cualquier manera, el cloranfenicol inhibe la peptidiltransferasa e interfiere con la unión peptídica de los aminoácidos. La *eritromicina* y la *lincomicina* se fijan también al mismo sitio y su mecanismo de acción es idéntico al del cloranfenicol; entre ellos hay interferencia competitiva por el sitio de unión.

Acido fusídico. Inhibe la transmudación del sitio "A" al sitio "P", por bloqueo del factor de transposición.

REFERENCIAS

1. Braude, A.: *Antimicrobial drug therapy*. Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1976, vol. 8.
2. Gale, E. F.: *The molecular basis of antibiotic action*. Londres, Wiley. 1972.
3. Franklin, T. J.: *Biochemistry of antimicrobial action*, 2a. ed. 1975.
4. Kagan, B. M.: *Antimicrobial therapy*, 2a. ed. Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1974.
5. Montgomery, R.: *Biochemistry*, 2a. ed. Nueva York, Mosby Co. 1977.
6. Senez, J. C.: *Microbiología general*. Madrid, Ed. Alhambra. 1976.
7. Youmans, G. P.: *The biologic and clinical bases of infectious diseases*. Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1975.
8. Zahner, H.: *Biology of antibiotics*. Berlín, Springer-Verlag. 1972.

II MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

ONGRE MUÑOZ-HERNÁNDEZ *

La resistencia microbiana a los fármacos que inhiben su crecimiento es un fenómeno muy difundido y actualmente constituye un grave problema en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos son múltiples, pero pueden agruparse en dos grandes clases:

Modificación de un componente celular, de tal forma que el antibiótico no se une o no interacciona normalmente con su sitio de acción dentro de la célula. La resistencia de este tipo se origina por alteraciones

* Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

mutacionales, que generalmente se inducen en el laboratorio. Las mutaciones espontáneas tienen un papel poco importante en el problema total de la farmacorresistencia en medicina.

Modificación química del antimicrobiano, que conduce a su inactivación. En este grupo quedan incluidos los mecanismos de transformación, transducción y conjugación, que corresponden a mecanismos de transmisión de información genética. La conjugación parece ser el más importante en la clínica y la resistencia está asociada con un elemento extracromosómico o plasmidio. Los dos grupos de mecanismos de resistencia señalados están controlados por factores ambientales.

a) *Mutaciones*

Las mutaciones espontáneas aparecen con poca frecuencia, aproximadamente una mutación génica por cada 10^5 a 10^7 divisiones celulares. Se ha demostrado que las mutaciones espontáneas que llevan a farmacorresistencia ocurren espontáneamente en poblaciones sensibles, en ausencia del medicamento contra el que desarrollan la resistencia; sin embargo, su contribución al problema clínico es poco importante. La mayor parte de las alteraciones mutacionales conocidas han sido inducidas en el laboratorio y sólo se mencionarán algunos ejemplos de ellas:

Mutantes resistentes a estreptomycinina. Se ha demostrado que el cambio de un residuo de lisina en la proteína S12 de la subunidad ribosomal 30S es suficiente para obtener mutantes resistentes a estreptomycinina. Esto se ha logrado en cepas de *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus faecalis*.

Mutantes resistentes a espectinomycinina. La sustitución de una molécula de prolina por serina o de glutamina por valina en la proteína S5 de la subunidad ribosomal 30S resulta en mutantes resistentes a espectinomycinina y se conoce este mecanismo en algunas cepas de *S. typhimurium* y de *B. subtilis*.

Mutantes resistentes a eritromycinina. Ciertos cambios en un péptido de la proteína 50-8 de la subunidad ribosomal 50S dan lugar a resistencia a este fármaco en mutantes de *E. coli* y de *B. subtilis*.

Mutantes resistentes a rifamicina. La modificación de la subunidad beta de la polimerasa del ácido ribonucleico se ha relacionado con la resistencia de mutantes de *E. coli* a las rifamicinas.

Mutantes resistentes a penicilina. Se han descrito mutantes de *E. coli* resistentes a penicilina, con diversa expresión fenotípica (clases I, II, III), con respecto a niveles mayores de resistencia y asociadas a altera-

ciones en el contenido de lipopolisacáridos de la pared celular.

b) *Transferencia de información genética*

1. *Transformación*. La farmacorresistencia puede ser transferida a células sensibles mediante fragmentos de ADN extraídos de bacterias farmacorresistentes. Este mecanismo puede ocurrir *in vitro* (*Streptococcus pneumoniae*), pero es poco efectivo y no contribuye sustancialmente al problema clínico de farmacorresistencia.
2. *Transducción*. La resistencia es transmitida a la bacteria por un fago, que durante la fase de lisogenia ha tomado una parte del genoma (del cromosoma o de un plasmidio) de la célula huésped resistente y que se replica como parte del genoma del fago. Este mecanismo es de gran importancia en la transducción de material genético para la farmacorresistencia que ocurre espontáneamente durante infecciones estafilocócicas.
3. *Conjugación*. Los genes de los plasmidios bacterianos que están asociados con la transferencia de farmacorresistencia a través de conjugación se denominan factores R. Generalmente son independientes del cromosoma bacteriano y consisten en dos diferentes unidades, frecuentemente ligadas: a) el factor de transferencia de resistencia, que inicia y controla el proceso de conjugación y b) una serie de uno o más genes ligados que confieren resistencia a agentes antibacterianos específicos.

Las bacterias con factor R adquieren otras características fenotípicas, entre las que destaca la propiedad de formar unos apéndices llamados *pili*, mediante los que se ponen en contacto con bacterias que carecen de dicho factor, transfiriéndole a través de estas estructuras una copia del episoma o plasmidio. Las células que reciben esta información son, a su vez, capaces de formar *pili* y de esta forma, la farmacorresistencia se disemina entre la población bacteriana. Este mecanismo ocurre en todo el género *Enterobacteriaceae*, no solamente entre bacterias de la misma especie, sino entre las de diferentes especies y aun de diferente género.

Los ejemplos conocidos en relación con el mecanismo de inactivación enzimática son múltiples: todos los antibióticos aminoglucósidos (estreptomycinina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, amikacina, espectinomycinina) de uso clínico pueden ser inactivados por acetilación, fosforilación o adenilación en las cepas bacterianas resistentes. Todas las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos son determinadas por

genes extracromosómicos y pueden transmitirse aun por conjugación. La resistencia a penicilinas mediante betalactamasas, a cloranfenicol mediante acetil-transferasa y a trimetropim, son otros ejemplos de resistencia a los antimicrobianos adquirida mediante transmisión de factores R.

Algunos ejemplos clínicos que destacan la importancia de este mecanismo de transferencia de resistencia a los antimicrobianos los constituyen la epidemia centroamericana de 1968 causada por *Shigella dysenteriae* con resistencia múltiple a cloranfenicol, tetraciclinas, estreptomycin y sulfonamidas; la epidemia de fiebre tifoidea en la ciudad de México, durante 1972, determinada por *Salmonella typhi* resistente a cloranfenicol, tetraciclinas, estreptomycin y sulfonamidas, y en algunas cepas, a ampicilina; la aparición en diferentes partes del mundo, de cepas de *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina, *S. pneumoniae* resistente a penicilinas, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a penicilina y el creciente aumento de cepas de *E. coli* resistentes a kanamicina y gentamicina.

La mayoría de los aislamientos clínicos de bacterias resistentes a antibióticos corresponden a microorganismos con elementos extracromosómicos que determinan la síntesis de enzimas inactivadoras. Los factores R son de gran trascendencia clínica, debido a que pueden ser transferidos entre una gran variedad de especies y entre cepas patógenas y no patógenas, por lo que constituyen un factor limitante para el uso de antibióticos.

REFERENCIAS

1. Benveniste, R., y Davies, J.: *Mechanism of antibiotic resistance in bacteria*. Ann. Rev. Biochem. 42:471, 1973.
2. Franklin, T. J., y Snow, G. A.: *The problem of resistance to antimicrobial drugs*. En: *Biochemistry of antimicrobial action*. Londres, Chapman & Hall, 1975, p. 173.
3. Jacobsen, J. A.; McCormick, J. B.; Hayes, P.; Thorasberry, C., y Kirvin, L.: *Epidemiologic characteristic of infectious caused by ampicillin resistant Haemophilus influenzae*. Pediatrics 58:388, 1976.
4. Mata, L. J.; Gangarosa, E. J.; Cáceres, A.; Perera, D. R., y Mejicanos, M. L.: *Epidemic Shiga bacillus dysentery in Central America. Etiologic investigation in Guatemala, 1969*. J. Infect. Dis. 122:170, 1970.
5. Anónimo: *Multiple-antibiotic resistance of pneumococci in South Africa*. Morbidity Mortality Weekly Rep. 26:685, 1977.
6. Olarte, J., y Galindo, E.: *Salmonella typhi resistant to chloramphenicol, ampicillin, and other antimicrobial agents: Strains isolated during an extensive typhoid fever epidemic in Mexico*. Antimicrob. Agents Chemother. 4:597, 1973.
7. Olarte, J.; Fillol, L., y Galindo, E.: *Resistance of Shigella dysenteriae type 1 to ampicillin and other antimicrobial agents: Strains isolated during a dysentery outbreak in a hospital in Mexico City*. J. Infect. Dis. 133:572, 1976.
8. Richmond, M. H.: *Resistance factors and their ecological importance to bacteria and man*. Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 13:191, 1973.
9. Sparling, P. F.; Holmes, K. K.; Wiesner, P. J., y Puziss, M.: *Summary of the conference on the problem of penicillin-resistant gonococci*. J. Infect. Dis. 135:865, 1977.

III INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

RAFAEL ALVAREZ-CORDERO *

Los fenómenos observados en la población general, como consecuencia del empleo de los antimicrobianos, revisten particular importancia si ocurren en un medio casi cerrado como el hospital, en el que se reúnen diversos factores: enfermos más o menos graves, contaminación bacteriana de diversos orígenes y empleo de antimicrobianos en cantidades importantes.

Este ambiente ecológico especial determina una gran frecuencia de infecciones. Así, Thoburn¹ ha informado que en el hospital Johns Hopkins, 100 de cada 2 500 pacientes hospitalizados desarrolla una infección y uno de cada 1 500 muere por esa infección.

En diversos hospitales de la Unión Americana se han realizado estudios para conocer la frecuencia de infecciones intrahospitalarias; en el Hospital General de Massachusetts la frecuencia encontrada fue de 4.9 por ciento; en el Hospital de la ciudad de Boston fue del 13.5 por ciento y, como se mencionó líneas arriba, en el hospital Johns Hopkins de Baltimore fue de 4.0 por ciento.²

En México no se ha conocido la frecuencia con que se presentan las infecciones intrahospitalarias; los intentos para estimar la gravedad del problema han sido fragmentarios o cuando menos no han podido continuar más allá de la etapa diagnóstica.

En el Hospital General del Centro Médico Nacional, se inició desde hace unos meses el programa de vigilancia epidemiológica, que entre otras funciones tiene la de conocer, analizar y resolver el problema de las infecciones intrahospitalarias. La importancia de esta oficina dentro de un hospital es tal que merece un pequeño comentario.

En término general, los programas de vigilancia epidemiológica se enmarcan dentro de un ambiente ecológico dado, y pretenden conocer la dinámica de los procesos patogénicos, sus causas y su trascendencia, y secundariamente, coordinar acciones para el restablecimiento de un ambiente ecológico adecuado.

Como ejemplo, se puede mencionar la vigilancia epidemiológica en una comunidad determinada. El problema que pretende conocer es el de las infecciones gastrointestinales y mediante estudios apropiados estima su frecuencia, así como sus múltiples causas: instalaciones sanitarias deficientes, mal suministro

* Académico numerario. Hospital General, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

de agua potable, manejo inadecuado de los alimentos, o falta de educación higiénica de la población. La vigilancia epidemiológica estima la trascendencia del problema por índices de morbilidad y de mortalidad y, finalmente, para que el problema sea resuelto, coordina acciones que podrán dirigirse a la infraestructura del sitio de asentamiento de la comunidad, a las instalaciones sanitarias y de suministro de agua, o a la educación higiénica en relación con manejo de alimentos o aseo personal; como puede verse, el campo de acción de la vigilancia epidemiológica es amplio.

Ahora bien, en un medio tan peculiar como en un hospital, los objetivos de la Oficina de Vigilancia Epidemiológica en relación con las infecciones intrahospitalarias son: conocer la dinámica de los procesos infecciosos, sus causas, su trascendencia social y económica, y coordinar las acciones necesarias para lograr un equilibrio adecuado del ecosistema hospitalario.

La vigilancia epidemiológica tendrá como funciones la participación activa en el diseño de instalaciones y la distribución de áreas (blancas, grises o negras). Tendrá, así mismo, un papel decisivo en la vigilancia del manejo de alimentos, antimicrobianos y antibióticos, y en la educación higiénica del personal médico y paramédico.

Hasta el momento actual, la Oficina de Vigilancia Epidemiológica se ha fijado un programa directamente relacionado con las infecciones intrahospitalarias; este programa incluye el registro y notificación de infecciones, los estudios de sombra, la encuesta de actitudes del personal, la información por los medios adecuados al propio personal y la toma de decisiones en relación con las infecciones.

Este programa tiene un año de iniciado y de él ya se pueden conocer algunos datos.

Notificación de infecciones

Todos los servicios del hospital están informados del programa en vigor, y mediante una hoja especial, toman conocimiento semanal de los casos de infecciones que existen en el hospital, precisando si la infección ocurrió dentro del nosocomio o fue adquirida previamente por el paciente. Se informa, así mismo, cuando suceda, de los casos problema que requieren atención especial.

Así, de septiembre de 1976 a febrero de 1977, se atendieron en el hospital 6 271 pacientes; ingresaron con infecciones 158 enfermos (2.83 por ciento), y desarrollaron infección intrahospitalaria 174 enfermos (3.0 por ciento).⁹ En esta forma se pudo conocer la frecuencia de las infecciones intrahospitalarias en el hospital.

Estudios de sombra

Gracias a la colaboración de las alumnas de la Escuela de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social, se llevaron a cabo estudios de sombra en los que se anotaron cuidadosamente los pasos y movimientos de todos y cada uno de los elementos médicos y paramédicos que intervienen en el cuidado de un enfermo internado en el hospital.

Cada acción —o omisión— se estudia detenidamente para saber si influye o no en el desarrollo de una infección intrahospitalaria.

Así se ha podido conocer que, en la sala de operaciones, en un turno fueron descubiertas nueve causas de contaminación bacteriana, tan diversas como empleo inadecuado de equipo y uniformes, lavado incompleto de las manos, manejo inapropiado del instrumental, o entrada y salida de personal no relacionado con el acto quirúrgico. Así mismo, en la sala de recuperación se encontraron siete causas de contaminación, que fueron constantes durante los días que se mantuvo la observación.

¿Cuál es la importancia de tales estudios? La ejemplifica el del cultivo de la piel de la pared abdominal en 33 pacientes consecutivos sometidos a intervención quirúrgica electiva no contaminada. El cultivo previo a la maniobra de asepsia de la región mostró crecimiento de bacterias en 26 de los 33 pacientes (23 grampositivas y 3 gramnegativas). Después de la sutura de la piel, ocurrió desarrollo bacteriano en 19 de los 33 pacientes (16 gérmenes grampositivos y 3 gramnegativos). De estos 33 enfermos, seis presentaron infección de la herida (2 por grampositivos y 4 por gramnegativos) y se pudo constatar que en tres de los seis casos el germen cultivado fue el mismo antes y después de la cirugía. Las actitudes del personal médico y paramédico son, pues, determinantes de cuando menos la mitad de los casos de infecciones así estudiadas.

Encuesta de actitudes e información al personal

La Oficina de Vigilancia Epidemiológica ha hecho una encuesta de actitudes entre el personal médico, tanto del de base como el becario, del personal de enfermería, personal auxiliar y aun pacientes y familiares de pacientes, para saber el grado de información que tienen del problema. Simultáneamente con el conocimiento de las actitudes de los miembros del personal, se suministra información detallada y analizada a cada jefe de servicio, quien a su vez transmite estos datos a los médicos de base y al resto del personal del establecimiento.

El renglón final de toma de decisiones ha quedado hasta el momento actual a discreción de cada jefe de servicios clínicos. La misión de vigilancia epidemiológica debe ser el coordinar estas decisiones para un mejor aprovechamiento de los recursos del hospital, pero aún no se ha llegado a esta etapa.

Puede señalarse, sin embargo, que la información obtenida en seis meses de trabajo ha sido de suma utilidad: así se ha conocido, como se dijo líneas atrás, que la frecuencia con la que se presentan las infecciones intrahospitalarias es de 3.0 por ciento. Se ha conocido, así mismo, el papel que desempeña el personal en el desarrollo de este tipo de infecciones. Ahora bien; ¿qué relación tiene esta información con el empleo de los antimicrobianos? ¿cuál es el impacto socioeconómico del desarrollo de infecciones intrahospitalarias?

Se sabe que entre los agentes terapéuticos predisponentes de las infecciones intrahospitalarias citados por Klainer⁴ están los antibióticos (además de las radiaciones, los antimetabolitos, los corticoides y el material extraño). Se sabe, así mismo, que 30 por ciento de los costos por medicamentos de un hospital como el General del Centro Médico Nacional está destinado al renglón de los antimicrobianos.⁵ Esto hace suponer que los antimicrobianos pueden desempeñar un papel importante en este problema.

Hasta el momento actual cada médico puede prescribir un antimicrobiano del cuadro básico de medicamentos (o fuera del cuadro básico, si lo considera necesario en un momento dado). Las bases que tiene para prescribir tal o cual producto dependen de su experiencia clínica y de la información que proporciona el antibiograma de los cultivos de su paciente.

Mediante la vigilancia epidemiológica se pudo constatar que de una serie de 298 infecciones notificadas se enviaron 231 muestras de material para cultivo (secreción, líquido purulento, sangre) y que de ellas se obtuvieron 152 cultivos positivos. El laboratorio informó lo anterior con 135 antibiogramas, y solamente en 89 (65.9 por ciento) el tratamiento administrado al enfermo estuvo acorde con el antibiograma.³ Ciertamente se puede argumentar que no en todos los casos hay una correlación directa entre la sensibilidad observada *in vitro* y la real del caso estudiado, o que en otros casos hay ya una respuesta clínica satisfactoria, por lo que el médico no considera necesario modificar el tratamiento. Como quiera que esto sea, el hecho importante es que, en cerca de la mitad de los casos, el antibiograma parece no ser de utilidad para la administración de los antibióticos. Esto tiene, entre

Cuadro 1 Estancia hospitalaria y costo de hospitalización

	Días de estancia	Costo de hospitalización (pesos)	Porcentaje de variación
General	9.7	19 473.82	
Pacientes sin infección	7.6	15 380.54	-21.01
Pacientes con infección previa	14.25	30 491.28	+56.57
Pacientes con infección intrahospitalaria	17.3	35 102.25	+80.25

Puente: Vigilancia epidemiológica, Hospital General, Centro Médico Nacional.

otras, una consecuencia importante: las cepas resistentes a todos los antibióticos son cada vez más frecuentes en los medios hospitalarios. La Oficina de Vigilancia Epidemiológica ha podido constatar que 4.4 por ciento de los cultivos son actualmente resistentes a todos los antibióticos empleados.³

La influencia de las infecciones intrahospitalarias sobre la estancia y costos de hospitalización de los pacientes puede deducirse de los siguientes datos (cuadro 1): las cifras globales indican que para el periodo estudiado el promedio de días de estancia fue de 9.7, con un costo global de cerca de 20 000 pesos. Cuando los pacientes fueron dados de alta sin infección aparente, su estancia fue de 7.6 días, con un costo de 15 000 pesos, o sea menor en 21 por ciento al costo global. Si el paciente ingresó con un problema infeccioso su estancia promedio en el hospital fue de 14.25 días, lo que supuso un costo aproximado de 30 500 pesos, es decir con aumento del 56 por ciento sobre los costos generales; cuando la infección fue adquirida en el hospital, los días de estancia se elevaron a 17.3, con 35 000 pesos de costo, o sea más de 80 por ciento por encima del costo general. El problema no puede pues, ser soslayado. Cabe suponer que en otros hospitales la información obtenida mediante vigilancia epidemiológica pueda mostrar un problema semejante o posiblemente mayor.

En conclusión, las infecciones intrahospitalarias parecen afectar al 3 por ciento de los pacientes internados en nuestro medio; aumentan la morbilidad y aumentan los costos de hospitalización. Como causas importantes que predisponen a estas infecciones están actitudes viciosas del personal que atiende a los pacientes y el empleo inadecuado de los antimicrobianos, el cual parece tener ya un efecto ecológico indeseable. El establecimiento de Oficinas de Vigilancia Epidemiológica en un hospital resulta ser indispensable para prevenir, conocer y controlar las infecciones intrahospitalarias.

REFERENCIAS

1. Thoburn, R.; Fekety, F. R., Jr., y Cluf, L. E.: *Infections acquired by hospitalized patients*. Arch. Intern. Med. 121:1, 1968.
2. LeFrock, J. L., y Klainer, A. S.: *Nosocomial infections 1976*. Current Medical Topics. Kalamazoo, Upjohn Co. 1976.
3. Informe Septiembre 1976-Febrero 1977. *Vigilancia epidemiológica*. Hospital General, CMN. IMSS.
4. Klainer, A. S., y Beisel, W. R.: *Opportunistic infection, a review*. Amer. J. Med. Sci. 258:431, 1969.
5. Informe de 1976. Departamento de Informática Médica del IMSS.

IV INTERACCION DE MEDICAMENTOS

FRANCISCO DURAZO-QUIROZ *

En el pasado fue tradicional la práctica de prescribir numerosos medicamentos en una sola fórmula. Es, pues, probable que con frecuencia los médicos que nos precedieron tuvieran en sus manos problemas de interacción de medicamentos, si bien quizá tanto ellos como sus pacientes estuvieron protegidos por la dudosa actividad farmacológica de muchas de las medicinas utilizadas en aquel entonces.

Cuando Osler, hace cien años, se refería "al médico que practica la terapéutica de escopetazo, pegándole a la enfermedad y al paciente, sin saber él mismo a qué le pegó", nunca pensó que sus palabras tendrían validez hoy en día.¹

Con el advenimiento de la revolución farmacéutica, el médico dispone en la actualidad de un vasto número de medicamentos, pero a semejanza de sus predecesores, aún practica la "polifarmacia", la que se ve reforzada por la automedicación, y es común observar en un paciente la ingestión simultánea de más de seis medicamentos: los indicados por su médico, los auto-prescritos y los prescritos por sus amigos y por otros médicos.

La frecuencia de la prescripción múltiple de medicamentos en el último decenio y la amplia difusión de la "polifarmacia" en la práctica actual de la medicina² han originado una avalancha de información sobre la interacción de los medicamentos en la literatura médica, a partir de 1972. Tan sólo el libro de Stockley, publicado en 1973,³ contiene alrededor de 900 posibles interacciones. Se sabe que la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos crece con el número de medicamentos prescritos durante la admisión hospitalaria y que varía entre 6.9 y 22 por ciento.⁴

La interacción de medicamentos ocurre siempre que la presencia simultánea de dos o más de ellos en el organismo origina un cambio en los efectos farmacológicos de otro, administrado con fines terapéuticos. En algunas ocasiones la interacción puede estar determinada por alimentos o sus aditivos, por insecticidas, alcohol, o drogas de abuso como alcaloides y tabaco.

A poco más de tres decenios de la introducción de los primeros antibióticos, más de 50 diferentes compuestos han venido a integrar un grupo importante de agentes antimicrobianos. Sin embargo, como con otros grandes descubrimientos que han revolucionado la vida humana, se han presentado nuevos problemas como resultado de su extensa aplicación, entre éstos, la interacción con otros medicamentos, y la interferencia que pueden ocasionar sobre los resultados de numerosas pruebas de laboratorio. Esto último ha planteado abundantes problemas de interpretación, con serias consecuencias para algunos pacientes y, en ocasiones, con implicaciones médico-legales.

Se describen a continuación los mecanismos básicos de interacción, y se proporcionan algunos ejemplos demostrativos.

Mecanismos

Los principales mecanismos de interacción de medicamentos se indican en el cuadro 1.

Absorción gastrointestinal de medicamentos. Esta depende de múltiples factores, como son la motilidad y la irrigación sanguínea del intestino, el volumen y el pH de las secreciones, la tensión superficial y la hidro o liposolubilidad del contenido intestinal.⁵ Algunos de estos factores son modificados por ciertos medicamentos, con lo que se altera la absorción intestinal de otros. Los antiácidos reducen la absorción de los medicamentos ácidos, como las tetraciclinas, la penicilina G y los anticoagulantes por vía bucal.

El hierro administrado por vía bucal, como el sulfato ferroso, altera seriamente la absorción de las tetraciclinas. La absorción de la leucomicina disminuye cuando se administra con caolín. Se ha demostrado que el fenobarbital interfiere con la absorción de la griseofulvina, abatiendo sus niveles séricos.

Una interacción importante ocurre con la colestiramina, la que en el proceso de captación de sales biliares, modifica la absorción de la vitamina K y, por lo tanto, magnifica la acción de los anticoagulantes para uso bucal.

Un último ejemplo de este tipo de interacción es el que se presenta entre dos agentes antifímicos: el ácido paraaminosalicílico (PAS) y la rifampicina. El primero reduce la absorción intestinal del segundo,

* Académico numerario. Hospital A.B.C. México, D. F.

abatiendo sus niveles séricos en 50 por ciento respecto a la administración del antibiótico solo. En cambio, la combinación de isoniacida con rifampicina no afecta la absorción de esta última.¹

Interacción por competencia en el transporte plasmático. Los medicamentos, una vez absorbidos, son distribuidos por el torrente sanguíneo hacia los tejidos, circulando unidos a las seroproteínas, principalmente a la albúmina; en estas condiciones son farmacológicamente inertes. Si se administran dos o más medicamentos que compiten en su unión con la albúmina, uno de ellos puede desplazar al otro, aumentando éste su fracción libre o activa, y con lo que se intensifica su acción. La warfarina normalmente está unida a la albúmina en 98 por ciento; es decir, únicamente 2 por ciento de la dosis administrada es biológicamente activa. Si se administra otro medicamento que la desplace de su unión con la albúmina, reduciendo a ésta de 98 a 96 por ciento, como acontece con las sulfonamidas, la concentración farmacológicamente activa se duplica, con consecuencias que en ocasiones adquieren un carácter dramático.⁶

Interacción por alteración del metabolismo del medicamento. La intensidad y la duración de la acción de algunos medicamentos está relacionada con la rapidez con que son metabolizados en el hígado por las enzimas microsomales. La actividad de estas enzimas puede ser estimulada por mecanismos de inducción o disminuida por inhibición.⁷

Desde hace más de un decenio se emplean los barbitúricos a dosis bajas para acelerar la conjugación de la bilirrubina en sujetos con hiperbilirrubinemia indirecta. La griseofulvina y la rifampicina actúan por este mecanismo de inducción, aumentando el metabolismo de los anticoagulantes bucales, ocasionando una disminución en su efecto y disminuyendo el tiempo de protrombina (T.P.). Consecuentemente cuando un paciente recibe alguno de estos antimicrobianos y a la vez un anticoagulante, la dosis de este último necesariamente deberá ser alta para alcanzar el nivel terapéutico óptimo; si al discontinuar el antimicrobiano no se reduce la dosis del anticoagulante, puede ocurrir sangrado grave.

Es importante señalar que el tabaco y el alcohol, elementos de extenso consumo universal, actúan como inductores de ciertas enzimas.⁸ Los hipoglucemiantes y los anticoagulantes bucales exhiben una vida media mucho más corta en la sangre de alcohólicos que en la de abstemios, debido al efecto inductor del alcohol sobre las enzimas microsomales.

Algunos componentes del humo del cigarro, como hidrocarburos policíclicos (3,4-benzopireno), pueden inducir, en la rata, la síntesis de enzimas microsomales

Cuadro 1 Mecanismos de interacción de los medicamentos

1. Durante la absorción intestinal
2. En los sitios de unión de las proteínas
3. Por alteración del metabolismo
4. Por alteración de la excreción renal
5. En la neurona adrenérgica
6. Otros

capaces de hidroxilarlos y transformarlos en productos no carcinogénicos.⁹ Este mecanismo se ha demostrado también en otros tejidos, como el pulmón y la placenta, especialmente en esta última, en mujeres que consumen más de diez cigarrillos al día durante el embarazo.¹⁰ Se ha demostrado recientemente que la contaminación ambiental tiene también un papel importante en la inducción enzimática.¹¹

De la misma manera, la inhibición del metabolismo de un medicamento por otro es un efecto bien documentado, principalmente en animales de experimentación. Hay varios ejemplos de medicamentos que inhiben la degradación metabólica de otros, ocasionando un aumento tanto en la duración, como en la intensidad de su acción farmacológica.

De los antimicrobianos que producen inhibición enzimática, el cloranfenicol y el PAS constituyen un ejemplo, ya que inhiben el metabolismo de los cumarínicos, reforzando su acción anticoagulante. Además, tienen la misma acción los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y la morfina entre otros.¹

Interacción por modificación de la excreción renal. Los medicamentos no unidos a las proteínas son filtrados por el glomérulo y concentrados a su paso por el túbulo, al tiempo que el agua es reabsorbida. Se establece, por lo tanto, un gradiente de concentración, y si son liposolubles y capaces de traspasar el epitelio tubular, serán reabsorbidos pasivamente. Algunos medicamentos son secretados por el túbulo proximal en forma activa, como sucede con las sulfamidas, la penicilina, el probenecid, los diuréticos tiazídicos y el ácido salicílico. Así, el probenecid disminuye la excreción renal de penicilina por competencia con la secreción tubular de la misma.¹²

La administración de cumarínicos a pacientes que reciben clorpropamida origina acumulación de ésta en la sangre, duplicándose así su efecto hipoglucemiante.

Los cambios en el pH del líquido tubular renal ejercen influencia sobre la absorción o excreción de medicamentos. Aquellos que son bases débiles son excretados más rápidamente en orinas de bajo pH y más lentamente en un pH elevado. Inversamente, áci-

dos débiles como el ácido nalidixico, la nitrofurantoina, la estreptomina y algunas sulfamidas son excretadas más rápidamente a pH elevado, y más lentamente a pH bajo; de aquí que la orina ácida favorezca la ionización de los medicamentos alcalinos y viceversa, de manera que la reabsorción se ve reducida y la excreción renal aumentada.¹³

La interacción a nivel de la neurona adrenérgica está restringida a la acción de los antidepresores tricíclicos (imipramina, disipramina y otros), que bloquean la acción de los medicamentos simpaticomiméticos.

Interferencia sobre pruebas de laboratorio

Un modelo muy objetivo de este mecanismo de interferencia es la acción de diferentes antimicrobianos sobre los anticoagulantes del tipo de los cumarínicos (bishidroxicumarina, warfarina y derivados de la fenindiona)¹⁴ (cuadro 2).

a) Estos medicamentos circulan en el plasma unidos a la albúmina, de la cual son desplazados por medicamentos que establecen competencia, como son las sulfamidas; de esta manera quedan disponibles cantidades mayores de anticoagulante activo, ocasionando aumento en el T.P.

b) La griseofulvina y la rifampicina, por mecanismos de inducción microsomal, aumentan el metabolismo de los anticoagulantes reduciendo su acción y por lo tanto disminuyen el T.P.

c) Inversamente, el metabolismo de los cumarínicos es inhibido y por consiguiente su actividad es potenciada, por el PAS y el cloranfenicol, los que aumentan el T.P.

d) Los antibióticos de espectro amplio y algunos sulfamídicos administrados por vía bucal modifican la flora intestinal, suprimiendo a los microorganismos que intervienen en la síntesis de la vitamina K, lo que da como consecuencia un aumento en el T.P. e inversamente, el T.P. disminuye en pacientes que reciben mezclas polivitamínicas que contienen vitamina K o que ingieren dosis diarias de aceite de parafina, que facilita la absorción de dicha vitamina. Algunos otros

Cuadro 2 Interferencia de antimicrobianos con la actividad de anticoagulantes

1. Desplazan al anticoagulante de la proteína por competencia Ejemplo: sulfamidas	T.P. ↑
2. Inducen enzimas microsomales Ejemplo: griseofulvina, rifampicina	T.P. ↓
3. Inhiben su metabolismo Ejemplo: cloranfenicol, PAS	T.P. ↑
4. Modifican la flora intestinal Ejemplo: antibióticos de amplio espectro	T.P. ↑

Cuadro 3 Medicamentos que modifican el tiempo de protrombina en pacientes con anticoagulantes

Aumentado por	Disminuido por
Heparina	Vitamina K (polivitamínicos y dietas)
Salicilatos (1 g.)	Corticosteroides
Fenilbutazona	Barbitúricos
Sulfamidas (bucal)	Antihistamínicos
Antibióticos de amplio espectro	Diuréticos
Difenilhidantoína	Digital
D. tiroxina	Griseofulvina
Hormonas tiroideas	Anticonceptivos bucales
Esteroides anabólicos	Xantinas (caféina)
Metandienona	Hidrato de cloral
Quinina y quinidina	Aceite de parafina
Metil y propiltiouracilo	
H.A.C.T.	
Alcohol	
A. paraaminosalicílico	

medicamentos afectan la síntesis de protrombina, estimulando o deprimiendo la función hepática, y otros por mecanismos aún desconocidos. El cuadro 3 presenta una lista de los medicamentos que modifican el T.P.

Finalmente, un paciente ideal para ejemplificar la interferencia de los medicamentos sobre múltiples variables es el sometido a cirugía, quien en el postoperatorio inmediato suele recibir un promedio de cinco fármacos, entre los que destacan antimicrobianos, analgésicos y psicotrópicos, los que interfieren con numerosas pruebas de laboratorio. Baste decir que la eritromicina origina resultados falsos positivos en las reacciones para fosfatasa alcalina, bilirrubina, cefalina-colesterol, transaminasa glutámico-oxaloacética (T.G.O.) y timol. Los salicilatos dan lugar a resultados falsos negativos en las determinaciones de colesterol, glucosa, T.G.O. y transaminasa glutámico-pirúvica (T.G.P.). Las fenotiacinas suelen elevar espuriamente la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y la T.G.P., y son bien conocidas las acciones de la meperidina y la morfina sobre la amilasa y sobre la retención de la bromosulfaleína, elevando los resultados.

Muchos antimicrobianos, particularmente las tetraciclinas, interfieren con numerosas pruebas, tanto en la sangre como en la orina (cuadros 4 y 5).

Interferencia con pruebas inmunológicas

Los medicamentos pueden inducir el fenómeno de "reacción inmune". La anemia hemolítica autoinmune y la agranulocitosis constituyen un ejemplo. Pero tam-

bién pueden ocasionar interferencia con algunas pruebas inmunológicas, tanto de inmunidad humoral como celular. La metildopa y la cefalotina interfieren con la prueba de Coombs y pueden provocar errores en las pruebas cruzadas pretransfusionales.

El número de medicamentos implicados en la inducción del fenómeno L.E. es muy amplio; entre ellos destacan isoniacida, hidralazina y procainamida.¹⁵

Discusión

Es importante que tanto el clínico como el patólogo clínico establezcan una adecuada comunicación que les permita intercambiar información y estar en condiciones de explicar algunos resultados de laboratorio "extraños e inesperados", que pueden aparecer como incongruentes con la realidad clínica y que no son más que manifestaciones de los múltiples mecanismos que se han descrito.

A mayor abundamiento, hemos entrado en una nueva era de la práctica de la medicina, en la cual el médico se esfuerza por descubrir la enfermedad antes de que resulte clínicamente manifiesta, y es entonces cuando solicita al laboratorio una amplísima información, frecuentemente superflua y muy costosa. Se ha dicho que esta forma de actuar conduce a la "descerebración de la práctica de la medicina".

Cuadro 4 Interferencia de las tetraciclinas con pruebas en orina y sangre

Orina

- Albúmina
- Aminoácidos
- Bilirrubina
- Catecolaminas
- Glucosa
- Estrógenos

Sangre

- Fosfatasa alcalina
- Bilirrubina
- Bromosulfaleína
- Cefalín-colesterol
- Colesterol
- Glucosa
- Nitrógeno no proteico
- Fósforo
- Potasio
- T.G.O.
- T.G.P.
- Cuenta leucocitaria
- Tímol

Cuadro 5 Interferencia con pruebas en la orina

Prueba	La alteran
Aminoácidos	Sulfonamidas Tetraciclinas
Catecolaminas	Eritromicina Tetraciclinas
Creatinina	Nitrofuranos
Glucosa	Tetraciclinas A. nalidixico Nitrofuranos Penicilina Estreptomicina
Proteínas	Anfotericina B Bacitracina Gentamicina Griseofulvina
Hematuria	Anfotericina B Bacitracina Kanamicina Polimixina B Sulfonamidas

Resalta la responsabilidad del patólogo clínico y de su equipo de trabajo en la interpretación correcta de las pruebas que realizan. El empleo creciente de terapéutica medicamentosa múltiple ha dado lugar a numerosos problemas de interpretación, además de las variaciones normales y de la respuesta anormal del paciente.

La literatura sobre el tema es muy extensa y debe estar disponible en cada laboratorio para ser consultada tanto por el personal de éste como por los clínicos. Habrá que subrayar, con Gross y Seligson que: 1) Proporcionar un resultado erróneo es peor que no proporcionar ninguno. 2) Resultados "cercaños a los reales" no son mejores y confunden los límites entre el estado normal y el patológico.

REFERENCIAS

1. Griffin, J. P., y D'Arcy, P. F.: *A manual of adverse drug interactions*. Bristol, John Wright & Sons Ltd. 1975.
2. Grahame-Smith, D. G.: *Drug interactions*. Londres, The MacMillan Press Ltd. 1977.
3. Stockley, I.: *Drug interactions*. Londres, Pharmaceutical Press. 1973, p. 78.
4. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J. A. M. A.* 220:1238, 1972.
5. Binns, T. B.: *The absorption of drugs from the alimentary tract, lungs and skin*. *Brit. J. Hosp. Med.* 6:133, 1971.
6. Sellers, E. M.; Kockweser, J., y Lang, M. L.: *Potentialiation of warfarin-induced hypo-prothrombinemia by chloral hydrate*. *New Engl. J. Med.* 283:827, 1970.
7. Burns, J. J., y Conney, A. H.: *Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism of drugs*. *Proc. Roy. Soc. Med.* 58: 955, 1965.
8. Kater, R. M. H.: *Increased rate of clearance of drugs from the circulation of alcoholics*. *Amer. J. Med. Sci.* 258:35, 1969.

9. Conney, A. H.: *Substrate-induced synthesis and other properties of benzpyrene hydroxylase in rat liver*. J. Biol. Chem. 228:753, 1957.
10. Welch, R. M.: *Cigarette smoking: stimulatory effect on metabolism of 3, 4-benzpyrene by enzymes in human placenta*. Science 160:541, 1968.
11. Kerri-Szanto, M., y Pomeroy, J. R.: *Atmospheric pollution and pentazocine metabolism*. Lancet 1:947, 1971.
12. Moser, R. H.: *Drug interactions in clinical use*. Med. Opin. Rev. 6:74, 1970.
13. Beckett, A. H.: *Routine detection and identification which may be used to modify performance in sport*. J. Pharm. Pharmacol. 19:273, 1967.
14. D'Arej, P. F., y Griffin, J. P.: *Iatrogenic diseases*. En: *Drug interactions*. Londres, Oxford University Press, 1972, p. 9.
15. Lubram, M.: *The effects of drugs on laboratory values*. Med. Clin. N. Amer. 53:211, 1969.

IV Congreso de la Academia Nacional de Medicina

Ciudad de México

22 a 27 de enero
de 1979