

Revista

MEDICA HONDUREÑA

(2a. Epoca)

ORGANO DEL COLEGIO MEDICO DE HONDURAS
FUNDADA EN 1930

Sumario

EDITORIAL	Pág.
Dr. Ricardo Vilela-Vidal	2
Que conste	3
Los Servicios de Salud en la República Popular China	
Dr. Jorge Haddad Quiñónez	4
Seguridad y eficacia de las vacunas contra el Sarampión, la Rubeola y las paperas administradas en combinación	
Dres. Hilton Tróchez, Manuel Figueron y Joseph Jackson	13
¿Dónde está, hacia donde va nuestra conciencia médica en la Salud Pública?	
Dr. Rubén Villeda Bermúdez	23
Interacciones medicamentosas	
Dr. Pablo José Cámbar	30
SECCION DEL DIRECTOR: Medicina Histórica	60
Extractos de Revistas	64
Reglamentos Colegio Médico de Honduras 1973-1974	72
INDICE DE ANUNCIANTES	XXIV

Revista
MEDICA HONDURENA

(2* Época)
ÓRGANO DEL COLEGIO MEDICO DE HONDURAS
FUNDADA EN 1930

CONSEJO EDITORIAL

RICARDO VILLELA VIDAL
Director

RIGOBERTO ARRIAGA CHINCHILLA
Secretario

Redactores:

HENA CARDONA DE HERRERA
ARMANDO PAVÓN AGUILERA
CARLOS H. RIVERA MEDINA
JORGE TULIO GALEAS A.

Administración: "COLEGIO MEDICO
DE HONDURAS"

Oficina: "Colegio Médico de Honduras", Tegucigalpa, D. C. **Tel.** 22-5466
Apartado Postal N° 810

SE SOLICITA CANJE

Imprenta LÓPEZ Y CÍA.

EDITORIAL

DR. RICARDO VILLELA-VIDAL

Con la publicación de este número ha terminado la misión a nosotros encomendada, es decir, darle vida por un año al órgano oficial de publicidad del Colegio Médico de Honduras: La REVISTA MEDICA HONDURENA.

Seguros de haber cumplido con nuestro deber, dejamos en manos de los nombrados para sucedernos nuestra querida Revista. Y decimos nuestra porque ya forman parte de nuestra existencia el trabajo, el recuerdo y nuestra voluntad convertida en páginas escritas que llegaron —seguramente— como mensajeras del pensamiento médico hondureño hasta nuestros colegas paisanos, y más allá de las fronteras hondureñas.

Nuestro trabajo sólo fue posible siguiendo la ruta trazada por quienes, en años anteriores, dieron vida e importancia (con esfuerzo y sacrificio) a estas páginas de la REVISTA MEDICA HONDURENA.

Es indudable que en cada año por venir, con mejor estilo, con más trabajo y mayor buena voluntad, la Revista Médica Hondureña irá adquiriendo belleza y más prestigio. Es que nuevos valores médicos llegan año con año para surtir sus páginas con el producto de sus estudios e investigaciones en el campo interminable de las ciencias médicas.

Las páginas que llevan y traen los nuevos conocimientos médicos deben ser las primeras que se abran cada día ante los ojos de los médicos de aquí y de allá, porque no podemos avanzar sin estudiar lo nuevo, sin recordar lo histórico y sin esperar cada día la llegada de los adelantos científicos.

Si meditamos en lo que es la Revista Médica Hondurena cada día estaremos más orgullosos de ella al igual que lo estuvieron los médicos de Alejandría en 285 a 246 a. de J. C. en tiempos de Ptolomeo II cuando en su biblioteca con más de setecientos mil volúmenes, y en su Museion, se reunían los más ilustres sabios para leer MUNDO Y MEDICINA, una de las primeras revistas médicas en los tiempos en que Euclides creaba la geometría, Hiparco la trigonometría, Arquímedes desarrollaba la mecánica y Erastótenes ya había medido la tierra por vez primera. Desde entonces (o desde antes) todos esperaban (como hoy) la llegada de las experiencias, tradiciones y corrientes nuevas desde Palestina, desde Persia, desde Mesopotamia, desde las indias Védicas e, incluso, por la ruta de la seda o por vía marítima desde la lejana China.

Si aquellos hombres esperaban con entusiasmo, por meses y meses, la llegada de las nuevas noticias, nosotros tenemos el deber de estar agradecidos con los médicos que, por medio de las páginas de la Revista Médica Hondurena, en esta hora del jeet, de la radio y la televisión, se preocupan por estudiar, investigar y hacer llegar a nosotros el producto de sus trabajos científicos a la mayor brevedad, y pensando en elevar, cada vez más, el nombre de la medicina en Honduras.

QUE CONSTE:

En el N° 4, Vol. 41 de la Revista Médica Hondureña correspondiente a los meses de octubre, noviembre y diciembre de 1973, página 274, en el artículo intitulado "Efectos del Polivinil-Pirolidina-Iodo como solución microbícida en la preparación de la histerectomía vaginal", no apareció el nombre de su autor, siendo él: El Doctor Carlos A. Medina, Médico Ginecólogo y Obstetra, actual Director del Hospital Materno Infantil de Tegucigalpa, Honduras, C. A.

En dicha omisión de nombre participaron involuntariamente el autor y el Director de la Revista.

Los Servicios de Salud en la República Popular China

Dr. Jorge Haddad Quiñónez.

A partir de 1972 el mundo occidental ha conocido ds una enorme cantidad de información acerca de lo que ocurre en la República Popular China en los diversos aspectos de su vida; esa información estuvo vedada a nosotros durante muchos años por razones de todos conocidas. Uno d3 los campos donde más tenemos que aprender es el de la salud; las peculiaridades del sistema puesto en práctica por los dirigentes chinos para elevar el nivel' de salud de su pueblo son más que interesantes. En el presente trabajo tratamos de recopilar la información más importante de una extensa bibliografía a la que hemos tenido acceso, y la obtenida escuchando conferencias sobre el tema y mediante una conversación privada con una Delegación de Médicos de la República Popular China que visitó los Estados Unidos en octubre de 1972. Juzgamos que es importante que los médicos d2 Honduras conozcan este material donde se presentan un sistema de atención de salud totalmente diferente al que conocemos, y por eso presentamos ahora este trabajo, advirtiendo que a los colegas interesados en ampliar los conceptos aquí resumidos suscintamente, facilitaremos gustosos los escritos de los que hemos tomado la información.

I. INFORMACIÓN BÁSICA.

China comprende un área de 3.746.453 millas cuadradas. Está dividida en 22 provincias y cinco regiones autónomas; hay tres ciudades independientes de la organización en Provincias: Shanghai, Peking y Tientsin.

Tabla Comparativa de Población (1971)

China	830 millones de habitantes
India	524 millones de habitantes
URSS	238 millones de habitantes
EE. UU,	208 millones de habitantes

En cuanto a densidad de poblado, China ocupa el sexto lugar, después de Japón, Alemania, Inglaterra, India y Pakistán, y seguida por Indonesia y Estados Unidos.

Distribución de la población (1971)

	Urbana	Rural
China	20%	80%
URSS	52%	48%
EE. UU.	73%	27%

LOS SERVICIOS DE SALUD

En los dos cuadros anteriores se observa que una población de más de 800 millones de personas vive en un área que es bastante similar a la de los Estados Unidos, país en el cual vive poco más de 200 millones. Es fácil adivinar las implicaciones que para la medicina y la salud pública tiene semejante masa humana a la que hay que prestar atención en salud.

La República Popular China fue fundada por Mao Tse Tung y su Partido Comunista en 1949. Entre otras cosas la población china era azotada en ese entonces por enfermedades como cólera, plaga, enfermedades venéreas y mal nutrición.

La nueva República enfrentó con rapidez y prioridad el problema sanitario, y en 1950 el Primer Congreso Nacional de Salud definió el marco de actividades en este campo con las siguientes características:

- 1.—La práctica de la Medicina estará al servicio de los obreros, los soldados y los campesinos.
- 2.—Los servicios de salud son gratuitos.
- 3.—Se utilizarán conjuntamente conceptos de la Medicina tradicional china y los avances de la Medicina moderna Occidental.
- 4.—La labor preventiva tendrá primacía.
- 5.—Los trabajos sanitarios se combinarán con el movimiento político de las masas.

A raíz de la revolución cultural de 1965 se crearon Comités revolucionarios en todas las Instituciones Médicas del país y el cuidado médico se oficializó en las fábricas e industrias.

Un estudioso de la Historia China afirma que en el campo médico se probó en China que todo régimen revolucionario, por radical que sea en sus planes y deseos de cambio social, necesita conservar algunas de las tradiciones y costumbres heredadas del pasado al construir para el futuro. En Medicina, los chinos se encontraron en 1949 con un enorme legado de tradiciones médicas; en esa época la cantidad de médicos y otros recursos humanos era totalmente inadecuada para atender a toda la población, y cosa igual puede decirse de las facilidades físicas y materiales; en 1955 el gobierno de Peking tenía registrados poco más de 486.000 médicos del estilo tradicional, y aproximadamente 20.000 que habían sido entrenados, antes de la revolución, en centros más avanzados de Europa, Japón y Estados Unidos (1).

Después de 1949 y ante el enorme problema de salud pública en todo el país, el nuevo gobierno organizó a los practicantes "tradicionales" como auxiliares de los médicos "tipo occidental", lo cual entre otras cosas significó que la atención médica en gran parte consistía en medicina de tipo tradicional. Esta forma de organización de los dos tipos de medicina bajo la dirección del Ministerio de Salud fue orientado a controlar y mejorar a los numerosos practicantes tradicionales, a los cuales se les proporcionó simultáneamente una educación médica básica moderna, mientras se entrenaba a un número suficiente de médicos en los aspectos modernos para sustituir a los tradicionales lo más pronto posible. En otras palabras, la medicina tradicional se adoptó como medida transitoria, mientras pudiera ser sustituida por algo mejor.

Y esa tendencia continuó durante varios años, y en mitad de la década del 60 la medicina tradicional continuaba jugando un papel importante, aunque auxiliar, en la organización médica de China. Pero entonces sobrevino la Revolución Cultural, que afectó la política sanitaria del país así como otros aspectos de la vida china. Se estableció a partir de entonces una rotación del personal

médico y paramédico de los hospitales urbanos y escuelas de medicina hacia el campo, y viceversa. Apareció en ese entonces el "doctor descalzo", al que haremos mención más adelante. El nombre describe pintorescamente a este tipo de personaje médico, que fue entrenado para trabajar en el campo valiéndose de los recursos existentes a nivel de aldeas y villorrios ("Descalzo" significaba la falta de recursos propios de los hospitales urbanos); que hasta entonces que pudo llevarse los beneficios de la medicina socializada a las partes más remotas del país; los grupos médicos son financiados y organizados por las comunas y las brigadas de producción, mediante el pago de cuotas fijas y pequeñas por parte de los trabajadores y campesinos, para lograr atención médica siempre que se la necesite.

En el Norte de China se llamó a estos sanitaristas los "doctores campesinos", denominación que también ilustra la extracción rural de estos personajes; su entrenamiento y funciones ulteriores son exactamente las mismas que las del llamado "doctor descalzo" (4).

Con estos cambios, la medicina tradicional volvió a ocupar sitio preeminente en la estructura médica del país, y dejó de ser considerada de carácter auxiliar (1). Los currícula de estudios médicos todos incluyen la acupuntura y otros tratamientos ancestrales adecuadamente combinados con los cursos que enseñan las más modernas técnicas de diagnóstico y tratamiento médicos.

II. LA ORGANIZACIÓN.

Las labores de Salud Pública se desarrollan en China en toda la enorme extensión de su territorio y benefician a toda la población; ello ha sido posible, entre otros factores, por la aplicación de regulaciones y leyes que en sí comprenden toda la filosofía de la práctica médica y sanitaria. Un ejemplo de ello es el siguiente artículo, el 93 de la Constitución de la República Popular China, aprobado en septiembre de 1954:

"El pueblo trabajador de la República Popular China tiene derecho a asistencia médica en la edad avanzada, y en casos de enfermedad e incapacidad. Para ello, el Estado proveerá seguridad social, asistencia social y servicios de salud pública, los cuales se expandirán constantemente." (3).

Además del énfasis en la prevención que hemos mencionado antes, otra característica de la función sanitaria del estado es la prioridad que se da a la expansión de los servicios a las grandes masas de población, sobre todo a los pobres, los aislados geográficamente, las mujeres y los niños. La provisión de servicios de salud a las áreas rurales ha alcanzado un nivel grande de expansión, aunque los sanitaristas chinos admiten que falta aún mucho para lograr la meta propuesta.

Una de las principales razones para la enorme expansión de los servicios rurales es el esfuerzo de los dirigentes para coordinar los servicios de salud con los programas de desarrollo económico. Los comunistas chinos reconocieron hace tiempo la necesidad de proteger su mejor recurso: el humano (6). En otras palabras, la política de salud es parte integrante de la planificación general de desarrollo del país, y en ninguna forma es un capítulo separado del resto.

Para asegurar ese servicio a la población rural, el Primer Congreso Nacional de Salud ordenó el establecimiento de cuatro tipos de unidades:

- a. Las estaciones de prevención de epidemias, con responsabilidad en la detección e inoculación contra todo tipo de enfermedades transmisibles.
- b. Las clínicas afiliadas, en áreas donde no existe otro tipo de instituciones sanitarias a cargo de programas de salud.
- c. Las Sociedades Crecientes Rojas, con responsabilidad en la inspección ambiental, en Educación para la Salud y en primeros auxilios en casos de desastres naturales.
- d. Las Clínicas a tiempo libre, localizadas en fábricas, minas, etc., para atender a los trabajadores en horas fuera del trabajo, para casos rutinarios.

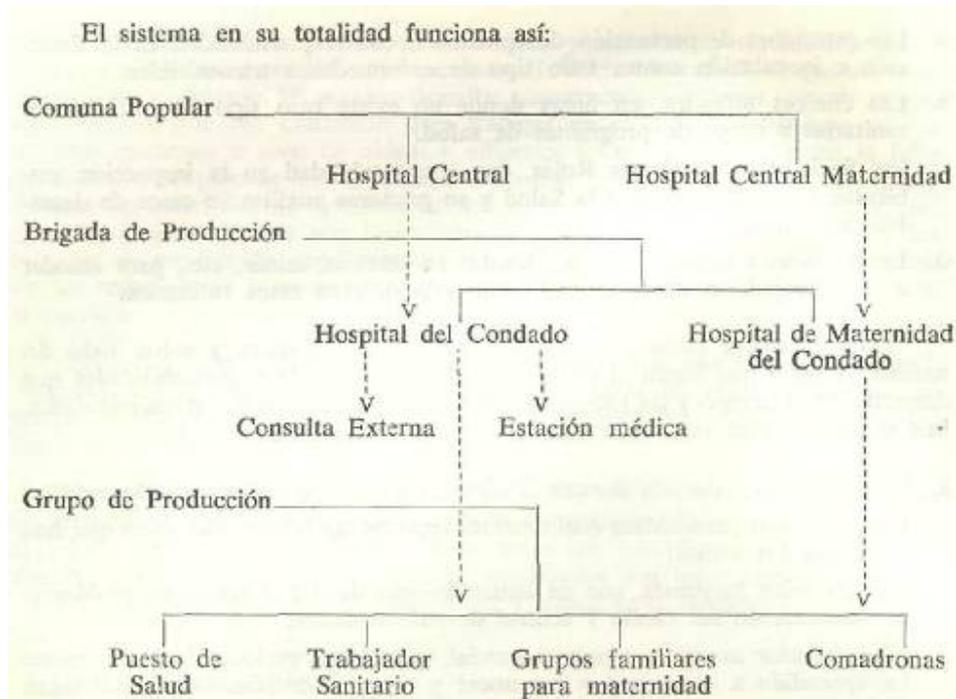
Estas unidades están a cargo de profesionales médicos y sobre todo del auxiliar médico, que libera al profesional de una serie de responsabilidades que desperdician el tiempo y las habilidades de un médico entrenado en universidades. Los auxiliares a su vez, están divididos en cuatro grupos:

- a. El especialista, educado durante 2 años en un campo de la atención médica;
- b. El profesional paramédico (enfermeras, técnicos de laboratorio, etc.) que han estudiado 2 o 3 años;
- c. El trabajador higienista, con un entrenamiento de 3 a 6 meses en problemas de saneamiento del medio y control de enfermedades;
- d. El trabajador sanitario a tiempo parcial, que en un período de 1 a 3 meses ha aprendido a vacunar y a reconocer y reportar enfermedades endémicas.

Sin embargo, y a pesar de la distribución adecuada que se ha hecho de estos equipos humanos, el control y la abolición de enfermedades contagiosas ha necesitado de la colaboración de la población entera. Las "Campañas Patrióticas de Salud" se iniciaron en 1952 y mediante ellas se requiere a la población a mejorar el saneamiento del agua en sus comunidades, y a erradicar las "pestes": ratas, moscas, mosquitos y pulgas, vectores de las enfermedades infecciosas más comunes en China (6).

Dentro de la comunidad, la familia constituye el núcleo central en la? campañas de masas; eso se ha observado en relación con el desempeño de funciones económicas, políticas, educativas, y también de salud; específicamente, las actividades para cuidar al anciano y al enfermo son función importante de la familia. Existe una adecuada coordinación entre estos núcleos y las comunas populares, cuyos servicios médicos toman a su cargo los casos en que ya no se puede esperar que sean solucionados por los cuidados básicos familiares (7).

Por otra parte, el sistema de atención médica rural fue reforzado con la organización de centros de salud y hospitales estatales en cada "hsien" (condado). Estos hospitales están generalmente divididos en los departamentos de Medicina Interna, Cirugía, Obstetricia, Pediatría, Medicina tradicional china, Radiología y Laboratorio. Además de los servicios médicos, estas unidades organizan campañas patrióticas de salud, envían grupos multidisciplinarios a áreas remotas y entrenan personal. En 1957, casi todos los 2000 condados de China tenía por lo menos un hospital (5). En áreas donde no hay hospital, hay clínicas, sub-clínicas, estaciones sanitarias y centros locales de salud. En 1962 había más de 210.000 de estas pequeñas unidades en el país. Y las estaciones sanitarias en las cooperativas agrícolas eran más de 10.000 (6).



A partir de la Revolución Cultural, la expansión y difusión de grupos móviles se intensificó en el área rural, y lo mismo ha sucedido con la implementación del sistema médico cooperativo dentro de las comunas. Los médicos jóvenes, recién graduados, pasan una larga temporada en estas unidades, donde no sólo practican medicina sino que educan al pueblo y enseñan a los estudiantes.

El financiamiento de estos programas está a cargo de la propia comuna, cuyos miembros aportan un "yuan" por mes (aproximadamente un lempira, según la tasa de cambio de 1970), y las comunas o las brigadas de producción como tales, aportan 2.000 yuan por año.

Sólo mediante estas peculiaridades ha sido posible llevar la atención médica a semejante masa humana rural.

III. ALGUNOS DE LOS PROBLEMAS DE SALUD

1.—El problema nutricional ha sido atendido por los médicos en China desde tiempos inmemoriales. En la época actual, el asunto se aborda en 5 áreas principales:

- a) La nutrición perinatal y sus implicaciones en mujeres embarazadas;
- b) Relaciones de la nutrición con el bocio endémico, que ha sido prevalente en el país siempre;
- c) Implicaciones de la dieta en las enfermedades neoplásicas;
- d) Mejoramiento del estado general de nutrición de los campesinos, obreros y soldados;
- e) Educación nutricional para la población (13).

LOS SERVICIOS DE SALUD

Sin embargo, los problemas de escasez de alimentos han casi desaparecido, debido en parte al mejoramiento de la tecnología industrial y agrícola, al mejoramiento de los medios de transporte y al planeamiento a nivel nacional. La malnutrición severa ha desaparecido y un buen resultado en el estado general de la población se observa como consecuencia de la buena alimentación que se provee a toda mujer embarazada, lo cual evidentemente produce un buen desarrollo mental y físico de los niños que de ellas nacen (15).

2.—En la década del 50 se pusieron en práctica campañas masivas para la erradicación de las cinco enfermedades parasitarias más graves y prevalentes: Esquistosomiasis, filariasis, malaria, Kala-azar y angilostomiasis, como parte de un programa de salud y desarrollo agrícola (14).

El cólera y la viruela han sido prácticamente erradicados; en la década del 60 se produjo una notable disminución en la incidencia de poliomielitis como resultado de una campaña nacional de vacunación con la vacuna Sabin que es producida en el país, y mediante un efectivo programa de educación sanitaria se ha reducido casi a 0 la incidencia de enfermedades venéreas (14,15).

La lepra, el tracoma, la encefalitis japonesa, la esquistosomiasis, la malaria, la **filiariasis**, la paragomiasis y la unciniariasis, grandes azotes del pueblo chino antes de 1949, han seguido igual curva descendente, habiendo sido combatidas fundamentalmente por campañas nacionales de educación sanitaria llevadas a cabo por los auxiliares, los "doctores descalzos", las comunas, las brigadas de producción y los estudiantes (11).

3.—La investigación científica en cáncer, así como la prevención del mismo, han ocupado bastante atención de los grupos médicos del país. Existen varias organizaciones e instituciones que trabajan estrechamente coordinadas en la campaña anticancerosa, entre otras el Instituto de Biología experimental, el Instituto de Farmacología, el de Medicina Experimental, el de Epidemiología, el Comité Nacional para la Investigación del Cáncer y el Instituto de Tumores. De toda esta red de instituciones parten las directrices de la campaña hacia las secciones de Patología de los hospitales regionales y hacia las brigadas móviles y médicos de las comunas populares (16).

4.—En el campo de las enfermedades mentales, los chinos han utilizado bastante a médicos entrenados en países occidentales y han puesto en práctica las corrientes occidentales de la Psiquiatría por sobre la Medicina china tradicional (11-15). Adicionalmente, en el manejo del problema de enfermedad mental, los sanitaristas chinos usan también la ayuda colectiva (con la participación de miembros del Ejército de Liberación del Pueblo), la propia participación del enfermo (en algunos casos los pacientes son estimulados a investigar la causa de su propia enfermedad y a comprender el por qué del tratamiento); la terapia con drogas; la acupuntura (en el tratamiento de la esquizofrenia, las agujas de acupuntura son colocadas en las regiones temporales o atrás de la oreja por tres a cinco minutos cada vez, una o dos veces al día, durante 40 a 45 días) (2); las conversaciones privadas del paciente con su psiquiatra; trabajos de labor social, a cargo de miembros de la comuna debidamente seleccionados y entrenados; el estímulo para participar en la labor productiva (en cierto modo, similar a la terapia ocupacional de los países occidentales) y finalmente, el uso de escritos cuidadosamente seleccionados de toda la obra literaria de Mao ("Servir al pueblo", "De dónde vienen las ideas correctas?", "Las contradicciones", son parte invariable del arsenal de lectura existente en las consultas para enfermos mentales en todo el país) (11).

IV.—EL ENTRENAMIENTO DEL PERSONAL MEDICO.

Poco después de la Liberación (1949) se inició el esfuerzo gigantesco de dotar de servicios médicos a las grandes zonas de población rural. Antes de esa fecha la tasa de médicos era de uno por cuarenta y cinco mil habitantes en China (no discriminamos aquí las áreas rurales de las urbanas). Al final de 1966 se estimaba en 150.000 el número de médicos en China lo que significa una tasa de 1.x5.000 habitantes (8). Este increíble aumento del número de médicos fue logrado merced a una reestructuración de las escuelas de Medicina, lo que se efectuó utilizando modelos suministrados por consejeros soviéticos; el cambio más ostensible fue la creación de escuelas de medicina independientes de las universidades, y divididas en "Facultades" de Terapéutica, Salud Pública, Farmacia y Estomatología; todo el personal de salud, pues, estuvo siendo formado por una sola institución; el curso médico es de cinco o seis años (solamente el Colegio Médico Superior de China tiene un curso de ocho años, pero este entrena exclusivamente a los docentes e investigadores que después trabajarán en las escuelas médicas).

Otra fuente de recursos humanos fue la creación de Escuelas Médicas Intermedias, de las cuales habían 170 en 1957, 200 en 1964 y 230 en 1965 (8), las cuales gradúan a personal médico auxiliar, enfermeras, comadronas y técnicos de Laboratorio y de Radiología, en cursos de tres años aproximadamente. He aquí la situación en 1965:

	Número	N.* X100,000 hab.
Doctores tipo Occidental	150.000	21
Doctores tipo tradicional	500.000	70
Dentistas	30.000	4
Farmacólogos	20.000	3
Asistentes Médicos	170.000	23
Enfermeras	185.000	26
Comadronas	40.000	6
Farmacéuticos	100.000	14

Después de la Revolución cultural todas las instituciones educativas estuvieron y continúan estando dirigidas por Comités Revolucionarios, que incluyen representantes del Ejército de Liberación, de los Trabajadores y de los Profesores. A partir de entonces hubo grandes cambios en la forma de selección de los estudiantes para ingreso a la Escuela de Medicina y en la escogencia de lo que se debía enseñar y cómo debía ser enseñado. La selección de los estudiantes se hace más en base a su "sentido político" y a su "actitud hacia el pueblo" que en base a su capacidad o brillo intelectual; y esta selección la hacen los trabajadores compañeros del candidato, después de que éste ha pasado dos años trabajando con ellos en fábricas o en el campo.

De 1949 a 1965 el curriculum ha sido reducido a cinco años, con uno de internado, y se sigue reduciendo actualmente hasta que se llegue a la meta de tres años para formar un médico. En la Escuela Médica de Cantón, por ejemplo, el curriculum comienza con un curso combinado de tres meses en Anatomía, Histología, Bioquímica y Fisiología; ésto es seguido por otros tres meses de trabajo en el campo con tres maestros para treinta alumnos; luego, seis meses de Farmacología, Parasitología, Patología y laboratorios combinados; para el segundo año los estudiantes tienen cuatro meses de Medicina y Psiquiatría,

cuatro meses de Cirugía y especialidades quirúrgicas, y otros 4 meses en el campo, para aplicar bajo supervisión lo que han aprendido. También hay cursos adicionales en Medicina China tradicional y en el pensamiento de Mao.

La explicación sobre el interesante experimento de reducir lo que antes tomaba seis años a tres, consiste en la eliminación de lo redundante y lo irrelevante, por la combinación adecuada de lo teórico con lo práctico y por la aplicación del triple principio pedagógico: Maestros enseñan a estudiantes-Estudiantes enseñan a maestros-Estudiantes enseñan a estudiantes (8, 11).

No hay calificaciones ni grados finales; hay exámenes que tienen el propósito de mostrar al estudiante en qué debe esforzarse más, y demostrar al profesor lo que no ha enseñado adecuadamente, concepto que nos parece de enorme importancia. No hay pago de matrícula, el Estado sufre los libros y todo el material de enseñanza, y los estudiantes reciben una pequeña cantidad de dinero para su alimentación y vestuario.

El "Doctor descalzo" recibe un entrenamiento formal de tres meses en el Hospital, seguido de un período más prolongado, aunque variable de una a otra región (según las necesidades que deberá llenar posteriormente) de experiencia supervisada en el terreno. Para ilustración, el manual del "Doctor descalzo" incluye capítulos tales como "el cuerpo humano", "higiene", "algunos puntos sobre diagnóstico", "algunos puntos sobre tratamiento", "control de natalidad", "enfermedades comunes" y "hierbas y medicinas tradicionales" (12).

El maletín de un "Doctor descalzo" incluye agujas de acupuntura, esparadrapo, vendas, gasas, instrumentos de cirugía menor, jeringas y agujas hipodérmicas, termómetro y esfigmomanómetro.

Con los cambios producidos desde 1949, y sobre todo desde 1965 hasta la fecha, los dirigentes chinos creen haber alcanzado un nivel alto en lo que para ellos es más importante: la atención médica adecuada a toda la población; evidentemente les preocupa menos el estar a la vanguardia en los adelantos médicos, en lo que el criterio occidental entiende por excelencia científica y en la investigación científica pura. El principio que guía toda esta actividad está condensado en un lema que se lee en toda China, incluyendo las escuelas de medicina y los hospitales: "Wei-renmin fuwu" que quiere decir: "Servir al pueblo" (10).

RESUMEN

Se presenta el resultado de una investigación bibliográfica y de información actualizada sobre la organización de los servicios de salud en la República Popular China; se hace un relato de la evolución histórica acaecida desde antes de la liberación en 1949, hasta los años que siguieron a la Revolución Cultural de 1965. Se detalla la estructura organizativa y la distribución de los recursos humanos con que ha sido posible desarrollar esta empresa. Se ilustran varios problemas de salud en el país, haciendo resaltar las particularidades más interesantes de las campañas sanitarias y finalmente se exponen los aspectos más importantes del proceso de formación y entrenamiento de los profesionales y técnicos de salud que tienen a su cargo los mencionados servicios sanitarios.

SUMMARY

In this paper, the outcome of a bibliographic review and recent information about the organization of Health care in People's Republic of China is made. We summarize its historical development from the years before liberation in 1949 until recent years after the Cultural Revolution in 1965. The organization and the health manpower is mentioned; and several examples of health problems are exposed, as well as the measures to deal with them; finally, we state the crucial aspects about the training and education of the manpower that has been utilized.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—CROIZIER, R.: Traditional Medicine as a Basis for Chinese Medical Practices. *Med. and Public Health in PRCh.*, pág. 3, 1973.
- 2.—CHEN, J. Y.: Acupuncture. *J. Fogarty International Center*, Pág. 33, 1973.
- 3.—HSIA, T. T.: Laws in Public Health. *Med. and Public Health in PRCh.*, Pág. 113, 1973.
- 4.—HORN, J. S.: Building a Rural Health Services in China. *Int. Jour. of Health Sciences*, Vol. 2, No. 3, 1972.
- 5.—HORN, J. S.: Hospitals in China. *Away with all Pests: an English Surgeon in China*. Chap. VI. *Monthly Review Press*, 1969.
- 6.—Rifkin, S.: Health care for Rural Áreas. *Med. and Public Health in PRCh.*, Pág. 141, 1973.
- 7.—SALAFF, J.: Role of the family in Health Care. *Med. and Public Health in PRCh.*, Pág. 23, 1973.
- 8.—SIDEL, V.: Medical Personnel and their training. *Med. and Public Health in PRCh.*, Pág. 153, 1973.
- 9.—SIDEL, V.: Cuidado Básico en la República Popular China. Conferencia de la Fundación Milbank, México, D. F., 1972.
- 10.—SIDEL, V.: Medical Education in the People's Republic of China. *The New Physician*, mayo 1972.
- 11.—SIDEL, V.: Práctica de la Medicina en China. Conferencia en la Escuela de Salud Pública de la Univ. de Harvard, Boston, EE. UU. Nov. 11, 1972.
- 12.—SIDEL, V.: The Barefoot Doctors of the People's Republic of China. *N. Engl. Jour. of Medicine*, 286: 24, J. 1292, 1972.
- 13.—YEH, S. D.: Nutrition. *Med. and Public Health in PRCh.*, Pág. 215, 1973.
- 14.—YEN-HUANG, K.: Infectious and Parasitic Diseases in China. *Med. and Public Health in PRCh.*, Págs. 241, 1973.
- 15.—YEN-CHENG, A.: Conversación privada, noviembre de 1972..
- 16.—YING, H.: Sancer Research Organization in China. Seminario. Escuela de Salud Pública de la Univ. de Harvard, Boston, EE. UU. Nov. 3, 1972.

Seguridad y Eficacia de las Vacunas contra El Sarampión, La Rubéola y Las Paperas Administradas en Combinación

Dr. Hilton Tróchez, Dr. Manuel Figueroa y Dr. Joseph Iackson

Departamento de Planificación en Salud, Ministerio de Salud Pública.

Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Departamento de Investigación Clínica y Biológica,
The Dow Chemical Co. Zionsville, Indiana, U.S.A.

INTRODUCCIÓN

En años recientes se han desarrollado vacunas a partir de cepas atenuadas del virus del sarampión, la rubéola y las paperas. La eficacia y seguridad de dichas vacunas se ha demostrado en varios estudios (1,2,3). La administración de estas vacunas en combinación reduciría el costo, el número de visitas al médico y las molestias para el paciente.

El presente estudio se hizo para evaluar la seguridad y eficacia de varias combinaciones de vacunas vivas y se llevó a cabo en el Valle de Comayagua, usando las cepas Schwarz del sarampión, la cepa Jeryl Lynn de las paperas y la cepa Cendehill de la rubéola. Estas vacunas se obtuvieron en distintas combinaciones de los Laboratorios de Investigación y Desarrollo de la Salud Humana de la Compañía Dow Chemical (Zionsville, Indiana, U.S.A.)

MATERIALES Y MÉTODOS

Vacunas

Se usaron las siguientes vacunas: la cepa Schwarz viva atenuada del virus del sarampión cultivada en embrión de pollo (Lote SA5579), la cepa Jeryl Lynn del virus vivo y atenuado de las paperas cultivada en tejido de embrión de pollo (Lote JLSS 001), la cepa Cendehill viva atenuada del virus de la rubéola cultivada en células de riñón de conejo (Lote OFO9R). El virus del sarampión se cultivó en los Laboratorios de Producción de Biológicas de la Compañía Dow Chemical en Zionsville, Indiana.

La vacuna contra las paperas se fabricó también en los mismos laboratorios. El virus de la rubéola se obtuvo de la Compañía Recherche et Industrie Therapeutiques SA, Genval, Bélgica, una subsidiaria de los Laboratorios Smith, Kline & French. El placebo que se usó en este estudio fue el medio de cultivo 199 con sus preservativos.

De las vacunas mencionadas se hicieron mezclas bivalentes y trivalentes en viales de una sola dosis, que luego fueron selladas y congeladas a -70°C en

Los laboratorios de producción de Biología de la Compañía Dow Chemical. Se omitió la liofilización para evitar cambios en el título de los virus que podrían alterar los experimentos. Después de las pruebas de esterilidad y seguridad las vacunas se trasladaron en hielo seco a Honduras en donde se mantuvieron a -55°C. Con hielo seco adicional hasta el día de su aplicación. Las vacunas se llevaron al campo de trabajo empacadas en hielo seco y se usaron el mismo día de su envío.

Serología

Los anticuerpos contra el sarampión y la rubéola se determinaron por el método de inhibición de hemaglutinación, usando las técnicas standard ya descritas (4-5). Los anticuerpos contra el virus de las paperas se determinó por la microtécnica de neutralización utilizando células Vero en cultivo (6). Los niños se consideraron susceptibles a cada enfermedad si el título de anticuerpos no era detectable en el suero tomando antes de la inoculación (1:4 para el sarampión 1:8 para la rubéola y sin diluir para las paperas). Se consideró que había seroconversión después de la inoculación cuando se desarrollaban anticuerpos detectables en un niño previamente susceptible.

Población estudiada

Los niños admitidos para este estudio se tomaron de 7 poblaciones del Valle de Comayagua: Ajuterique, Lamaní, Lejamaní, Villa de San Antonio, Flores, Cañe y El Rosario. Hay camino de tierra para llegar a estas poblaciones desde la carretera que conduce a Comayagua, pero en época de lluvia no se puede entrar a algunas de ellas. La mayoría de los niños estaban comprendidos en las edades de 1 a 4 años pero se incluyeron unos pocos niños de mayor edad por insistencia de los padres. Siempre se pidió el consentimiento de los padres para la participación de los niños en el estudio. Un total de 588 niños se apuntaron, tomándoles la primera muestra de sangre al momento de la inoculación con la vacuna. Las muestras se trasladaron el mismo día rodeadas de hielo al Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas en donde se separaron los sueros y se guardaron congeladas a -20°C en viales antes de su examen.

Diseño del estudio

Los niños incluidos en el estudio se dividieron aproximadamente en partes iguales para la administración de los siguientes grupos de vacunas:

Lote N ^o	Vacuna		Composición de la Vacuna*		
	Tipo		Sarampión	Rubeola	Paperas
010	(Placebo)		—	—	—
11A	Monovalente		3.1	—	—
11B	Monovalente		—	3.5	—
11C	Monovalente		—	—	3.6
21A	Bivalente		3.1	3.3	
21E	Bivalente		3.2	3.8	
21C	Bivalente		3.9	3.5	
21G	Bivalente		3.9	3.8	
31A	Trivalente		2.9	3.1	3.5
31E	Trivalente		3.0	3.9	4.3
31C	Trivalente		4.2	3.1	3.7
31G	Trivalente		4.0	3.7	3.7
31I	Trivalente		3.1	3.1	4.4
31M	Trivalente		3.1	3.6	4.4
31K	Trivalente		4.1	3.0	4.4
31O	Trivalente		4.6	3.8	4.8

* La cantidad de cada componente se expresa como el \log^{10} del número de unidades infecciosas (TCID₅₀) por dosis. Los valores en la tabla son el promedio de titulación de varios viales en cada lote.

Las vacunas y el placebo se rotularon y empacaron en un sistema doble ciego y de acuerdo con una distribución hecha al azar. Los niños se sangraron e inyectaron sin saber el contenido del vial que se estaba inyectando. Para determinar el efecto del envío y almacenamiento de las vacunas sobre el título del virus de las mismas, se enviaron al campo de trabajo unos pocos viales adicionales junto con los viales usados en el estudio. Después de vacunados los niños, los viales adicionales se remitieron a los Laboratorios Dow para determinar el título del virus.

Observaciones clínicas

Se hicieron visitas a los hogares para observar posibles reacciones a las vacunas. Dichas visitas las hicieron enfermeras o estudiantes de medicina en días alternos desde el 7° hasta el 16° después de la vacunación. Comenzando en el día 21 los niños se observaron a intervalos de una semana hasta el final de la 8ª semana, que fue cuando se obtuvo la segunda muestra de sangre.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La distribución de niños susceptibles y no susceptibles dentro de los diferentes lotes de vacuna y la eficiencia de las visitas clínicas se muestra en la Tabla 1. La mayoría de los niños tuvieron 10 visitas médicas. El porcentaje de niños que no se pudieron encontrar durante las visitas médicas fue de 7.8% y los que no se pudieron sangrar por segunda vez después de las 8 semanas fue de 21.6%.

En la Tabla 2 se muestra el patrón de elevación de temperatura rectal en los diferentes grupos de vacunados. En dicha tabla se puede ver que las vacunas monovalentes (Lotes 11 A, 11B y 11C) muestran un ligero exceso en la frecuencia de elevación de temperatura comparado ya sea con el placebo (Lote 010) o con los niños inmunes en cada grupo de vacunas. Algunos lotes de vacuna combinada muestran frecuencias de elevación de temperaturas aproximadamente equivalentes a las vacunas monovalentes usadas como control, sin embargo los otros lotes de vacuna combinada muestran frecuencias más bajas de elevación de temperatura. Si se consideran las vacunas bivalentes como un grupo, su efecto pirogénico parece menor que los controles monovalentes. Lo mismo se puede decir de los lotes trivalentes. Estos datos indican claramente que no hay aumento del efecto febril cuando las vacunas se dan juntas.

La frecuencia de otros síntomas además de la fiebre se muestra en la Tabla 3. La erupción se reportó raramente en la población bajo estudio, fue tan frecuente en el placebo como en cualquiera de los otros grupos vacunados. Los síntomas más frecuentes eran rinitis, faringitis, linfadenopatía y conjuntivitis. Dichos síntomas se presentaron igualmente en el grupo placebo. La distribución de estos signos entre los niños susceptibles y no susceptibles dentro de los diferentes lotes de vacunas indica que no hay aumento de reactividad cuando las vacunas se dieron en combinación. De todas las comparaciones posibles que se pueden hacer entre los efectos clínicos de los lotes de vacuna (Tabla 3) solamente una vacuna triple muestra una frecuencia más elevada que los controles monovalentes. Se trata de la frecuencia de linfadenopatía en el Lote N^o 31E (84.6%) comparado con el Lote N^o HA (46.4%). Esta comparación aunque es significativa estadísticamente ($\chi^2=3.88$, $p < 0.05$) no indica aumento de reactividad por dos razones: primero, la frecuencia de linfadenopatía en el grupo placebo es de 59.4% y ésto no difiere significativamente de la frecuencia en el Lote N^o 31E. Segundo, los niños susceptibles que recibieron la vacuna triple en el Lote 31E registraron una frecuencia de linfadenopatía de solamente un 30.8%. Esto difiere significativamente ($\chi^2=5.67$ $p < 0.025$) del encontrado en el Lote N^o 31E. Así pues toda la evidencia vista en conjunto indica que la combinación de vacunas no aumenta la frecuencia de reacciones clínicas. Los resultados serológicos se pueden ver en la Tabla 4. Hubieron 13 niños que mostraron respuesta serológica a un virus diferente de aquel contra el cual fueron vacunados (7 contra el virus del sarampión y 6 contra el virus de la rubéola). Cuando se observó que habían estas seroconversiones inesperadas, se revisó la hoja clínica de los niños y se hizo esfuerzo para entrevistar a los padres de nuevo para determinar si los niños habían padecido de alguna enfermedad durante el período del estudio. Esta investigación retrospectiva mostró que 10 habían tenido enfermedad exantemática lo cual podría explicar la conversión serológica durante el período de estudio. Otros dos, del grupo placebo, tenían síntomas no específicos compatibles con una infección viral.

La frecuencia de conversión serológica como respuesta a la vacuna contra la rubéola fue mayor del 90%. La tasa de conversión para el sarampión fue

menor del 90% solamente en dos de los 12 lotes de vacunas combinada. Esta desviación del nivel usual de eficacia está dentro del rango que puede esperarse dado el tamaño tan pequeño de los grupos estudiados. La respuesta a la vacuna contra las paperas fue excelente, las 8 vacunas triples que llevaban componente de paperas mostraron tablas de conversión alrededor del 90%. Es evidente que estas vacunas son tan eficaces cuando se dan juntas como cuando se dan separadas.

En cuanto a la dosis de virus en las vacunas dobles y triples se puede observar (Tabla 4) que aumentando el título de los virus del sarampión y paperas a 10^4 - 4 (Lotes N0. 31k, 310) el porcentaje de inmunes sube hasta el 100%. La respuesta al virus de la rubéola parecía ser más independiente de la dosis dentro de los límites usados (10^3 - 1 a 10^3 - 9).

Los resultados de este estudio son comparables a los obtenidos en un estudio similar hecho por el Instituto Merck para Investigación Terapéutica en San José, Costa Rica (7).

RESUMEN

En el Valle de Comayagua, Honduras, 588 niños de 1 a 4 años se vacunaron con virus vivos atenuados del sarampión, la rubéola y las paperas ya sea en forma monovalente (un solo virus) o en combinación bivalente (sarampión y rubéola) o trivalente (sarampión, rubéola y paperas). También se inyectó un placebo. Los niños se sangraron al momento de vacunación y 8 semanas después. Además los niños se observaron clínicamente durante el mismo período. Los datos clínicos indicaron que no hubo potenciación de síntomas al administrarse las vacunas en combinación. Las pruebas serológicas mostraron que la respuesta inmunológica era tan efectiva cuando las vacunas se daban juntas como cuando se administraban separadamente.

TABLA 1
DISTRIBUCION DE NIÑOS SUSCEPTIBLES (1) EN LOS GRUPOS
VACUNADOS Y NUMERO DE VISITAS CLINICAS POR NIÑOS
EN CADA GRUPO

Tipo de vacuna	Lote de vacuna	Total de niños en cada grupo	Susceptibles en cada grupo (1)	Visitas por niño (4)	
Placebo	010	38	38	8	30
Sarampión	11A	36	31	7	29
Rubcola	11B	38	30	10	28
Paperas	11C	37	26	10	27
Vacunas Bivalentes (2)	21A	37	23	6	31
	21E	38	25	8	30
	21C	36	24	7	29
	21G	37	26	9	28
Vacunas Trivalentes (3)	31A	35	16	9	26
	31E	37	17	5	32
	31C	35	16	8	27
	31G	38	24	6	32
	31I	37	15	8	29
	31M	37	18	9	28
	31K	36	17	5	31
	310	36	17	7	29

(1) Susceptibles, es decir sin anticuerpos detectables contra el virus inyectado.

(2) Sarampión-Rubéola

(3) Sarampión-Rubeola-Paperas

(4) Número de niños a quienes se les hizo menos de 10 visitas o más de 10 visitas.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAS VACUNAS

TABLA 2
DISTRIBUCION DE TEMPERATURAS RECTALES
LEIDAS DEL 6º AL 16º DIA DESPUES DE LA VACUNACION

Tipo de vacuna	Lote de vacuna	Número de niños susceptibles	Número de observaciones	Temperaturas observadas			
				100.1-101.0°F	101.1-102.0°F	102.1-103.0°F	103.0°F
Placebo	01O	28	120	3	0	1	0
Monovalentes	11A	23	104	3	2	2	1
	11C	18	88	3	1	1	1
	11B	21	101	4	0		0
Bivalentes	21A	20	85	3	0	0	0
	21E	19	87	4	3	0	0
	21C	19	80	2	2	0	0
	21G	14	62	2	0	1	1
Trivalentes	31A	14	54	2	2	1	0
	31E	11	50	2	0	0	0
	31C	13	54	2	2	0	0
	31G	16	65	3	0	0	1
	31I	12	57	1	1	1	0
	31M	11	52	3	1	0	0
	31K	13	60	4	2	0	0
	31O	13	58	1	2	0	0

* Se reportó sólo el número de niños con temperatura rectal arriba de 100°F.

TABLA 3

DATOS CLINICOS OBSERVADOS EN NIÑOS SUSCEPTIBLES DEL 6º AL 16º DIA DESPUES DE LA VACUNACION CON VIRUS ATENUADOS DEL SARAMPION, LA RUBEOLA Y LAS PAPERAS SEPARADAMENTE O EN COMBINACION

Signos clínicos	V A C U N A															
	Placebo					Bivalentes					Trivalentes					
	010	11A	11B	11C	21A	21E	21C	21G	31A	31E	31C	31G	31I	31M	31K	31O
Número de niños susceptibles observados*	32	28	19	20	21	23	21	18	15	13	13	19	13	13	14	14
Erupción	2**	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Linfadenopatía	19	13	9	9	11	10	11	10	7	11	6	11	4	7	9	6
Conjuntivitis	8	7	6	6	4	9	4	7	4	6	4	6	2	4	8	6
Otitis	3	0	0	2	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0
Coriza	0	1	0	0	3	3	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
Rinitis	20	19	12	15	13	17	14	9	12	8	11	12	10	9	11	11
Faringitis	14	11	10	14	11	9	10	7	7	7	6	10	5	7	11	6
Bronquitis	1	1	1	2	1	1	0	1	2	0	1	2	2	1	1	0
Tos	0	1	1	2	0	0	0	2	1	0	1	0	3	1	1	0
Cefalea	2	1	1	2	0	0	0	2	1	0	1	0	3	1	1	0
Parotitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Orquitis	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Artralgia	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Parestesia	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otros	5	6	4	9	4	5	3	3	2	2	4	6	3	2	4	1

* Niños susceptibles, es decir sin anticuerpos contra el virus inyectado.

** Número de niños con el sintoma específico.

TABLA 4
RESPUESTA SEROLOGICA A LA VACUNACION CON LOS VIRUS
ATENUADOS DEL SARAMPION, LA RUBEOLA Y LAS PAPERAS,
ADMINISTRADOS SEPARADAMENTE O EN COMBINACION

Tipo de vacuna	Lote de vacuna	SARAMPION			RUBEOLA			PAPERAS		
		Susc.	Conv.	%	Susc.	Conv.	%	Susc.	Conv.	%
		(1)	(2)							
Placebo	01O	29	3	10.3	30	4	13.3	21	0	0.0
Sarampión	11A	22	22	100.0	23	0	0.0	19	0	0.0
Paperas	11C	16	2	12.5	28	2	11.1	16	14	87.5
Rubeola	11B	21	2	9.5	23	22	95.6	15	0	0.0
<i>Bivalentes</i>										
Sarampión y Rubeola	21A	20	17	85.0	22	22	100.0	17	0	0.0
	21E	25	24	96.0	28	26	92.9	16	0	0.0
	21C	20	20	100.0	25	25	100.0	19	0	0.0
	21G	19	19	100.0	20	19	95.0	14	0	0.0
<i>Trivalentes</i>										
Sarampión, Rubeola y Paperas	31A	20	18	90.0	23	22	95.6	19	17	89.5
	31E	25	23	92.0	23	22	95.7	19	19	100.0
	31C	21	21	100.0	22	22	100.0	18	17	94.4
	31G	26	26	100.0	27	27	100.0	25	24	96.0
	31I	22	19	86.5	26	26	100.0	22	22	100.0
	31M	22	20	90.9	24	24	100.0	10	19	95.0
	31K	19	19	100.0	15	15	100.0	20	20	100.0
	31O	23	13	100.0	27	26	96.3	24	23	95.8

- (1) Número d3 niños susceptibles, es decir sin anticuerpos contra el virus en cuestión antes de ser vacunados.
- (2) Serolonversiones número de niños que respondieron serológicamente a la vacuna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—SCHWARZ, A. J. F.: Preliminary Tests on a highly attenuated measles vaccine. *Am. J. Dis. Children.* 102: 386-389, 1969.
- 2.—HILLEMANN, M. R. BUYNACK, E. B.; WEIBEL, R. F. y STOKES J. live, attenuated mumps virus vaccine. *New Eng. J. ed.*, 278: 227-232, 1968.
- 3.—PRINZIE, A.; HUYGELEN, C; GOLD, J. et al: Experimental live attenuated rubella virus vaccine. *Clinical Evaluation of Cendehill Strain. Am. J. Dis. Child.* 118: 172-177, 1969.
- 4.—ROSEN, L.: Hemagglutination and hemagglutination-inhibition with measles virus. *Virology.* 13: 139-141, 1961.
- 5.—COOPER, L. Z.; MATTERS, B.; ROSENBLUM, J. K. y KRUGMAN, S.: Experience with a modified rubella hemagglutination-inhibition antibody test. *JAMA.* 207: 89-93, 1969.
- 6.—KENNY, M. T.; ALBRIGHT, K. L. y SANDERSON, R. P.: Microneutralization test for the determination of mumps antibody in Vero cells. 20: 371-373, 1970.
- 7.—STOKES, J.; WEIBEL, R.; VILLAREJOS, V.; ARGUEDAS, J.; BUYNACK, E.; HILLEMANN, M.: Tivalent combined Measles-Rubella Vaccine. *JAMA.* 218:57-61, 1971.

¿Donde está, hacia donde va Nuestra Conciencia Médica en la Salud Pública?

*(Palabras del Doctor Rubén Villeda Bermúdez en ocasión del 44º aniversario
de la fundación de la Asociación Médica Hondureña)*

LOS MARGINADOS

En las llanuras de Olancho, en las selvas de Gracias a Dios, en las montañas de Lempira, en las tierras pantanosas de Colón y en la mayor parte del cuerpo geográfico nacional centenares de kilómetros cuadrados se encuentran vacíos de médicos.

Como fenómeno natural el curandero cobra vida y vigor y sus conocimientos de zarzaparrilla, ruda, saúco, manzanilla, quina, curare, eneldo, valeriana, suelda consuela y cien hierbas más, en ocasiones asociadas a productos de origen animal como el cuerno de escarabajo, el priapo de mapachín o los huesos de gibia (1) se destinan al alivio de una doliente clientela pobre, parasitada, hambrienta.

Es rica y variada la farmacopea natural de los desheredados de la civilización y ha logrado sobrevivir a aquella medicación de hace apenas treinta años cuando las farmacias del país aún preparaban fórmulas magistrales. Pero los males del tercer mundo no han de curarse con las medicinas naturales como tampoco con las más modernas drogas elaboradas en los perfeccionados laboratorios de los países super-civilizados.

El hondureño del área rural ya no invoca a KUKULCAN, poderoso Dios maya destructor de fiebres (1), ni a ITZAMA el Dios-hombres padre de la medicina. Pero en su mente persisten las ideas primitivas donde la enfermedad es considerada como un castigo divino o el efecto de brujerías y maleficios o el poderoso "mal de ojo" (1) y quizá por esto acepte la persistencia de una medicina semi-sacerdotal y en algunos casos la prefiera a la del joven médico que ha llegado a un lugar perdido cumpliendo con sus doce meses de servicio social.

Aquí yerra el enfermo inculto, porque a él nadie le ha explicado que en la medicina de los marginados hace falta un hombre que además de curar pueda enseñarle a modificar su ambiente insalubre, a cambiar sus rudimentarios métodos de producción, a prevenir las epidemias, a ayudarse con los vecinos, a nutrir adecuadamente a su familia y en última instancia el médico también debe enseñarle a exigir sus derechos frente al Estado.

LOS CO-FACTORES DE LA ENFERMEDAD Y DESNUTRICIÓN.

Las colectividades marginadas que en Honduras constituyen más de las tres cuartas partes de la población reciben a gotas el bálsamo de jóvenes médicos que la Universidad Nacional ha decidido preparar en mayor número. Esos jóvenes que como el pan que pasa rápidamente por el horno quizá no tengan hoy el "punto" del buen pan de antes, pero sí llevan una buena levadura llamada *conciencia de los problemas médicos nacionales*.

Estas promociones están destinadas a jugar un papel determinante en la moderna planificación y política de salud, y no porque adquieran una gran destreza quirúrgica, ni mucho menos porque dispongan de un arsenal de drogas antiparasitarias, antiinfecciosas o reconstituyentes, sino porque en la lucha contra la enfermedad y la malnutrición tan importante como los conocimientos médicos es el entendimiento de su relación con intrincados problemas sociales, culturales y políticos.

Yo sé que los médicos de Honduras recuerdan las cuatro íes de Villeda Morales: las íes a Insalubridad, de la Indigencia, de la Ignorancia y de la Ilegitimidad, donde se resumen problemas médicos, económicos, culturales, agrarios, familiares, que entretejen sus redes para ir atrapando y consumiendo al hondureño.

A estas íes, algunos colegas han agregado otras obtenidas en su propia experiencia. El actual Ministro de Salud Pública ha señalado una *i* mayúscula, la *I* de la INDIFERENCIA (2), como un nuevo jinete del Apocalipsis, pero aquí los que cabalgamos somos la mayor parte de los hondureños, insensibles, indeterminados, INDIFERENTES ante el sufrimiento del compatriota, INDIFERENTES ante el panorama gris común a los países del tercer mundo. Esta *I* d? la INDIFERENCIA es la que marca la frontera entre el hombre que combate por un ideal y el que aceptó su derrota simplemente porque ya no tenía un ideal.

FACTORES POLÍTICOS

La medicina social como la medicina individual investiga todos los factores que supongan responsabilidad en la génesis o en la evolución de sus males. Los factores políticos no se le han ocultado al médico hondureño y consideramos del caso citar unas ideas de la carta que el Colegio Médico de Honduras envió al Presidente de la República en 1969, tras el ataque del gobierno militar salvadoreño (3). En lo que atañe a la Salud Pública se señalaban como necesidades:

- 1.—Integrar los mejores recursos humanos en la administración pública.
- 2.—Ejercicio de un régimen de austeridad.
- 3.—Diálogos cívicos entre los hondureños para favorecer la tolerancia y el respeto mutuos.
- 4.—Cumplimiento de nuestros ordenamientos jurídicos.
- 5.—Revisión de nuestro sistema de comercio y banca.
- 6.—Orientación hacia una conciencia hondureñista.
- 7.—Activar la Reforma Agraria y el fomento agropecuario (3).

MANIFESTACIONES DE LA ULTIMA PROMOCIÓN MEDICA.

Hagamos ahora un paréntesis para dar la palabra a las más frescas generaciones de colegas. Daniel Herrera, portavoz de la promoción de médicos y cirujanos de 1973 (4), el 1 de junio dice en el Auditorio de la Ciudad Universitaria de Tegucigalpa que sus compañeros de promoción le han exigido plantear públicamente inquietudes que sirvan de reflexión. Y rompiendo la tradición comienza acusando a la sociedad del país de haber condenado a los niños de Honduras a sufrir los estigmas del hambre desde el útero materno hasta los últimos días de su vida, y señala en particular como causa social la concentración de la tierra y demás medios de producción en unas pocas manos.

Acusa Herrera al sistema de interesarse por la salud y recuperación del trabajador exclusivamente para seguir explotándolo, y propone la socialización de los conocimientos médicos.

Cuando los jóvenes graduandos hablan de las empresas médicas privadas las califican de instrumentos de extorsión cuyos altos costos las convierten en lujos inalcanzables, donde se ha puesto a la profesión médica en términos de inversión económica sin haberse analizado lo antiético de la extorsión y atraco a través de los honorarios.

Finalizaron los briosos colegas sus conceptos sobre el médico en Honduras proponiendo el cambio del médico-empresa, médico-élite, por el de médico-pueblo aliado de las clases dominadas, a través de una democratización del acceso a la enseñanza a clases económicamente desfavorecidas, descalificadas por una Universidad elitaria. Y juraron no edificar riquezas con el dolor y la miseria de los que padecen.

LA PRODUCCIÓN UNIVERSITARIA.

La Universidad Nacional tiene estudiada la formación de médicos con características bien determinadas y así lo han fijado las facultades de Medicina de Centro América (5). Es el médico con capacidad para modificar las circunstancias que alteran la salud de su región y de continuar su auto educación médica y social.

No obstante, cuando el médico hondureño jura ante el Decano de la Facultad de Ciencias Médicas: Ejercer honradamente la profesión médica, aumentar cotidianamente sus conocimientos profesionales y contribuir a la defensa y enaltecimiento patrio; ha participado en un ritual de discutible efectividad... es algo tarde. *La actitud del médico ante la sociedad dependerá fundamentalmente de la sensibilidad social y de la moral que haya adquirido en sus primeras vivencias hogareñas y escolares.*

En 1973 la población nacional se estima en dos millones setecientos mil hondureños, con un ritmo de crecimiento del 3.5% anual. De este total el 76.8% viven en el área rural. Uno de cada 670 podrá ir a la Universidad y solamente el 0.0008% ingresará a la Facultad de Ciencias Médicas (5).

Los resultados ya los conocemos. La Universidad está tratando de mejorar la situación. Actualmente las promociones casi son del orden de la cuarentena de médicos graduados, contra un promedio de 25 en la década de los años sesenta y de 5 en la de los cincuenta. No se han logrado los fines previstos y como ha sido ya señalado, para obtener un resultado cuantitativo se ha tenido que hacer cierto sacrificio cualitativo.

HONDURAS DENTRO DE LA CORRIENTE DE LA POLÍTICA DE SALUD INTERNACIONAL.

En 1970 un grupo de expertos de Estocolmo emitió un conjunto de recomendaciones que adoptaron las Naciones Unidas en lo referente a la integración de la política de la salud en la estrategia del desarrollo. Tenemos la certeza de que nuestras autoridades actuales y recién pasadas del Ministerio de Salud Pública conocen este informe, pero por diferentes circunstancias no han podido ejecutarlas. En lo que interesa a la política de la salud deseamos señalar los siguientes principios (6):

"...asegurar un nivel de vida mínimo a las categorías sociales más pobres..." "...reducir las desigualdades económicas entre las diversas categorías sociales, las regiones, los sectores. . . gracias a una política de inversiones, una política del empleo para el desarrollo de servicios públicos..." "...dar una alta prioridad a la valoración del potencial humano, especialmente al de los niños, previniendo la malnutrición en el curso de las fases cruciales del crecimiento físico y mental, y suministrando servicios sanitarios y oportunidades de instruirse en función de sus dones y talentos."

En la política sanitaria y nutricional no existe un modelo prefabricado que se le pueda obsequiar a Honduras desde un organismo internacional especializado sin riesgo de que resulte inadaptable. Es la inteligencia y el espíritu creador de cada gobierno el que tiene que dar la *respuesta nacional*, tomando las decisiones necesarias y definiendo bien los objetivos.

Actualmente se habla en Honduras de participación de la comunidad en los programas de salud, de política de prioridades, de coordinación para actuar en forma integrada, de centros de recuperación nutricional. Se dan cursos para actualizar los conocimientos médicos en forma permanente, se conceden becas a médicos y personal para-médico y los directores y administradores de nuestros hospitales estatales también se escogen por su capacidad y entrenamiento específico. En resumen, es indudable que ya existe una política de salud pública embrionaria.

LA CONSTRUCCIÓN DEL NUEVO HONDUREÑO

Cada día nos hemos ido convenciendo más de que el objetivo fundamental del Gobierno de Honduras debe ser la *formación del hondureño del mañana*. El médico contribuirá en forma esencial en el modelamiento del cuerpo y espíritu del "nuevo hondureño"; esta es una excelente manera de decidir, de controlar en gran medida nuestro propio destino

La creación del Patronato Nacional de la Infancia y del Hospital Materno Infantil de Tegucigalpa para "dar al niño hondureño una protección integral, física, socio-económica y jurídica" revela clarividencia, aunque en los días que se construía este último los hondureños de pocas luces, los improvisadores de frases, decían que era un elefante blanco propio para países ricos. Creemos que como respuesta se podría aplicar libremente una idea de Goethe diciendo: *Si tomamos y curamos a los hombres y a los niños como lo que creemos que son, los haremos peores de lo que son. En cambio, si los tratamos como lo que debieran ser, los llevaremos allí donde tienen que ser llevados.*

Los médicos de Honduras debemos tener presente la tesis de nuestros colegas pediatras que dice que "hay que considerar al binomio madre-niño como una unidad funcional que asegura la protección continua del niño desde su concepción en la entraña materna hasta la adolescencia." Esta tesis nos hace afirmar que en la construcción del nuevo hondureño tenemos que ir pensando ya en nuevas unidades materno-infantiles adaptadas a los diversos sectores.

LA MAL LLAMADA PLANIFICACIÓN FAMILIAR.

Todo país con recursos limitados tiene que hacer una cuidadosa planificación de sus programas de desarrollo, entre estos tenemos al mal llamado programa de planificación familiar que en realidad es un programa de planificación

de nacimientos, el nombre que le damos en Honduras supone más de lo que en realidad ofrece. La planificación de nacimientos motiva grandes controversias porque comprende tres factores apasionantes y alineantes, esto es: factores religiosos, morales y políticos en los que no vamos a insistir por ser bien conocidos.

Todos los médicos hondureños hemos tenido la experiencia de atender pacientes sobrecargadas de hijos, delgadas, cansadas y expresándonos su angustia por no poder cuidar bien a sus hijos. En esos casos, desde luego hemos pensado que si se pudieran programar los nacimientos las familias podrían brindarle mayores oportunidades a sus hijos y que indirectamente se reduciría la mortalidad infantil que depende de la miseria y de esa rara calidad prolífica que la naturaleza da a los mal alimentados.

Pero analizando el problema dentro del contexto nacional reconocemos que Honduras es un país sub-poblado y que en realidad esas oficinas de planificación de nacimientos deberían de incluir programas de ayuda a la comunidad, ofreciendo más oportunidades de producción, más medios de defensa, de ascenso, para poderles llamar con justicia programas de planificación *familiar*.

¿HACIA UNA MEDICINA SOCIALIZADA?

Cuando se pregunta hacia dónde puede evolucionar la Medicina en Honduras es frecuente que se hable de medicina socializada, sobre todo cuando se opina con pasión buscando una solución rápida a nuestros innumerables problemas, se olvida sin embargo, que tal camino debe estar trazado por el Estado, por un Estado justo, metódico, ejemplar y revolucionario que simultáneamente introduzca cambios análogos en todas las estructuras nacionales.

Pero en Honduras, donde el Estado falla aún en la medicina social tradicional cuando no cumple con sus obligaciones con el Instituto Nacional del Seguro Social y cuando evidencia incompetencia al no haber podido prever y atender las elementales necesidades de agua en la ciudad capital, entonces *podemos afirmar categóricamente que nuestro estado no está calificado para dirigir la socialización de la Medicina*.

Como paso más próximo sí podemos aspirar a un grado intermedio con la medicina estatalizada o altamente estatalizada.

Hay que atender entre tanto otros reclamos que la voz popular hace con frecuencia al médico y que ya he citado. Muchos hondureños descontentos no se han dado cuenta que un alto porcentaje de los médicos que en sus clínicas privadas cobran elevados honorarios también destinan una parte de su jornada a una función social dando clases en la Universidad o trabajando en los hospitales del Estado. Pero, tenemos que reconocerlo, hacen falta hospitales de tipo intermedio donde se balanceen con justicia las tarifas y los servicios para gentes que tengan ingresos modestos.

Los colegas que han tratado de dar respuesta a esta necesidad en un país donde la energía eléctrica es particularmente gravosa y donde todo el material médico es de importación saben que solamente se podría hacer con la participación estatal. Actualmente lo más próximo a esta idea son los internados privados de algunos de nuestros hospitales nacionales, pero por falta del entendimiento entre el paciente y la administración ó, en lugar del contrato entre el médico y el paciente (7) se han producido abusos que han roto la perspectiva de solución.

Hay que seguir insistiendo en que los problemas médicos del subdesarrollo no son más que otro de tantos problemas sociales inter-dependientes y que en consecuencia el médico solo no podrá resolverlos. Actualmente se insiste, y con razón, en obtener la colaboración de las gentes, de las comunidades, pero aún hace falta estudiar sus mentes por regiones para descubrir las motivaciones que nos den su ayuda larga y sostenida, pues uno de los grandes problemas de este pueblo es que aunque se entusiasma rápidamente con las cosas novedosas, pronto se aburre de ellas.

Yo creo que hay un ideal simple y justo que se puede ofrecer como recompensa a sus esfuerzos: La imagen de una sociedad con numerosos niños que rían y jueguen, de jóvenes que estudien y protesten, de hombres maduros que reflexionen y trabajen y de ancianos que puedan tener seguridad y gratos recuerdos.

Considero oportuno citar aquí el pensamiento de un colega que además tuvo que gobernar a este país y a quienes ustedes reconocerán:

"Los médicos hondureños tenemos una misión y una responsabilidad. La misión específica de vincular los conocimientos que adquirimos en la Universidad con la realidad que nos circunda. Y la responsabilidad de preservar y conservar la salud individual y colectiva de nuestro pueblo. El ejercicio privado de nuestra profesión debe estar inspirado en una mística que nos una con el dolor humano, en la acepción más íntima de nuestra tragedia social. En el ejercicio de funciones públicas, nuestro médico no debe ser un simple ejecutor de la ley, sino un entusiasta aplicador con vistas siempre puestas en la Medicina Social." (8).

Hemos resumido en este trabajo una serie de ideas y opiniones de diversos sectores médicos nacionales que puedan responder bastante bien al título de este trabajo: ¿Dónde está, hacia dónde va nuestra conciencia médica en la Salud Pública? Se trata, en efecto, de un problema de conciencia, esa conciencia que se ha dicho que es la presencia de Dios en el hombre, esa conciencia que aunque todos la tengamos a veces no sabemos recogerlos para escuchar en silencio su sincera voz.

Tegucigalpa, 20 de julio de 1973

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—REINA VALENZUELA, X: "Bosquejo Histórico de la Farmacia y la Medicina en Honduras" 1947. Tipo-Lito "Aristón". Tegucigalpa, D. C.
- 2.—AGUILAR PAZ, E.: Discurso en el aniversario de la inauguración del Hospital Materno Infantil de Tegucigalpa, 1973.
- 3.—COLEGIO EDICO DE HONDURAS. Carta al Presidente de la República, General Oswaldo López Arellano, con motivo de la emergencia nacional tras la agresión del gobierno militar salvadoreño. 20 de agosto de 1969.
- 4.—HERRERA, D.: Discurso en representación de la Promoción de Médicos y Cirujanos de 1973 en la Universidad de Honduras. Diario Tiempo, 2 de julio de 1973.
- / 5.—CUSTODIO LÓPEZ, R.: Panorama del ejercicio de la Medicina en Honduras. Premio "Noticias Médicas" para Iberoamérica. Revista Médica Hondureña, Vol. No. 39, No. 4.
- 6.—NACIONES UNIDAS: Política y planificación social en el desarrollo nacional. E/CN5/445.
- 7.—LÓPEZ, R.: Sugerencias en el seno de la Asociación Médica Hondureña, 1973.
- 8.—VILLEDA MORALES, R.: El Pensamiento Vivo de Villeda Morales.

Interacciones Medicamentosas

Pablo José Cambar D.M. M.S.
U.N.A.H.

INTRODUCCIÓN

Cuando se investiga una sustancia química desde el punto de vista farmacológico y por sus efectos se considera candidato potencial para ser introducido en el área clínica; debido a consideraciones de tipo científico, moral y económico, dicha droga es sometida rutinariamente a una amplia serie de pruebas toxicológicas agudas, subagudas y crónicas, en animales primero y luego en voluntarios sanos y enfermos. Del resultado de los ensayos preliminares dependerá si se introduce o no al mercado. Los estudios toxicológicos son lentos, difíciles y económicamente agobiantes, pero absolutamente necesarios. Sin embargo, es la experiencia clínica la que en última instancia dictaminará sobre el valor efectivo del medicamento en estudio. A pesar de la sofisticación en lo que se relaciona a investigar los posibles efectos indeseables de una droga considerada individualmente, un aspecto relativamente descuidado es el de las posibles interacciones medicamentosas (la realidad nos demuestra que las drogas se emplean en combinación con otras y es irracional el creer que la acción de una no modifica la de otra) cuando se han estudiado farmacológicamente la comunicación a los colegas del área clínica ha sido pobre. Si se consideran mecanismos de acción, metabolismo, absorción, excreción o distribución de un medicamento, en algunos casos se podría deducir el efecto final de una combinación de los mismos. Sin embargo la experiencia demuestra que esa "predicción" no siempre es acertada ya que en ciertas situaciones, cuando se trata de aumentar un efecto, se obtiene lo opuesto, etc. y aún peor, pueden aparecer efectos indeseables: Algunos muy importantes desde el punto de vista toxicológico. En la actualidad se ha descrito gran número de interacciones dilucidándose sus mecanismos de producción, encontrándose que por lo general el mismo puede ser explicado en términos de efectos físicos, alteraciones del medio interno, pH, electrolitos, etc. (1,2,3,4,5,6). En nuestro medio existen tendencias culturales que aseguran la incurrencia de interacciones medicamentosas. Por ejemplo: Práctica de la polifarmacia que significa la inclusión de múltiples ingredientes químicos en una simple prescripción, venta de productos constituidos por mezcla de medicamentos a radios fijos. ¡Inclusive ciertas combinaciones pueden originar interacciones!

Se observa una acentuada tendencia de los pacientes a consultar a varios facultativos, quienes de acuerdo a su criterio particular pueden recetar distintos productos. Hay venta indiscriminada de medicamentos, práctica de la automedicación y ejercicio ilegal de la Medicina. La información que nos proporcionan las casas farmacéuticas en nuestro país son muy deficientes en lo que a toxicología se refiere, notándose un verdadero contraste con lo que se observa en otros países. Existe una falta de comunicación de interacciones que se observan y no se publican y, también no ha sido sino hasta en los últimos años que la literatura médica ha comenzado a informar sobre este tipo de problema, y así tenemos algunas revisiones. Por ejemplo: Chudzik y Yaffe 1972, Prescott 1969, Palmer 1971, Hussar 1969, etc. Debido al problema que representan algunas interacciones para los usuarios de medicamentos prescritos facultativamente, por auto-

medicación u otros medios, hemos tratado de revisar este problema proporcionando un número de citaciones bibliográficas, bastante grande si se compara a la mayoría de las publicaciones que existen en la literatura médica.

En esta primera comunicación describiremos las interacciones de varios grupos de medicamentos: Antibióticos, antihipertensores, anticonvulsivantes, anticonceptivos y barbitúricos. Posteriormente publicaremos las interacciones de otros grupos de medicamentos.

Debido a que es imposible dar información pormenorizada de cada medicamento en particular, se escogerán algunas drogas modelo como ejemplos y, a continuación, se describirán en tablas del tipo de interacción, mecanismo de producción y referencias pertenecientes a cada droga para que el lector interesado tenga una orientación preliminar. Se discutirán algunos conocimientos básicos que permitirán entender el tema más racionalmente y que proporcionarán una visión panorámica sobre el mismo. En primer lugar, debemos saber que las interacciones medicamentosas pueden ocurrir antes de administrar el medicamento: pueden aparecer al momento de absorción y también a nivel de transporte, distribución, sitio de acción, metabolismo y excreción. A continuación se discuten estas situaciones.

II.—MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

A.—*Absorción:*

Por lo general, la absorción de un medicamento puede estar influenciado por múltiples causas y el resultado inmediato puede ser la reducción o el aumento de la absorción del mismo. Vervigracia: Los antiácidos forman complejos con las tetraciclinas reduciendo su absorción (1), la eritromicina y algunas penicilinas son rápidamente hidrolizadas en el pH ácido del estómago disminuyéndose su absorción (5). Si se administran simultáneamente Bisacodyl y antiácidos aparecen náuseas y vómitos, ya que la cápsula que la contiene es resistente al medio ácido pero no al alcalino. La imipramina reduce la absorción de fenilbutazona y oxifenbutazona y ello se debe al efecto atropínico de estos antidepresores tricíclicos (1). Los anticonceptivos interfieren con la absorción de ácido fólico.

B.—*Distribución y transporte:*

Cambios importantes en la distribución de las drogas pueden ocurrir por desplazamiento o competencia entre diferentes medicamentos por los sitios de unión a las proteínas. Cuando una droga está unida a los grupos aminos u otros de la albúmina plasmática se considera inactiva, porque no puede difundir libremente al sitio activo o receptor. Los efectos farmacológicos dependen de la droga que está libre. Debido a una afinidad mayor por los sitios de unión a la albúmina, una droga puede desplazar a otra de la proteína aumentando los efectos farmacológicos de la forma libre. Por este mecanismo que el efecto hipoglucemiante de la tolbutamida es incrementado por la administración simultánea de fenilbutazona, sulfas y salicilatos (8). La warfarina sódica puede ser desplazada de sus sitios de unión por indometacina, oxifenbutazona y clofibrato (7). Drogas ácidas como sulfanomidas y salicilatos puede desplazar el metotrexate de su unión a la albúmina aumentando la toxicidad del mismo. La aspirina puede desplazar análogos de la penicilina, algunas sulfonamidas a la cloropropamida.

La especificidad en la unión a tejidos puede conducir a efectos adversos como se observa la toxicidad a la pamaquina seguida al tratamiento con quinacrina (Hígado) (5).

C.—*Metabolismo:*

En las células hepáticas se encuentra el llamado retículo endoplasmático rugoso y liso, este último se encuentra cargado de enzimas que se encargan de metabolizar medicamentos y que en conjunto reciben el nombre de sistema enzimático microsomal hepático (12, 14, 15, 16). Se sabe que la administración crónica de una droga puede reducir la actividad farmacológica de otra estimulando su inactividad metabólica. Las drogas tienen este efecto al incrementar las cantidades de enzimas metabolizadoras de drogas en los microsomas: Esto se conoce como inducción enzimática (13). Estas enzimas pueden metabolizar muchas drogas de importancia clínica a través de varias reacciones químicas. Ejemplo: Deaminaciones (anfetamina a p-Hidroxianfetamina), oxidación tioesteres (cloropromacina a sulfóxido de cloropromacina), reducciones (nitroglicerina a nitratos inorgánicos), conjugación (con ácido glucurónico y otros), hidrólisis (procaína a procainamida), etc. (15). La habilidad de las drogas para inducir las enzimas es un fenómeno que se ha estudiado ampliamente y, por lo tanto, existen muchos ejemplos: La fenilbutazona produce un marcado incremento de las enzimas microsomas hepáticas que metabolizan aminopirina a 4 aminoantipirina. Tratamientos previos con fenobarbital estimulan el metabolismo del fungicida, griseofulvina y los niveles sanguíneos del fungicida disminuyen. Existen inhibidores inespecíficos del metabolismo de las drogas. Para el caso, B-diethylamino, etil difenilpropilacetato (SKF-525-A) que bloquean un gran número de reacciones oxidativas microsomas: N demetilaciones, deaminaciones (oxidaciones), la formación de glucuronidos, de esterificaciones (9). Este agente aumenta la acción hipnótica del gran número de barbitúricos (11). El efecto analgésico de la morfina, el efecto depresor espinal de la mepesina y compuestos relacionados, la acción estimulante de la estircina y d-anfetamina reforzando además la acción anticonvulsivante de varias drogas antiepilépticas: Difenilhidantoína mesantoína, nirvanol, fenobarbital sódico, mefobarbital y la trimetadiona (10). Hemos mencionado el compuesto SKF525 no por ser usado clínicamente, sino más bien por su interés histórico ya que motivó el estudio de las interacciones medicamentosas por sus efectos en el sistema enzimático microsomal hepático. Los microsomas hepáticos pueden ser afectados por otros factores como: edad, sexo, etc.

La discusión de estos aspectos está bien pormenorizada en varias excelentes revisiones. Aparte de S.E.M.H., existen otros mecanismos por medio de los cuales, afectando metabolismo se puede tener una interacción medicamentosa. Por ejemplo: Existen drogas que inhiben la enzima monoaminooxidasa (que inactiva la N.A.D.) aumentando los niveles de noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Este neurotransmisor puede ser masivamente desplazado de las mismas por drogas como efedrina o por constituyentes de alimentos (tiramina) tales como queso, frijoles, etc. El resultado puede ser una crisis hipertensiva y muerte del paciente. Los efectos cardiovasculares de la noradrenalina pueden ser potenciados por agentes antihistamínicos, y esto se atribuye a una inhibición de la captación de noradrenalina por las terminaciones adrenérgicas (efecto "cocainico") aumentando así la neurotransmisión simpática. De una manera general, es muy útil recordar que las drogas que actúan en la terminación nerviosa adrenérgica pueden originar interacciones cuando se usan simultáneamente.

D.—*Alteración del medio interno, pH y electrolitos:*

La alcalosis que resulta de la cloruresis producida por diuréticos mercuriales o del ácido etacrínico disminuye la actividad diurética de esas drogas pero es posible restablecer su acción farmacológica por la administración de acidificantes como el cloruro amoníaco que contrarresta alcalosis metabólica.

El uso de anfetamina en pacientes obesos es muy frecuente, es posible que su acción anorexianta está localizada en el hipotálamo lateral ya que reduce la ingesta de alimentos en animales con el área de la sociedad destruida (ventral). Aparentemente al inducir cetosis su acción disminuye y fracasa la terapia.

Es ampliamente conocido que al desarrollarse un pH ácido a nivel de abscesos (por ejemplo en infecciones odontológicas), la eficacia de los anestésicos locales está menoscabado.

E.—*Acción a nivel de la zona receptora:*

Los efectos aditivos o antagonistas a nivel de la zona receptora no plantean mucho problema y a este capítulo pertenecen las interacciones relativamente "predecibles". Por ejemplo: Los anticolinérgicos tipo atropina son potenciados por los antihistamínicos ya que ambos tienen efecto bloqueador muscarínico. Las fenotiacinas tienen un efecto bloqueador de los receptores alfa adrenérgicos, de allí que potencialice las acciones hipotensoras de varios medicamentos. La imipramina tiene efecto "cocaínico" y por lo tanto puede potencializar las acciones simpaticomiméticas de las catecolaminas y derivados. Los ésteres de colina son parasimpaticomiméticos, su acción puede aumentarse dando inhibidores de la acetilcolinesterasa que a su vez son antagonizados competitivamente por la atropina.

F.—*Excreción renal de drogas:*

Muchos medicamentos son electrolitos débiles y la reabsorción pasiva a nivel renal ocurre sólo en la forma liposoluble no ionizada. Por lo tanto cambios del pH del fluido tubular, afectará marcadamente la excreción de los medicamentos, en algunas situaciones, ésto se puede utilizar para favorecer la eliminación de los mismos en casos de intoxicaciones, por ejemplo: De salicilatos o fenobarbital. Es necesario que el pK de la droga esté entre 4 y 8. Ya se mencionó que cambios en el pK pueden inducir modificaciones en la potencia de algunos diuréticos disminuyendo su efectividad. Las drogas pueden competir por los sitios secretores de ácidos y se sabe que la tiazinas, penicilina y algunas sulfamidas compiten por los sitios secretores de ácido úrico, produciendo hiperuricemia. Cuando se administran simultáneamente salicilatos y fenilbutazona puede desencadenarse una hiperuricemia "paradógica". El probenecid inhibe la excreción renal de la indometacina y también de la penicilina por una competencia de la secreción tubular (17). Pero también disminuye el volumen de la distribución (18).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

A.—*Anticonvulsivantes:*

Se han realizado varios estudios en diferentes especies animales con el objeto de determinar si la administración de fenobarbital acelera el metabolismo del anticonvulsivante difenilhidantoína (Epamín). (19, 20, 26). Los resultados revelan que tanto el fenobarbital o la clorclicina incrementan la actividad de las enzimas metabolizadoras de drogas (microsomales hepáticas). Es por lo tanto posible que el efecto estimulador del fenobarbital, y tal vez aquél inducido por otras drogas, explique la gran variación en los niveles plasmáticos observados en pacientes que reciben una misma dosis de difenilhidantoína (38, 39, 40). Es importante porque el fenobarbital se ha usado en combinación con difenilhidantoína en el tratamiento de epilepsia. Sin embargo, la primera disminuye la protección anticonvulsivante ofrecida por la segunda al acelerar su metabolismo. Por otro lado el fenobarbital es también un inhibidor competitivo del metabolismo de la difenilhidantoína, pero, afortunadamente, tanto uno como otro efecto son leves y la respuesta depende en gran parte del paciente dado: Es importantísimo regular dosis, recordando que el fenobarbital puede actuar a nivel de un foco secundario y es necesaria su administración.

Se ha notado que la administración crónica de difenilhidantoína en algunas ocasiones produce anemia megaloblástica. Dicha anemia responde al tratamiento con ácido fólico y B-12 (21, 22). En pacientes epilépticos se han detectado niveles subnormales de ácido fólico sanguíneo (23). La explicación es la siguiente: El ácido fólico natural (poliglutamato) debe transformarse en monoglutamato a nivel de la pared intestinal y esto se realiza por medio de una enzima conjugasa (24). La difenilhidantoína inhibe dicha enzima y por lo tanto disminuye la absorción de ácido fólico, otros estudios niegan este hecho. Como puede notarse, este tipo de interacción es una inhibición enzimática de la absorción de una vitamina. Existe el grave problema que a menos de que exista anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico no se debe de administrar rutinariamente el mismo ya que cuando se usan anticonvulsivantes los niveles de vitamina B-12 disminuyen significativamente por un mecanismo que todavía no ha sido dilucidado. La difenilhidantoína puede interferir con la biosíntesis de las coenzimas del ácido fólico, y también puede desplazar ácido fólico de su transportador proteico plasmático. Este problema necesita investigación.

La difenilhidantoína produce un incremento de la excreción urinaria de 6-hidrocortisol y de metabolitos polares no conjugados concomitante a un decremento relativo de los derivados tetrahidro-conjugados. La producción de 17-cetosteroides disminuye ligeramente en sujetos normales, pero no en aquellos con insuficiencia adrenal. Aparentemente la difenilhidantoína altera el metabolismo extra adrenal del cortisol y también el de los 17-cetosteroides (27). Existen algunos efectos que serían en parte explicados por una disminución de la actividad del cortisol. Ejemplo: hiperplasia linfoide (28, 29, 30, 31) que se observa mediante tratamiento con difenilhidantoína. La fenilbutazona, el fenobarbital y la difenilhidantoína estimulan la 6B-hidroxilasa (32). A continuación se presentan otras interacciones de la difenilhidantoína y posteriormente se describirán las de los barbitúricos.

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Lignocaína	Bloqueo Sinoatrial	Efectos aditivos	37
Dicumarol	Intoxicación por D.F.H.	Inhibe enzima hidroxilante responsable de la hidroxilación de la D.F.H.	34
Sultiamo	Aumento de la acción de D.F.H.	Reducción de la detoxificación metabólica de la D.F.H.	41
P.A.S.	Idem	Idem	20
Ciclocerina	Idem	Idem	20
Bishidroxicumarina	Idem	Inhibe su metabolismo o unión a las proteínas plasmáticas.	34
Isoniazid	Idem	Inhibición del metabolismo hepático.	20
Cloranfenicol	Idem	Idem	33
Disulfirán	Idem	Idem	36
Metilfenidato	Idem	Idem + efecto desincronizador también anfetamina.	35
Feniramidol	Idem	Inhibición del metabolismo hepático.	

Para mayores referencias ver capítulos de los barbitúricos más adelante.

B.—Interacciones medicamentosas de los agentes anticoagulantes:

Probablemente la primera comunicación sobre la existencia de interacción medicamentosa entre los agentes anticoagulantes y barbitúricos fue publicada por el médico argentino Avellaneda en el año de 1955 (42). En los años siguientes se han descrito interacciones de las cumarinas con los derivados del ácido barbitúrico. Por ejemplo: Barbital (43, 44, 45), amobarbital (42, 46), heptobarbital (47), vinbarbital (48) y secobarbital (45, 46). La dosis recomendada generalmente para el butabarbital sódico afecta significativamente la cantidad de anticoagulantes necesarios para obtener niveles óptimos de tiempo de protrombina. El fenobarbital, heptobarbital y el barbital estimulan las enzimas microsomales hepáticas responsables del metabolismo de las cumarinas, lo cual explica la necesidad de incrementar la dosis de anticoagulantes. Es lógico pensar que si se usan simultáneamente el anticoagulante y el barbitúrico, al suspender bruscamente el segundo se obtendrán niveles muy altos de anticoagulantes lo que conduce a crisis hemorrágicas (se han descrito varios casos en literatura

médica). Es de hacer notar que aparentemente existe un antagonismo directo de la acción hipoprotrombinémica de los anticoagulantes producido por los barbitúricos, y dicho mecanismo se ha confirmado para los siguientes medicamentos: Acenocumarol, bishidroxicumarina, etilbiscumacetato, fenprocumon y warfarina.

La griseofulvina induce enzimas que metabolizan a la warfarina más rápidamente de lo usual. Por lo tanto, los niveles de anticoagulantes disminuyen y, de acuerdo a los resultados de la estimación del tiempo de protrombina, puede haber necesidad de elevar la dosis de los mismos y al suprimir bruscamente la terapia con griseofulvina puede ocurrir un fenómeno de rebote (49, 50, 51).

El fenilramidol es químicamente el 2-(beta-hidroifenetil amino)-piridina HCL, y se usa en condiciones agudas o crónicas en que ambos, espasmos y dolor muscular ocurren simultáneamente (52). Se ha comunicado que tiene acciones analgésicas y alguna actividad relajante muscular. La administración de fenilramidol en las dosis recomendadas a dos pacientes bajo terapia anticoagulante condujo a una hipoprotrombinemia excesiva. El fenilramidol podría inhibir enzimas metabolizadoras de la warfarina o bien favorecer la acción del anticoagulante en su sitio de acción (53).

El fenilramidol aumenta la respuesta anticoagulante de la bishidroxicumarina. El fenilramidol no desplaza la warfarina de la albúmina en concentraciones clínicas de la droga. El efecto potenciador del fenilramidol es debido enteramente a inhibición del metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos. La warfarina es un inhibidor competitivo de la unión de la fenilbutazona con la albúmina humana. Ya que la fenilbutazona inhibe competitivamente la unión de warfarina a la albúmina humana, ambas drogas deben unirse al mismo en la proteína (54). Notamos con el estudio anterior que existe una fracción de la droga que se une a proteínas plasmáticas y otra que está libre de la concentración, de esta última a nivel del sitio receptor dependerá la intensidad de un efecto farmacológico. Desplazamiento de una droga de sus sitios de unión en la albúmina puede producir un incremento de su efecto farmacológico (55, 57).

La benilbutazona disminuye también la velocidad del metabolismo de la bishidroxicumarina (55). Puede suscitarse crisis hemorragíparas.

En lo que se refiere a la D-Tiroxina se ha demostrado que aumenta la acción anticoagulante de la bishidroxicumarina, pero las concentraciones plasmáticas y la vida media del anticoagulante no se afectan. Por lo tanto, el efecto potenciador ha sido atribuido a un incremento por la afinidad del receptor (58).

La D-Tiroxina y la sulfafenazole son poco afectivas en desplazar warfarina-14 C de la albúmina.

La atropina carece de efecto (56).

Después de una breve discusión de modelos se presenta el grupo más extenso de ejemplos de nuestra revisión ya que es donde el material es más abundante.

<i>Droga</i>	<i>Efecto sobre anticoagulante</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Acetaminofen	Ligero aumento	Potenciación	59
Acetil salicílico (ácido)	Probable aumento acción A.A.C.	Disminución de FC** Función plaquetaria alterada	60 61
Allo purinol	Aumento	Inhibición del metabolismo de las cumarinas, inhibición de la absorción.	62
Anabólicos esteroidales	Aumento	Disminuye Vit. K, circulante. Disminuye síntesis de F.C. Aumenta el metabolismo de los F.C. (?)	
Anticonceptivos orales	Inhibición	Aumenta en la síntesis de F. C. Dependientes de Vit. K VII y X.	64 65
Antibióticos Neomicina Clortetraciclina.	Ligero aumento	Reducción de la absorción de vitamina K.	
Cloranfenicol		Inhibición del metabolismo cumarínico.	33
Acido Nalidíxico	Probable aumento	Disminuye unión de cumarina a la albúmina.	67
Barbitúricos	Disminución	Aceleran metabolismo cumarínico. Antagonismo de la hipotrombinemia por cumarinas.	42, 43 68, 69, 87
Benzodiazepinas.	Sin efecto	Sin efecto.	46, 70
Benzotiadinas	Probable disminución	Aumenta actividades de los F.C. dependientes de Vit. K	63 71
Clofibrato	Aumento	Disminución de Vit. K circulante, disminución de la unión con la albúmina. Inhibición del metabolismo cumarínico.	72, 66

* Acción anticoagulante de las cumarinas

** Factores de la coagulación.

Cloral (hidrato)	Aumento	Desplazamiento de sus sitios de unión, inhibición de las enzimas microsomaes hepáticas.	73, 74, 75, 76, 87
Dextrotiro	Aumento	Aumenta afinidad de las cumarinas por receptor hepático. Produce hipermetabolismo y baja proteínas. Disminuye Vit. K circulante. Ligero desplazamiento de la unión con albúmina.	77 78 79
Diazoxida	Probable aumento	Disminuye unión de las cumarinas a la albúmina.	67
Disulfirán	Aumento	Inhibición metabolismo (?) Otros (?)	81
Etacrínico ácido	Aumento	Desplaza cumarina de la albúmina.	67
Etílico, alcohol	Disminución	En alcohólicos inducción del sistema microsomal.	82
Etelorvinol	Disminución	No definido S.E.M.H.	83 84
Fenobarbital	Disminución	Referido atrás.	
Fenilbutazona	Aumento	Referido atrás.	
Feniramidol	Aumento	Referido atrás.	
Fenformina	Aumento	Fibrinólisis asociada	85
Glucagón	Aumento	Disminución de la síntesis de F de C.	86
Glutetimida	Disminución	Aceleración del metabolismo cumarínico.	87
Griseofulvin	Disminución	Referido atrás.	
Indometacina	Probable aumento	No aclarado.	
Mefenamico (ácido)	Probable aumento	Desplaza warfarina de la albúmina.	67 63
Meprobamato	Sugiere inhibición	Aceleración del metabolismo cumarínico en animales.	12 45

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Metilfenidato	Aumento	Inhibición del sistema hepático microsomal.	88
MAO (inhibidores)	Aumento	Depresión de la síntesis de complejo protrombínico en animales.	89 90
Mercuriales (diuréticos)	Aumento	Aumento de niveles plasmáticos de F.C.? Eliminación aumentada de cumarínicos? etc.	91
Multivitaminas	Disminución	Si tienen Vit. K. contrarrestarían cumarina.	91
Nortriptilina	Aumento	Inhibe enzimas microsomales, hepáticas. Disminuye absorción.	62
Oximetatolona (anabólico)	Aumento	Depresión de la síntesis de fibrinógeno células hepáticas. ¿Otros?	92 93
Quinidina	Aumento	Acción hipoprotrombinémica en pacientes susceptibles. ¿Otros?	94 95 96
Tolbutamida	Probable	Desplazamiento de proteínas plasmáticas.	97
Siliconas	Probable	Disminución de la absorción de Fenidiona.	98

C.—Barbitúricos:

Vale la pena detenernos un poco en las observaciones realizadas por Brook et al (1972) quien estudió los efectos del fenobarbital en la cinética plasmática de dexametasona marcada y administrada a pacientes asmáticos. El fenobarbital produjo un decremento de la vida media de -44 por ciento y un incremento de la velocidad de aclaramiento de +88 por ciento. La velocidad de la excreción de la radioactividad urinaria aumentó siendo mayor el incremento en la fracción no conjugada- etilacetato. El aumento de la excreción de 6-Hidroxycortisol apoya la presencia de inducción hepática (99).

Este artículo es importante porque en el tratamiento del asma bronquial se usa con mucha frecuencia fenobarbital y éste a su vez disminuye la efectividad del tratamiento con corticosteroides. Esto sería crucial en un paciente asmático dependiente de esferoides para su manejo (100).

Probablemente el acelerado aclaramiento del fenobarbital observado en algunos asmáticos podría explicarse como resultado de una interacción medicamentosa.

Recientemente se ha descrito una elevada incidencia de raquitismo en niños que reciben terapia anticonvulsivante por mucho tiempo, y también se describe hipocalcemia y elevaciones de la fosfatasa alcalina. Los cambios de los huesos osteomalácicos responden rápidamente a la administración de vitamina D (101, 102). Estudios recientes publicados por T. J. Hahn y colaboradores (1970) revelan que sujetos humanos que están en terapia crónica con fenobarbital (103, 104) manifiestan una velocidad elevada de la desaparición de vitamina D₃-³H del plasma y que los microsomas hepáticos son capaces de convertir rápidamente dicha vitamina o metabolitos más polares. Este metabolismo acelerado de la vitamina D inducido por fenobarbital podría ser la explicación de los cambios óseos observados en los pacientes. También como algo aparte podría ser usado el fenómeno para tratar las intoxicaciones por vitamina D. Recordar en aquellos casos de hipoparatiroidismo post-quirúrgico recientes a vitamina D o pacientes con nula absorción de vitamina D. La vitamina D₃ es estructuralmente similar a las hormonas esféricas y son acumuladas por el hígado. Estos compuestos se esperan son metabolizados a productos más polares por el sistema hepático. Los metabolitos urinarios detectados sugieren dicho efecto.

En otros capítulos se han mencionado algunas interacciones de los barbitúricos. A continuación se describen otros ejemplos.

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Alcohol	Aumento	En situaciones agudas, potenciación. Crónicamente se produce aceleración de la detoxificación del pentobarbital.	105 112
Antihistamínicos	Aumento	Ambos son sedantes.	112
Acido salicílico	Aumento narcosis	Pas disminuye detoxificación hepática.	106
Acido fólico	Disminuye ácido fólico	Alterada absorción, u utilización (?)	107
Doxiciclina	Aumento narcosis	Competencia por albúmina.	108
Furazolidona	Aumento narcosis	Ver IMAO.	
Sulfaetiltiazole	Aumento narcosis	Competencia por los sitios de unión del pentobarbital con la albúmina.	108
Sulfametazine	Aumento narcosis	Idem	108
Sulfamilamida	Aumento narcosis	Idem	108
Sulfanilurea	Aumento	(?)	108

Anticoagulante	Ver atrás	Inhibición enzimática. Ver anticoagulantes.	42, 43 68, 69, 87
Cloranfenicol	Aumento	Inhibe sistema hepático microsomal.	33, 63
Tranquilizantes menores	Aumento	Efecto aditivo sedación. S.R.A. (?)	112
Corticosteroides	Aumento	Lo referido.	
Bilirrubina	Disminuye niveles de bilirrubina	Aumento de glucuronil transferasa de vías alternati- vas. Efecto en sistema ex- cretorio hepático.	108 109 110
Difenilhidantoína	Disminuye efecto de la D.F.H.	Discutido atrás.	
Fenotiacinas	Efectos aditivos	Sistema reticular cerebro medio.	
Digital	Disminuye efecto del digital	Acción a nivel de mem- brana (?)	
Griseofulvina	Disminuye efecto antimicótico	Acelera metabolismo.	111

En los otros capítulos se pueden encontrar otros ejemplos.

D.—Anticonceptivos orales:

Niveles bajos de ácido fólico y vitamina B-12 son muy frecuentes durante el embarazo. Su mecanismo de producción ha sido atribuido por lo general a un parasitismo fetal. Es muy interesante que en años recientes se han publicado varios casos de deficiencia de ácido fólico en mujeres que reciben anticonceptivos orales. Inicialmente se consideró que las evidencias eran únicamente circunstanciales, pero varios estudios tienden a confirmar que dicha deficiencia es real (113, 114, 115, 116, 117). Aparentemente las anemias megaloblásticas se deben a que en las mujeres que reciben anticonceptivos existe un déficit de la absorción de los poliglutamatos fólicos, y no de los monoglutamatos. Sería interesante estudiar en Honduras a las mujeres que reciben anticonceptivos orales ya que de acuerdo a esta interacción la dieta es importante ya que de por sí no basta para corregir la anomalía y se necesita para ello ácido fólico en dosis farmacológicas. El problema se complica ya que hay alteraciones de varios aminoácidos y otras vitaminas (114).

A continuación se presentan algunas posibles interacciones de los anticonceptivos orales haciendo notar que se necesitan muchos estudios en este campo con el objeto de arribar a conclusiones definitivas. Vale la pena mencionar que el número de interacciones conocidas para estas hormonas son relativamente pocas por lo cual es un campo abierto para la investigación.

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Vit. A	Empeora aumento de Vit. A, producido por anticonceptivos.	Los anticonceptivos incrementan niveles de Vit. A, unida a alfa globulina a niveles tóxicos.	118
Piridoxina	Contrarresta depresión por anticonceptivos.	Los anticonceptivos disminuyen la unión de piridoxal fosfato y la apoenzima de sistema enzimático dependiente de B6.	119,120, 121,122.
Acido fólico	Contrarresta A, megaloblástica inducida por anticonceptivos.	Lo referido.	
Angiotensina	Probable aumento hipertensión inducida por anticonceptivos.	Anticonceptivos aumentan actividad sistema renina angiotensina tal vez por los niveles altos de progesterona que aumentan eliminación de Na.	123, 124
Corticoides	Probable aumento de corticoides (?)	Los anticonceptivos aumentan los niveles de corticoides unidos y libres.	125
Vitamina B-12	Probablemente contrarresta deficiencia de B-12 por an-	Los anticonceptivos orales disminuyen niveles de vitamina B-12 mecanismo (?).	
Andrógenos	Disminuye efectos androgénicos anticancerosos.	(?)	
Clofibrato	Disminución del efecto de Clofibrato	(?)	
Fenilbutazona	Disminución	Aumento del nivel de metabolismo	
Anticoagulantes cumarínicos	Disminución del efecto de cumarinas.	(ver atrás)	64, 65, 127
Fenobarbital	Probable disminución (?)	Fenobarbital aumenta hidroxilación de progestinas y estrógenos.	126
Hexobarbital	Probable disminución efecto del hexobarbital (?)	Inhibición y luego estimulación del metabolismo por las enzimas microsomales hepáticas por norathynodrel.	
Promazine	Disminución efecto de la promazine (?)	Aumento metabolismo	1
Zoxazolamine	Probable disminución efecto de la zoxazolamina (?)	Idem	126

E.—*Agentes antihipertensores:*

La guanetidina es uno de los más potentes y más comúnmente usados antihipertensores. Puede considerarse representativa de las drogas que deprimen las respuestas nerviosas post-ganglionares, en parte debida a una lenta liberación de la Noradrenalina en la unión neuroefectora, resultando en una disminución de las catecolaminas tisulares a un porcentaje más bajo de lo normal. Los antidepresores tricíclicos inhiben la captación de una amplia variedad de bases aromáticas sustituidas incluyendo la guanetidina (128). Por esa inhibición, el acceso de la guanetidina a su sitio de acción está bloqueado y consecuentemente falla en ejercer sus efectos hipotensores. La cloropromacina también inhibe la toma de aminas de una manera similar a las drogas tricíclicas. Se ha observado que la cloropromacina antagoniza los efectos hipotensores de la guanetidina. Et grado de antagonismo es tal que en estudios controlados se ha visto que la presión diastólica asciende progresivamente a niveles iniciales previos a la institución de terapia antihipertensiva (129). Probablemente la cloropromacina bloquea la toma de guanetidina el interior de la neurona donde la guanetidina ejerce su efecto (130).

En años recientes se han comunicado crisis hipertensivas bastante serias inclusive en algunos casos mortales en pacientes hipertensos que reciben inhibidores de mono amino-oxidasa (131). Estas crisis se han presentado después de la ingestión de queso, de frijoles (*vicia faba* L.) y otros alimentos (132, 133, 134, 135, 136). Los inhibidores de mono amino-oxidasa tienen la habilidad de bloquear la deaminación oxidativa de las aminas biogénicas. También inhiben otras enzimas incluyendo el sistema enzimático microsomal hepático. Las catecolaminas se acumulan en forma de Noradrenalina, Dopamina y Octamina en las terminaciones nerviosas. Inclusive, las dos últimas se ha considerado como "falsos transmisores" al predominar su acción sobre la de Noradrenalina. De todas maneras, el mecanismo de acción de los inhibidores de monoamino oxidasa en los casos de hipertensión es altamente especulativo. Lo importante es que hay acumulación de noradrenalina y ésta puede ser desplazada desde el interior de las neuronas hacia el receptor por algunas sustancias como la tiramina que, como se sabe, se encuentra en altas concentraciones en el queso. Al liberarse agudamente la Noradrenalina ejerce su efecto vasopresor y, en algunos pacientes, ha sido tan grande la respuesta que, como se mencionó anteriormente, han presentado accidentes cerebrovasculares y muerte. Ya han habido problemas médicos legales debido a esta complicación. El efecto se ha visto también con tranilcipromina. Pacientes que reciben pargilina en estudios controlados se ha visto que tienen ascenso de la presión arterial de más de 100 mm. Hg. cuando ingieren frijoles (*Vicia Faba*): La sustancia activa parece ser la 3,4 dihidroxifenil asnina. Es de hacer notar que tanto en el caso del incremento de presión arterial por queso o frijoles, la respuesta puede ser controlada por un bloqueador alfa-adrenérgico (Regitina). Amery A. (1970) comunica elevaciones de presión arterial en pacientes que ingieren queso después de Depresequina (137).

El problema se complica porque los inhibidores de mono amino son muchos, por ejemplo la furazolidona (138), y son empleados en muchos casos no sólo para tratar hipertensión arterial, son usados ampliamente en psiquiatría para el tratamiento de los pacientes deprimidos.

A continuación se presentan interacciones medicamentosas de algunos agentes antihipertensores.

Tiramina	Crisis hipertensiva	Liberación de catecolaminas por la tiramina.	132,133, 145
Insulina	Aumento del efecto de la insulina	Estimula liberación (?)	146
Droperinol	Aumenta efecto	Depresión de su metabolismo (?)	147
Levopoda	Aumento de presión arterial	Potenciación con el IMAO debido a que L. dopa es simpaticomimético.	147
Reserpina	Excitación	Aumento inicial de catecolamina en las terminaciones nerviosas (?).	149
Gotas nasales o antiasmáticos. (afedrina).	Pérdida del control de hipertensión.	Liberación de catecolaminas.	
Meperidina	Delirio, coma, hiperpirexia, hipertensión	Depresión del metabolismo de meperidina. Desconocido (?).	
Fenilpropanalamina	Aumento de la acción de fenilpropanolamina	Inhibición del sistema hepático microsomal.	
Metaramidol	Aumento de presión arterial.	Efecto simpático mimético acentuado.	150
Mefetermina	Aumento de presión arterial.	Efecto simpático mimético acentuado.	
Dopamina	Ligero aumento de presión arterial.	Efecto simpático mimético directo.	151
Noradrenalina	Ligero aumento de presión arterial.	Efecto simpático mimético directo.	151
Imipramina Amitriptalina	Excitación, delirio convulsiones.	Las catecolaminas se acumulan y luego viene liberación y bloqueo de captación.	125
L. Metildopa	Hipertensión, estimulación.	Estímulo de receptores (?)	153
Fenotiaccina	Aumenta efecto de las fenoticianas.	Inhibición de su detoxificación.	154

F.—Antibióticos:

Estudios clínicos y de laboratorio demuestran que una combinación de antibióticos puede resultar en un aumento de actividad mayor que un efecto aditivo de los dos agentes o en efectos aditivos simples. Sin embargo en los últimos años se han descrito casos de antagonismo.

Ha existido cierta tendencia a pensar que "si una droga es buena, la administración de dos debe ser mejor". La terapia antimicrobiana se ha basado en este tipo de razonamiento y por lo general nos ha llevado a los llamados "tiros de escopeta". Desafortunadamente, esto conduce a problemas que, a pesar de haber sido detectados desde hace unas 3 décadas, han sido poco conocidos. Por ejemplo: En los últimos años se acepta dividir los antibióticos en el grupo I que comprenden la penicilina, estreptocimina, bacitracina, neomicina y polimixinas y el II que abarca el cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina, novobiocina y también sulfonamidas. Los del grupo de la penicilina pueden ser aditivos o sinérgicos y los del segundo nunca llegan a ser bactericidas al combinarse y lo peor es que pueden contrarrestar el efecto bactericida del grupo de la penicilina. La historia de la división de estos grupos es muy interesante y ha sido magníficamente recopilada por Jawetz E. y Gunnison J. B. 1953 (155).

El estudio de las acciones combinadas de antibióticos comenzó con el problema de las endocarditis bacterianas que al principio eran muy resistentes a cualquier tratamiento ya que se tenía la penicilina. Al ser usada ésta se logró una remisión bastante buena de la mayoría de los casos, debido a *Streptococcus fecalis* que sólo respondían al tratamiento cuando se usaban combinaciones de penicilina y estreptomycinina. Después en el curso de otras investigaciones se observa que tanto la terramicina como la aureomicina y cloranfenicol eran antagonistas del efecto de la penicilina, de esta manera siguieron las investigaciones hasta el estado actual (156, 157, 158, 159, 160, 161). Últimamente se han descrito interacciones, no sólo entre combinaciones de antibióticos, sino también cuando se mezclan antibióticos con otras sustancias. Por ejemplo: sulfonamidas y aspirinas, cloranfenicol y fenilbutazona, etc.

Las interacciones de los agentes y quimioterapéuticos de la infección son muchas. A continuación se presentan ciertos ejemplos referidos a los antibióticos más comunes.

1. INTERACCIONES DE LAS SULFONAMIDAS			
<i>Droga</i>	<i>Interacciones</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Metatrexate	Aumento toxicidad del metotrexate	Desplazamiento de los sitios de unión a proteínas.	165
Clorpropamida	Hipoglicemia	Competencia por sitios de unión en albúmina.	621,163, 164
Fenilbutazona	Aumenta efecto de sulfonamida	Desplazamiento de la albúmina (?).	1
Tolbutamida	Aumenta efecto de sulfonamida	Desplazamiento de la albúmina.	162,163, 164

Ametopterina	Aumento de toxicidad de la ametopterina	(?)	
Penicilina	Disminuye efecto de la sulfonamida	Ver discusión.	
PABA	Idem	Competencia por la síntesis de ácido fólico.	166,167, 168,169.
Aspirina	Aumenta efecto de la aspirina o sulfonamidas	Compiten por las zonas fijadoras en la albúmina plasmática.	112, pág. 660
Trimetropim	Aumento del efecto de ambos	Potenciación en varias enfermedades entéricas y bruce- losos.	170,171, 172,173.
Cloranfenicol	Aumento de efectividad	En meningitis por H. influenzae.	127 pág. 1181
Adenina, guanina, hipoxantina, metionina	Disminuyen acción de la sulfonamida	Relación con PABA, metionina.	168, 169

2. INTERACCIONES DE CLORANFENICOL

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Anticoagulante	Aumenta efecto anticoagulante	Retarda biotransformación	33
Barbitúricos	Aumento del efecto de los barbitúricos	Inhibición de su metabolismo.	33
Codeína	Aumento del efecto de la codeína	Inhibición de su metabolismo.	
Difenilhidantoína	Aumento del efecto de la difenilhidantoína	Retarda biotransformación.	33
Cloropropamida	Aumento efecto de la cloropropamida	Metabolismo de cloropropamida está inhibido.	174, 175
Penicilina	Disminuye efecto de penicilina	Los inhibidores de síntesis proteica afectan inhibidores de la síntesis de pared.	127 pág. 1274, 176, 177
Sulfonilurea	Aumenta efecto hipoglicemiante	Inhibición del metabolismo por cloranfenicol.	33
Sulfadiazine Sulfasoxazole	Se potencian	Resultados buenos en meningitis por H. Influenza.	
Tolbutamida	Aumento de efecto tolbutamida	Retardo de la biotransformación de tolbutamida.	33

CIUDADANOS

Probenecid	Aumento del efecto de la penicilina	Disminución de la eliminación renal de la penicilina.	112 Pág. 658 169 Pág. 1458
Estreptomicina	Potenciación	Observado en infecciones por enterococo.	
Clortetraciclina		Observado en meningitis.	179, 180

6. INTERACCIONES DE LA GENTAMICINA

<i>Droga</i>	<i>Interacción</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Referencia</i>
Carbenicilina	Aditivos para tratar <i>P. aureginosa</i> (?) datos contradictorios	Gentamicin llega fácilmente a ribosomas en presencia de un inhibidor de la síntesis de membrana.	181
Carbenicilina	Incompatibilidad cuando se mezclan para soluciones T.V.		182, 183
Colistina	Efectos aditivos	En casos de <i>Pseudomonas</i> .	
Cloxacillin	Incompatibilidad cuando se mezclan para soluciones I.V.		182
Acido Etacrínico	Potencia neurotoxicidad	Altos niveles de gentamicina.	
Cefalosporinas	Incompatibilidad cuando se mezclan para soluciones I.V.		182
Ampicilina	Incompatibilidad cuando se mezclan para soluciones I.V.		182
Ampicilina	Efectos aditivos	Contra <i>Proteus</i>	182
Kanamicina	Idem	Idem	
Metoxifluorano	Nefrotoxicidad	Ambos son nefrotóxicos.	

7. INTERACCIONES DE LAS TETRACICLINAS

Penicilina	Disminución de acción	Observado en meningitis neumococcica y en escarlatina.	179, 184
Estreptomina	Aumento de acción	Observado en casos de brucelosis.	185
	Disminución de acción	En casos de meningitis por <i>H. Influenzas</i> .	
Metoxifluorano	Nefrotoxicidad aumentada	Ambos son nefrotóxicos.	186
Sales de calcio, magnesio, aluminio	Disminuyen efecto de las tetraciclinas	Disminución de absorción.	187

COMENTARIO

Como se puede apreciar, el uso de combinaciones de medicamentos constituye un verdadero problema para la terapéutica actual (188, 189). Estudios críticos sobre el mismo puntualizan que existen tanto ventajas como desventajas cuando se usan combinaciones de drogas (190, 191). Entre las primeras se pueden citar las siguientes: Permite adherirse a un régimen prescrito más fácilmente; proporciona más comodidad al paciente y al doctor (ya que simplifica instrucciones); las combinaciones a radios fijos son más baratas (20%) que cuando se usan drogas individuales; permite el uso de productos farmacéuticos que contienen medicamentos cuyas acciones son adecuadas en terapéutica. Entre las desventajas de uso de combinaciones de medicamento sobre todo a radios fijos podemos citar: Formulaciones en dosis inflexibles constituyen un verdadero inconveniente en pacientes enfermos; un ingrediente "oculto" que pase desapercibido al doctor puede originar efectos lamentables; aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas sobre todo cuando una casa farmacéutica se aparta un poco de la ética profesional lanzando al mercado combinaciones irracionales.

Bueno: cada quien puede adoptar una posición en pro o en contra del uso de combinaciones de drogas, lo importante es tener claro que existe el peligro de dañar un paciente y, debido a ello es que, en ciertos países, se están tomando medidas reguladoras del empleo de combinaciones medicamentosas que verdaderamente cambiarán el panorama terapéutico actual (192).

SUMARIO

En esta revisión se trata de hacer consciencia sobre el problema que ha despertado gran interés durante los últimos años: El uso de combinaciones de drogas y el peligro de la producción de interacciones medicamentosas que ello involucra. Se dieron algunas nociones sobre la farmacocinética de las interacciones medicamentosas, se proporcionaron modelos y luego se ilustraron con ejemplos de interacciones, mecanismos de producción y sus respectivas referencias; haciendo notar que no se consideraron todos los grandes grupos de medicamentos sino que solamente los anticonvulsivantes, anticoagulantes, anticonceptivos orales, antihipertensores, antibióticos y barbitúricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—PRESCOTT, L. F.: Pharmacokinetic Drug Interaction. *Lancet* 2: 1239, 1969.
- 2.—ROSENOER, V. M. and GILL, G. M.: Drug Interactions in Clinical Medicine. *Med. Clin. N. Amer.* 56: 585, 1972.
- 3.—BRESSLER, R.: Combined Drug Therapy. *Amer. J. Med. Sci.* 255: 98, 1968.
- 4.—PALMER, R. F.: Drug Interactions. *Med. Clin. N. Amer.* 55: 495, 1971.
- 5.—CHUDZIK, G. M.; YAFFE, S. J.: Drug Interaction. An important consideration for Rational Pediatric Therapy *Pediat. Clin. N. Amer.* 19: 131, 1972.
- 6.—HUSSAR, A.: Tabular compilation of drug interactions. *Amer. J. Pharm.*, 141: 109, 1969.
- 7.—AGGELER, P. M. et al: Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone. *New Eng. J. Med.*, 276: 496, 1967.
- 8.—CHRISTENSEN, L. K. et al: Sulphapenazole-induced hypoglycemia attacks in tolbutamide treated diabetes. *Lancet* 2: 1298, 1969.
- 9.—COOPER, J. R.; AXELROD, J. and BRODEE, B. B.: Inhibitory effects of B-Diethylamino ethyl Diphenyl propylacetate on a variety of drug metabolic. Pathways in vitro *J. Pharmacol, Exptl Therap.* 112: 55, 1954.
- 10.—SWINYARD, E. A.; MADSEN, J. A. and GOODMAN, L. S.: The effect of B-Diethylamino ethyl diphenil propylacetate (SKF No. 525 A) on the anticonvulsant. Properties of Antiepileptic Drugs *J. Pharmacol, Exptl Therap* 111: 54, 1954.
- 11.—COOK, L., TONER, J. J.; FELLOWS, E. J.: The effect of B. Diethyl aminoethyl propylacetate Hydrochloride (SKF N° 525-A) on Hexobarbital *J. Pharmacol Exptl Terap.* 111: 131, 1954.
- 12.—CONNEY, A. H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol, Rev.* 19: 317, 1967. 13.—BURNS, J. J.: Implications of Enzyme Induction for Drug Therapy. *Amer. J. Med.* 37: 327, 1964.
- 14.—BRODIE, B. B.; AXELROD, J.; COOPER, J. et al: Detoxification of drug and other foreign compounds by liver microsomes. *Science* 121: 603, 1955.
- 15.—BRODIE, B. B.; GILLETE, J. R. and LA-DU, B. N.: Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds. *Amer. Rev. Biochem.* 27: 427, 1958.
- 16.—HART, K. G.; ADAMSON, R. L.; FOUTS, J. R.: Stimulation of hepatic microsomal drug metabolism in the newborn and fetal rabbit. *Pharmacol Exptl, Therap.* 137: 103, 1969.
- 17.—WEINER, J. M. and MUDGE, G. H.: Renal tubular mechanism for excretion of organic acids and bases. *Amer. J. Med.* 36: 743, 1964.
- 18.—GIBALDI, M. and SCHWARTZ, M. A.: Apparent effects of probenecid on the distribution of penicillins in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9: 345, 1968.
- 19.—CUCINELL, S. A.; KOSTER, R.; CONNEY, A. H. and BURNE, J. J.: Stimulatory effect of Phenobarbital on the metabolism of Diphenylhydantoin. *Pharmacol. Exptl. Therap.* 141: 157, 1963.

- 20.—KUTT, H.; HAYNES, J.; VERELY, K.: The effect of Phenobarbital on plasma diphenylhydantoin level and metabolism in man and in rat liver microsomes. *Neurology, Minneap.* 19: 611, 1969.
- 21.—REYNOLDS, E. H.: Mental effects of anticonvulsants, and folic acids metabolism. *Brain.* 91: 1563, 1968.
- 22.—HORWITZ, S. J.; KLIPSTEIN, F. A.; and LEVELACE, R. E.: Relation of abnormal folate metabolism to neuropathy developing during anticonvulsant. *Drug Therapy Lancet.* 1: 563, 1968.
- 23.—MILLER, D. R.: Serum folate deficiency in children receiving anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 41: 635, 1968.
- 24.—DAHLKE, M. B. and MERTENS-ROESTER, E.: Malabsorption of folic acid due to diphenylhydantoin. *Bood* 30: 341, 1967.
- 25.—HUNTER, R.; BARNES, J. and MALTHEUS, D. M.: Effect of folic acid supplement on Serum Vitamin B-12 levels in patients on anticonvulsants. *Lancet* 2: 666, 1969.
- 26.—DOW, W. I. M.: Electroencephalogram in anticonvulsant folate induced Deficiency *Brit. Med. J.* 2: 207, 1971.
- 27.—WERF, E. E.; MAC GEE, J. and SHOLITON, J.: Effect of diphenylhydantoin on cortisol metabolism in man. *J. Clin. Invest.* 43: 1824, 1964.
- 28.—ROSENFELD, S.; SWILLER, A. I.; SHENOY, Y. M. V. and MORRISON, A. N.: Syndrome stimulating C. lymphosarcome induced by diphenylhydantoin Sodium. *J. Amer. Med. Ass.* 176: 491, 1961.
- 29.—GAMS, R. A.; NEAL, J. A. and CONRAD, F. G.: Hydantoin induced pseudolymphoma. *Ann. Intern. Med.* 69: 557, 1968.
- 30.—CHEREIBER, M. M. and Me GREGOR, J. D.: Pseudolymphoma Syndrome. *Archs. Derm.* 97: 297, 1968.
- 31.—SALTZSTEIN, S. L. and ACKERMAN, L. V.: Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drug and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cáncer* 12: 164, 1959.
- 32.—CONNEY, H. H. et al: Induction of liver microsomal 6 Beta hidroxilase by diphenylhydantoin or phenobarbital: An explanation for the increased excretion of 6-hidroxicortisol in humans treated with these drugs. *Life Sci.* 4: 1091, 1965.
- 33.—CHISTENSEN, L. K.; SKOVSTED, L.: Inhibition of drug metabolism by choloranfenicol. *Lancet.* 2: 1397, 1969.
- 34.—HANSEN, J. M.; KRISTENSEN, M. S.; KOUSTED, L.; CHRISTENSEN, L. K.; GARRETTSON, L. K.; PEREL, J. M. and DAYTON, G.: Dicumarol induced diphenylhydantoin intoxication, *Lancet.* 2: 265, 1966.
- 35.—Methylhenidate interaction with both anticonvulsants and ethyl biscoumacetate. *J. Amer. Med. Ass.* 207: 1053, 1969.
- 36.—OLESEN, O. V.: The influence of disulfirán and calcium carbimide on the serum diphenylhydantoin. *Arch. Neurol.* 16: 642, 1967.
- 37.—ROBERTH, A.: Wood sinoatrial arrest, an interaction between Phenytoin and lignocaine. *Brit. Med. J.* 1: 645, 1971.
- 38.—GARRETTSON, L. K.: Pharmacology of anticonvulsants. *Pediat. Clin. N. Amer.* 19: 187, 1972.
- 39.—GARRETTSON, L. K. and DAYTON, D. G.: Disappearance of phenobarbital and diphenylhydantoin from serum of children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11: 674, 1970.

- 40.—CUCCINELL, S. A.; CONNEY, A. H.; SANSUR, M. and BURNS, J. J.: Drug interaction in man. I. Lowering effects of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycumarin (Dicumarol) and diphenylhydantoin (Dilatin). *Clin. Pharmacol. Ther.* 6: 420, 1965.
- 41.—HANSEN, J. M. KRISTENSEN, M. and SKOVSTED, L.: Sulthiame as inhibitor of diphenylhydantoin metabolism. *Epilepsia*, 9: 17, 1968.
- 42.—AVELLANEDA, M.: Interferencia de los barbitúricos en la acción del Tromexan. *Medicina (B. Aires)*. 15: 109, 1955.
- 43.—DAYTON, P. G.; TORCAN y CHENQUIN, T. et al: The influence of barbiturates on coumarin plasma levels and protrombin response. *J. Clin. invest.* 40: 1797, 1961.
- 44.—WEÍNER, M.: Effect of centrally active drugs on the action of coumarin anticoagulants nature (London). 212: 1599, 1966.
- 45.—HUNNINGHAKE, D. B.; AZARNOFF, D. L.: Drug interactions with warfarin. *Arch. Intern. Med.* 121: 349, 1968.
- 46.—ROBINSON, D. S.; SYLVERSTER, D.: Interaction of commonly prescribed drugs and warfarin. *Ann. Inter. Med.* 72: 853, 1970.
- 47.—AGGELER, P. M.; O'REILLY, R. A.: Effect of heptabarbital on the response to bishydroxycoumarin in man. *J. Lab. Clin. Med.* 74: 229, 1969.
- 48.—JOHANSSON, S. A.: Apparent resistance to oral anticoagulant therapy and influences of hypnotics on some coagulation factors. *Acta Med. Scand.* 184: 297, 1968.
- 49.—CULLEN, S. J.; CATALANO, P. M.: Griseofulvin-Warfarin antagonism. *J. Amer. Med. Ass.* 199: 582, 1967.
- 50.—CATALANO, P. M. and CULLEN, S. L.: Warfarin antagonism by griseofulvin. *Clin. Res.* 14: 266, 1966.
- 51.—UDALL, J. A.: Drug interference with warfarin therapy. *Clin. Med.* 77: 20, 1970.
- 52.—BATTERMAN, R. C; GROSSMAN, A. J. and MOURATAFF, G. J.: Analgesic effectiveness of phenylramidol hydro chloride. *Amer. J. M. se.* 238: 315, 1959.
- 53.—CÁRTER, S.: Potentiation of the effect of orally administered antiioagulants by phenylramidol hydro Chloride. *New Eng. J. Med.* 273: 423, 1965.
- 54.— SOLOMON, M. H.; SCHRGIE, J. J.; WILLIAMS, D.: The displacement of phenilbutazone-14c and warfarin 14c from the human albumin by various drugs and fatty acids. *Biochem. Pharmacol.* 17: 143, 1968.
- 55.—FOX, S. L.: Potentiation of anticoagulant caused by pyrazole compounds. *J. Amer. Med. Ass.* 188: 320, 1964.
- 56.—SOLOMON, M. H. and SCHROGIE, J. J.: The effect of various drugs on the binding of warfarin 14-cto human albumin. *Biochem. Pharmacol.* 16: 1219, 1967.
- 57.—EISEN, M. J. and YONKERS, N. Y.: Combined effect of sodium warfarin and phenylbutazone. *J. Amer. Med. Ass.* 183, 1964.
- 58.—SOLOMON, M. H.; SCHROGIE, J. J.: Change in receptor site effect of D-thyroxine on the anticoagulant response to warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 8: 797, 1967.
- 59.—ANTLITZ, A. M.; MEAD, J. A.; TOLENTINO, M. A.: Potentiation of oral anticoagulant therapy by acetaminophen. *Curr, Ther. Res.* 10: 501, 1968.

- 60.—SHAPIRO, S.: Studies on prothrombin. VI The effect of synthetic vitamin K on the prothrombinopenia induced by salicylate in man. *J. Amer. Med. Ass.* 125: 546, 1944.
- 61.—MUSTARD, J. R.; PACKHAM, M. A.: Factors influencing platelet function: adhesion, release, and aggregation. *Pharmacol. Rev.* 22: 97, 1970.
- 62.—VESSELL, E. S.; PASSANANTI, G. T. and GRENE, F. E.: Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and Nortriptyline. *N. Engl. J. Med.* 283: 1483, 1970.
- 63.—WESER, J. K.; SELLERS, E. M.: Drug interactions with coumarin anti-coagulants (Part. II) *New Eng. J. Med.* 285: 547, 1971.
- 64.—SCHROGIE, J. J.; SOLOMON, H. M.; SIEVE, P. D.: Effect of oral contraceptives on vitamin K. dependent clotting activity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 8: 670, 1967.
- 65.—POLLER, L.; THOMSON, J. M. et al: Progesterone oral contraception and blood coagulation. *Br. Med. J.* 1: 554, 1969.
- 66.—PETERS, M. A. and FOUTS, J. R.: The inhibitory effect of aureomycin (Chlortetracycline) Pretreatment on some rat liver microsomal enzyme activities. *Biochem. Pharmacol.* 11: 715, 1962.
- 67.—SELLERS, E. M. and KOCK WESER, J.: Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide ethacrynic, mefenamic and nalidixic acids. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11: 524, 1970.
- 68.—GOSS, J. E. and DICK HAUS, D. W.: Increased bishydroxycoumarin requirements in patients receiving phenobarbital. *New Eng. J. Med.* 273: 1094, 1965.
- 69.—MAC DONALD, M. G. and ROBINSON, D. S.: Clinical observations of possible barbiturate interference with anticoagulation. *J. Amer. Med. Ass.* 204: 97, 1965.
- 70.—LACKNER, H. and HURT, V. E.: The effect of librium on hemostasis. *Amer. J. Med. Sci.* 256: 368, 1968.
- 71.—O'REILLY, R. A.; AGGLER, P. M.: Determinants of the response to oral anticoagulant drug in man. *Pharmacol. Rev.* 22: 35, 1970.
- 72.—SCHROGIE, J. J.; SOLOBON, H. M.: The anticoagulant response to bishydroxycoumarin II. The effect of D-thyroxine, clofibrato and Norethandrolone. *Pharmacol. Ther.* 8: 70, 1967.
- 73.—CUCINELL, S. A.; ODESSKY, L.; WEISS, M. and DAYTON, P. G.: The effects of chloral hydrate on bishydroxycoumarin metabolism. *J. Amer. Med. Ass.* 197: 366, 1966.
- 74.—Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Interaction between chloral hydrate and warfarin. *N. Eng. J. Med.* 286: 53, 1972.
- 75.—SELLERS, E. M. KOCH-WESER, J.: Potentiation of warfarin-induced hypoprothrombinemia by chloral hydrate, *N. Eng. J. Med.* 283: 827, 1971.
- 76.—GRINER, P. F. et al: Chloral Hydrate and warfarin interaction: Clinical significance? *Ann. Intern. Med.* 74: 540, 1971.
- 77.—OWENS, J. C; NEELY, W. B.; OWENS, W. R.: Effects of Sodium Dextrothyroxine in patients receiving anticoagulants. *N. Engl. J. Med.* 266: 76, 1962.
- 78.—JONES, R. J.; COHEN, L.: Sodium Dextro-thyroxine in coronary disease and hypercholesteremia. *Circulation*, 24: 164, 1961.

- 79.—SOLOMON, H. M.; SCHROGIE, J. J.: Change in receptor site affinity: A proposed explanation for the potentiating effect of D-thyroxine on the anticoagulant response to warfarin. *O-in. Pharmacol. Ther.* 8: 797, 1967.
- 81.—RORHSTEIN, E.: Warfarin effect enhanced by disulfiram. *J. Amer. Med. Ass.* 206: 1574, 1968.
- 82.—KATES, R.M.H. et al: Increased rate of clearance of drugs from the circulation of alcoholics. *Am. J. Med. Sci.* 258: 35, 1969.
- 83.—MARTIN, Y. C: The effect of ethchlorvynol on the drug-metabolizing enzymes of rats and dogs. *Biochem. Pharmacol.* 16: 2041, 1967.
- 84.—JOHANSSON, S. A.: Apparent resistance to oral anticoagulant therapy and influence of hipnotics on some coagulation factors. *Acta Med. Scand.* 184: 297, 1968.
- 85.—HAMBLIN, T. J. (letter) Interaction between warfarin and Rhenforman. *The Lancet* 2: 1327, 1971.
- 86.—KOCK-WESER, J.: Potentiation by glucagon of the hypoprothrombinemic action of warfarin. *Ann. Intern. Med.* 72: 331, 1970.
- 87.—MAC DONALD M. G. et al: The effects of phenobarbital, Chloral betaine and glutethimide administration on warfarin plasma levels and hypoprothrombinemic responses in man. *Clin. Pharmacol Ther.* 10: 80, 1969.
- 88.—GARRETSON, L. K., PEREL, J. M.; DAYTON, P. G.: Methylphenidate interaction with both anticonvulsants and ethilbiscoumacetate. A new action of methylphenidate. *J. Amer. Med. Ass.* 207: 2053, 1969.
- 89.—HRDINA, P.; RUSNAKOVA, M., and KOVALCIK, V.: Changes of hypoprothrombinemic activity of indirect anticoagulants after MAO. Inhibitors and reserpina. *Biochem. Pharmacol.* 12: Suppl 1, 1963.
- 90.—SHINAMOTO, T. TAKEUCHI, K. and ISHIOKA, T.: Preventive effectiveness of MAO inhibitor and ineffectiveness of prothombinopenic anticoagulant against increase in plasma trombin activity by adrenaline, cholesterol. *Am. Heart, J.* 64: 71: 1962.
- 91.—EIPE, J.: Drugs effecting therapy with anticoagulants. *Med. Clinic N. Amer.* 56: 255, 1972.
- 92.—EKERT, H.; MUNTZ, R. H.; COLEBATCH, J. H.: Decreased anticoagulant tolerance with oxymetholone. *Lancet.* 2: 609, 1971.
- 93.—ROBINSON, B.H.B.; HAWKINS, J. B. and ELLIS, J. E.: Decreased anticoagulant tolerance with oxymetholone. *Lancet.* 1: 1356, 1971.
- 94.—PIRK, L. A. and ENGELBERG, R.: Hypoprothrombinemic action of Quinine Sulfate. *J. Amer. Med. Ass.* 128: 1093, 1945.
- 95.—KOCH-WESER, J.: Quinidine induced hypoprothrombinemic hemorrhage in patients in Chronic warfarin therapy. *Ann. Intern. Med.* 68: 511, 1968.
- 96.—GAZZANIGA, A. B.; STEWARD, D. R.: Possible quinidine induced hemorrhage in patient in chronic warfarin sodium. *N. Engl. J. Med.* 280: 711, 1969.
- 97.—CHAPLIN, H.; CASSELL, M.: Studies on the possible relationship of tolbutamide to dicumarol in anticoagulant therapy. *Am. J. Med. Sci.* 235: 706, 1958.
- 98.—TALBOT, J. M.; MEABE, B. W.: Effect of silicones on the absorption or anticoagulant drugs (letter) *Lancet.* 1: 1292, 1971.
- 99.—BROKS, S. M. WERL, E. E.; ACKERMAN, S. J. et al: Adverse effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in asthmatics. *Lancet.* 286: 1125, 1972.

- 100.—SCHWARTZ, H. J.; LOWELL, F. C.; MELBY, J. C.: Steroid Resistance in Bronchial Asthma. *Ann. Intern. Med.* 69: 493, 1968.
- 101.—RICHENS, A. and ROWE, D. J. B.: Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Brit. Med. J.* 4: 73, 1970.
- 102.—DENT, C. E.; RICHENS, A.; ROWE, D.J.B.; STAMP, T.C.B.: Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit. Med. J.* 4: 69, 1970.
- 103.—HAHN, T. J.; BIRGE, S. J.; SCHARP, C. R. and AVIOLL L. V.: Phenobarbital induced alterations in vitamin D. *Metabolism. J. Clin. Invest.* 51: 741, 1972.
- 104.—HAHN, T. J.; HADDAD, J. G.; BIRGE, S. J. and AVIOLÍ, L. V.: Phenobarbital induced acceleration of vitamin D. *Metabolism. J. Clin. Invest.* 49: 39, 1970.
- 105.—MISRA, P. S.; LEFEVRE, A.; ISHII, H.; RUBÍN, E. and LIEBER, C.: Increase of ethanol, meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and in rats. *J. Amer. Med. Ass.* 51: 346, 1971.
- 106.—ROGERS, L. A.; ALCÁNTARA, G. A. and FOUTS, J. R.: p-amino salicylic acid induced prolongation of hexobarbital sleeping time *pharmacol. Exptl Ther.* 111: 55, 1954.
- 107.—WASMAN, S.; CORCINO, J. J.; HERBERT, V.: Drugs, toxins and dietary amino acids affecting vitamin B-12 or folic acid absorption or utilization. *Amer. J. Med.* 48: 600, 1970.
- 108.—PAGNINI, G.; DI CARLO, F.; GENAZZANI, E.: Enhancement of pentobarbital narcosis by drugs competing on the serum protein binding. *Bioch. Pharm.* 20: 3247, 1971.
- 109.—KHANA, N. N.; HARPER, E. R. and STERN, L.: In vitro effect of sodium phenobarbital and diethylnicotinamide (coramine) on the protein binding of bilirubin. *Clin. Biochem.* 2: 349, 1969.
- 110.—KREEK, J. M.; SLEISENGER, M. H.: Reduction of serum unconjugated bilirubin with phenobarbitone in adult congenital Non-Haemolytic unconjugated hyperbilirubinemia. *Lancet.* 2: 73, 1-68.
- 111.—RAMBOER, C.; THOMPSON, R.P.H.; WILLIAMS, R.: Controlled trials of Phenobarbitone therapy in neonatal Jaundice *Lancet.* 1: 966, 1969.
- 112.—BUEFIELD, D.; CHILD, K. J, ATKINSON, R. M. and TOMICH, E. G.: An effect of phenobarbitone on blood-levels of griseofulvin in man. *Lancet.* 2: 1042, 1963.
- 113.—GOTH, A.: *Farmacología médica.* Quinta edición, pág. 656, 1971.
- 114.—PATÓN, A.: Oral contraceptives and folate deficiency. *Lancet.* 1: 418, 1969.
- 115.—SHOJANIA, M. A.: Effects of oral contraceptives on vitamin B-12 metabolism (letter). *Lancet.* 2: 932, 1969.
- 116.—SHOJANIA, M. A.; BARNES, H. G.: Oral contraceptives and serum folate levels. *Lancet* 1: 1376, 1968.
- 117.—SPRAY, G. H.: Oral contraceptives and serum folate levels. *Lancet* 2: 110, 1969.
- 118.—MC LEAN, F. W.; HEINE, M. W.; HELD, B.; STREIFF, R. R.: Relationship between the oral contraceptive and folic acid metabolism. Serum folic acid concentrations. *Amer. J. Obst. Gyn.* 104: 745, 1969.

- 119.—FAL, I; PARKINSON, C; CRAFT, L: Effects of oral contraceptives on Human plasma Vitamin A. levels. *B. Med. J.* 2: 436, 1971.
- 120.—ROSE, D. P-: Oral contraceptives and depression. *Lancet* 2: 321, 1969.
- 121.—BAUMLATL, M. J.; WINSTON, R: Piridoxine and the pill (letter). *Lancet* 1: 832, 1970.
- 122.—CHRISTIE, G.: Piridoxine and the pill (letter). *Lancet* 1: 1065, 1970.
- 123.—PRICE, S. A.: Oral contraceptives and depression (letter). *Lancet* 2: 158, 1969.
- 124.—HARRIS, P. W. R.: Malignant hypertension associated with oral contraceptives. *Lancet*. 2: 466, 1969.
- 125.—HORROBIN, D. F.: Oral contraceptives and malignant hypertension (letter). *Lancet*. 2: 1008, 1969.
- 126.—RICARDS, P.: Cortisol excess and complications all the contraceptive pill (letter). *Lancet*. 2: 1007, 1969.
- 127.—JUCHAU, M. R.; FOUTS, J. R.: Effects of norethynodrel and progesterone on hepatic microsomal durg-metabolizing enzyme systems. *Biochem. Pharmacol.* 15: 891, 1966.
- 128.—GOODMAN, L. S. and GILLMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. Fourth Edition. 1454, 1970.
- 129.—ITCHELL, J. R.; CAANAVUGH, J. H.; ARIAS, L.; OATES, J. J.: *Clin. Invest.* 49: 1595, 1970.
- 130.—FANN, W. E.; JANOWSKY, D. S.; DAVIES, J. M.; OATES, J. A.: Chlorpromazine reversal of the antihypertensive actions of guanetidine. *Lancet* 2: 436, 1971.
- 131.—SHORE, P. A.; GIACHETTI, A.: Dual actions of guanetidine on amine uptake mechanism in adrenergic neurons. *Biochem. Pharmac.* 15: 899, 1966.
- 132.—BLACK, W. et al: Hypertensive crisis associated with monoaminoxidase inhibitors. *Lancet*. 1: 722, 1964.
- 133.—HORWITZ, D. et al: Monoamine oxidase inhibitore, tyramine, and chese. *J. Amer. eMd. Ass.* 188: 1108, 1964.
- 134.—BERESFORD, D. E.: Tranylcipromine and chese. *Lancet*. 2: 691, 1963.
- 135.—CUTHILL, J. M.; GRIFFITHS, A. B. and POWELL, D.E.B.: Death as sociated with tranycypromine and cheese. *Lancet*. 1: 1076, 1964.
- 136.—O'CONNOR, G. J.: Chese and "Parnate". *Lancet*. 2: 145, 1970.
- 137.—HODGE, J. V.; NYE, E. R. and EMERSON, G. W. onoamineoxidase inhibitore Broad Beans, and hypertension. *Lancet*. 1: 1108, 1964.
- 138.—AERY, A. and DELOOF, W.: Chese reaction during Debrisoquine treatment. *Lancet*. 2: 613, 1970.
- 139.—POTTINGER, W. A.; SOYANGCO, F. G. and OATES, J. A.: The inhibition of monoamine-oxidase in man by furazolidone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9: 442, 1968.
- 140.—MITCHELL, J. R.; ARIAS, L. and OATIS, J. A.: Antagonism of the antihypertensve action of guanetidina sulfate by desypramine hydrochloride. *J. Amer. eMd. Ass.* 202: 973, 1967.
- 141.—ELIS, J.; LAURENCE, D. R.; ATIE, H. and PRICHARD, B.N.C.: Modification by monoamine oxidase inhibitors of the effects of some sympathomimetics on blood pressure. *Brit. Med. J.* 2: 75, 1965.
- 142.—MASÓN, A.: Fatal reaction associated with tranylecypromine and methylamphetamine. *Lancet*. 1: 1073, 1962.

- 143.—DOMINO, E. R.; SULLIVAN, T. S. and LUBY, E. D.: Barbiturate intoxication in a patient treated with a monoamino-oxidase inhibitor. *Amer. J. Psychiat.* 118: 941, 1962.
- 144.—HERTHING, G.; AXELROD, J. and with by L. G.: Effect of drug on the uptake and metabolism of H³ Norepinephrine. *J. Pharmacol. Expt. Ther.* 134: 146, 1961.
- 145.—MURCHALL, E.: Effect of cocaine and related drugs on the uptake of noradrenaline by heart and spleen. *Br. J. Pharma. Chemother.* 16: 352, 1961.
- 146.—BLACKWELL, B.: Hipertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet.* 2: 849, 1963.
- 147.—FROLMAN, L. A.: The endocrine function of the pancreas. *A. Rev. Physiol.*, 31: 353, 1969.
- 148.—PENLIGTON, G. N.: Droperidol and monoamine-oxidase Inhibitors. *Brit. Med. J.* 1: 483, 1966.
- 149.—HUNTER, K. R.; BOAKES, A. J.; LAURENCE, D. R. and STERN, G. M.: Monoamine-oxidase inhibitors and L-Dopa. *Brit. eMd. J.* 3: 388, 1970.
- 150.—BRODIE, B. B.: Physicochemical and biochemical aspects of pharmacology. *J. Amer. Med. Ass.* 202: 600, 1967.
- 151.—ELIS, J.; LAURENCE, D. R.; MALTIE, H. and PRICHARD, B.N.C.: Modification by monoamine-oxidase inhibitors of the effect of some sympathomimetics on blood pressure. *Brit. Med. J.* 2: 75, 1967.
- 152.—HORWITZ, D.; GOLDBERG, L. I. and SJOERDSMA, A.: Increased blood pressure responses to dopamine and Norepinephrine produced by monoamine inhibitors in man. *J. Lab. Clin. Med.* 56: 747, 1960.
- 153.—BRACHFELD, J.; WIRTSHIAFTER, A. and WOLFE, S.: Imipramine tranylcypromine incompatibility, near-fatal toxic reaction. *J. Amer. Med. Ass.* 186: 1172, 1963.
- 154.—ROSSUM, J. M. and HURKMANS, J. A.: Reversal of the effect of alfa methyl dopa by monoamine-oxidase inhibitors. *J. Pharm. Mac.* 15: 493, 1963.
- 155.—CLARK, W. C. and J. DEL GIUDICE: Principles of psychopharmacology. First Edition. Page 86, 1970.
- 156.—JAWETZ, E. and GUNISSON, J. B.: Antibiotic synergism and antagonism: An assesment of the problem. *Pharmacol. Rev.* 5: 175, 1953.
- 157.—BADER, M.; BADER, R. P. and FRIEDBERG, C. K.: Cause of failure in treatment of sub-acute bacterial endocarditis. *J. Amer. Med. Ass.* 145: 1498, 1952.
- 158.—CATIS, J. E.; CHRISTIE, R. V. and GARROD, L. P.: Penicillin resistant subacute bacterial endocarditis treated by a combination of penicillin and streptomycin. *Brit. M. J.* 2: 1160, 1950-
- 160.—HUNTER, T. H.: Speculations on the mechanism of cure of bacterial endocarditis. *J. Amer. Med. Ass.* 144: 524, 1950.

- 161.—JAWATZ, E.; GUNNISON, J. B. and COLEMAN, V. R.: The combined action of penicillin with streptomycin or chloromycetin on enterococci in vitro. *Science* 111: 254, 1950.
- 162.—JAWATZ, E.; GUNNISON, J. B. and SPECK, R. S.: Studies on antibiotic synergism and antagonism. The interference of aureomycin Chloranfenicol, and terramicin with action of streptomycin. *Am. J. Med. Sci.* 222: 404, 1951.
- 163.—CHRISTENSEN, L. K.; HANSEN, J. M. and KRISTENSEN, M.: Sulpha-phenazole induced hypoglycemic attacks in tolbutamide treated diabetics. *Lancet* 2: 1298, 1963.
- 164.—SOELDNER, J. S.; STEINKE: Hipoglicemic in tolbutamide-treated diabetes. *J. Amer. Med. Ass.* 193: 398, 1965.
- 165.—TUCKER, G. and HIRSEH, J.: Sulfonamide-Sulfonyl urea interaction. *N. Engl. J. eMd.* 286: 110, 1,972.
- 166.—DIXON, R. L.; HENDERSON, E. S. and RALL, D. P.: Plasma protein binding of methotrexate and its displacement by various drugs. *Fed. Proc.* 24: 454, 1965.
- 167.—FINDLAY, G. M.: The action of sulphanilamide on the virus of limpho-granuloma venereum. *Brit. J. Expert. Path.* 21: 356, 1940.
- 168.—SELBIE, F. R.; The inhibition of the action of sulphanilamide in mice by p-aminobezoic acid. *Brit. J. Expert. Path.* 21: 90, 1940.
- 169.—HARRIS, J. S. and KOHN H. J.: On the mode of action of the sulfonamides II the specific antagonism between methionine and the sulfonamides in *Escherichia coli*. *J. Pharmacol. & Exptl Ther.* 73: 383, 1941.
- 170.—DRILL, V. A.: *Farmacología Médica*. Primera Edición, página 1429.
- 171.—BUSHBY, S.R.M. and HITCHINGS, G. H.: Trimethoprim a sulphona-mide potentiator. *Br. J. Pharmac, Chemother.* 33: 72, 1968.
- 172.—LATS, et al: Acute Brucellosis treated with Trimethoprim and sulfame-troprim and sulfamethoxazole. *Brit. J.* 3: 256, 1970.
- 173.—FARID, Z. et al: Trimethoprim-Sulfatnethoxazole in enteric fevers. *Brit. M. J.* 3: 323, 1970.
- 174.—FRIED, D. G.: *The year Book of drug therapy*. page 243, 1972.
- 175.—PETIT PIERRE, B. and FABER, J.: Chlorpropamide and Chloram-phenicol. *Lancet*. 1: 143, 1970.
- 176.—HANSTED, P. D.: Chlorpropamide and chloranfenicol. *Lancet* 1: 1173, 1970.
- 177.—JAWETZ, E.; GUNNISON, J. B.; SPECK, and COLEMAN, V. B.: Studies on antibiotic synergian and antagonism: The interference of chlo-ranphenicol with the action penicillin. *A.M.A. Arch. Intern. Med.* 87: 349, 1951-
- 178.—CHANG, T. W. and WEINSTEIN, L.: Inhibitory effects of other anti-biotics on bacterial morphologic changes induced by penicillin. *Nature* 211: 763, 1966.

- 179.—DENNER BROWN, L. G.; DRUCKER, D. B.: Combination of penicilin and metronidazole. *Lancet* 2: 746, 1969.
- 180.—LEPPER, M. H. and DOWLING, H. F.: Treatment of pneumococcic meningitis with penicillin compared with penicillin plus Aureomycin. *AMA Archs. Int. Med.* 88: 489, 1951.
- 181.—LEPPER, M. H.: Resistance to antibiotic combinations: Laboratory and clinical studies. *Postgrad. Med.* 22: 425, 1957.
- 182.—SCHIMPF, S.; SATTERLEE, W.; YOUNG, V. M. and SERPICK, A.: Therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile cancer patients. *N. Engl. J. Med.* 284: 1061, 1971.
- 183.—NOONE, P.; PATTISON, J. R.: Therapeutic implications of interaction of Gentamicin and Penicillins. *Lancet.* 2: 575, 1971.
- 184.—LEVINSON, M. E. and KAYE, D.: Carbenicilin pus gentamicin. *Lancet.* 2: 45, 1971.
- 185.—WEISTEIN, L.: The use and abuse of antimicrobial agents. *Med. Sci.* 14: 34, 1963.
- 186.—KILLOUGH, J. H.: Combination antibiotic therapy of Brucellosis. *Postgrad. Med.* 22: 527, 1957.
- 187.—COUSINS, M. J. and MAZE, R. I.: Tetracycline methoxyfluranc Anesthesia and Renal Dysfunction. *Lancet.* 1: 751, 1972.
- 188.—KUNIN, C. M. and FINLAND, M.: Clinical Pharmacology of the tetracycline antibiotics. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 2: 51, 1965.
- 189.—MAC GREGOR, PETRIE, J. C. and WOOD, R. A.: Drug interactions. *Brit. M. J.* 1: 389, 1971.
- 190.—FOOTS, J. R.: Drug intercatons Effects of drugs and chemicols on drug metabolism. *Gastroenterolgy.* 46: 486, 1964.
- 191.—BRIAN, C. W.: Drug combinations. *Curr. Med. Res.* 1: 78, 1972.
- 192.—MAC MAHON, F. G.: Drug combinations A. Critique of proposed new federal regulations. *J. Amer. Med. Ass.* 216, 1008.
- 193.—Council on drugs. Fixed-dose combinations of drugs. *J. Amer. Med. Ass.* 213: 1172, 1970.

MEDICINA HISTÓRICA

EN GRECIA. *La primera mujer médico* (A.C.)

Aunque la ley prohíbe a las mujeres y a los esclavos dedicarse a la Medicina, una joven ateniense, *Agnodice*, ha logrado realizar sus estudios médicos bajo un disfraz masculino.

Su ambición era convertirse en comadrona, pues en Grecia el arte del alumbramiento está abandonado en manos de matronas incultas y muchas mujeres, por pudor, rehúsan dejarse examinar por un médico. Nada más instalada, Agnodice ha empezado a recibir una considerable clientela femenina, de tal forma que algunos colegas envidiosos, creyéndola un hombre, la han acusado de seducir a sus clientes, con la consiguiente transgresión del Juramento.

Agnodice ha creído que la mejor manera de rehabilitarse era descubriendo su sexo ante el Areópago, pero sus rivales han aducido entonces que, como mujer, transgredía la ley en el ejercicio de su arte.

Ha sido necesaria la intervención de sus nobles clientes atenienses para que el Areópago accediese a absolverla y modificar la ley. ¡He aquí una gran victoria del feminismo!

SABIOS CONSEJOS

A UN ESTUDIANTE JOVEN

"Entre las cosas que incumben al estudiante de Medicina están: que debería estar presente, constantemente, en los hospitales y casas de salud, en compañía de los profesores de Medicina más perspicaces, interrogar frecuentemente sobre el estado de los enfermos y los síntomas aparentes que presentan, conservar en el espíritu las variaciones de estos síntomas y las indicaciones que se hagan, sea en bien o en mal. Si sigue estos preceptos, su terapéutica será eficaz y ganará el afecto y el respeto de los enfermos; en fin, no dejará de percibir los provechos y ventajas que se siguen de ello."

Ibn-Abbas (Kitab El Malaki 950 d.J.C.)

A UN MEDICO JOVEN

"El médico debe ser de carácter sensible, de natural prudente y dulce y especialmente dotado, además, de observación penetrante, capaz de beneficiar a cada uno con un diagnóstico exacto, es decir, de una deducción rápida de lo desconocido por medio de lo conocido. El médico no puede ser de carácter

sensible si no reconoce la nobleza del hombre; no sabría tener un espíritu filantrópico si no estuviera imbuido de lógica; ser un observador penetrante si no está fortificado con la ayuda divina; ni diagnosticar correctamente si no llega a una exacta comprensión de la causa del mal."

Ibn Arudi (Cahar Makala, 1155 d.J.C.)

¿DONDE ESTA LA VACA?

Una de las curas psiquiátricas más famosas entre las descritas en los tratados, es la practicada por Avicena en un príncipe de la casa de Buwyá que se imaginaba ser una vaca y gritaba: "*¡Matadme para hacer un buen estofado con mi carne!*" Avicena le envió un mensajero avisándole que podía alegrarse porque el matarife iba a matarle. El enfermo declaró estar encantado con la noticia. Algo después, se presentó el propio Avicena en la casa con un cuchillo en la mano y preguntando: "*¿Dónde está la vaca? ¡Voy a matarla!*" El joven príncipe empezó a bramar para hacerse notar. Avicena le hizo estirarse en el suelo, con ataduras en pies y manos, palpólo y luego declaró: "*Esta vaca está demasiado delgada. Antes de matarla hay que engordarla.*" Desde aquel momento el enfermo aceptó con alegría la comida, con lo que volvieron sus fuerzas; pudo sobreponerse a su locura y curó rápidamente.

DEVOLVED A ESCIPIÓN LO QUE ERA DE CÉSAR

La ley Numa Pompilio ordena abrir el vientre y seccionar el útero de toda mujer que haya muerto encinta.

Se obtiene (a veces) un niño vivo. Se recuerda que Baco y Esculapio nacieron así.

En Roma fue Escipión el Africano el primero a quien se vio nacer de este modo y merecer el nombre de César (que quiere decir nacido de una matriz cortada).

En recuerdo del vencedor de Cartago (y no de Julio César, como se pretende corrientemente), los cirujanos y comadronas llamaron "cesárea" a esta operación.

LO QUE GALENO PIENSA DE HIPÓCRATES

Como fue el primero en contrar la vía de la Medicina, dio sólo unos pasos. Anduvo un poco a la ventura, no se detuvo en los lugares importantes, olvidó algunas indicaciones esenciales, algunas distinciones necesarias.

Deseando ser breve, fue a veces oscuro. Dice sólo pocas cosas sobre las enfermedades complicadas. En una palabra, él empezó, es necesario que otro acabe. Abrió un camino, hay que hacerlo practicable.

MÉDICOS FAMOSOS

ASKLEPIOS

En Tesalia vive la bella princesa Coronis. Su padre, el Rey Flegias, el de los hermosos corceles, guerra en el Peloponeso. En su palacio, la bella princesa se aburre. Apolo pasa por allí...

Y, ahora, la bella princesa lleva en su seno el fruto sagrado de sus amores divinos...

Pero, ¡ay! Coronis sigue aburriéndose y basta con que cualquier extranjero llegue al país para que lo reciba en su lecho. Este concepto de la hospitalidad irrita a Apolo, quien envía a su hermana Diana. La traidora sucumbe a las flechas de oro de la divina cazadora.

Cuando está colocada ya sobre la pira fúnebre, se deja oír la potente voz de Apolo: "No he de sufrir que mi hijo perezca de tan deplorable muerte y participe de la suerte fatal de su madre."

Tras decir esto, de un solo paso se coloca ante la pira: La resplandeciente llama se alza ante él y abre el vientre maldito. El dios arranca el niño del seno materno y, al mismo tiempo, inventa el alumbramiento por vía abdominal.

Así nació, hacia el año 1260, Asklepios, al que los latinos conocen por Esculapio.

Abandonado en el monte Titeion, es descubierto por un perro y amantado por una cabra.

Es el centauro Quirón quien le enseña el modo de curar las dolorosas enfermedades de los hombres.

Se le vuelve a encontrar, ya como médico, junto a Jasón y a Orfeo durante la expedición de los argonautas.

Convertido en soberano de Tesalia, Asklepios, rey médico, cura mediante la palabra, las plantas y el cuchillo.

También recomienda escuchar música o cantos, para ayudar a la curación de las enfermedades graves.

Pero he aquí que, no contento con realizar miles de curaciones, quiere también resucitar a los muertos. Devuelve la vida al virtuoso Hipólito, hijo de Teseo, A todo esto, Zeus, irritado contra este hombre que se toma atribuciones de dios, lanza su rayo sobre Asklepios e Hipólito.

Pero Zeus, que no es rencoroso, abre la puerta del Olimpo a Asklepios, que se convierte así en el Dios-sanador.

FINALMENTE UN POCO DE SEGURIDAD SOCIAL

(1200 a. de J.C.)

¡REGOCIGEMONOS! Se preparan grandes obras y ya sabemos que en Egipto, cuando la construcción prospera, todo prospera.

Nuestro gran Faraón Ramsé II, reemprende un proyecto de más de mil años de antigüedad; proyecto establecido a petición del Rey Merreréh, de la VI dinastía, para unir el Mediterráneo con el Mar Rojo, por el Nilo y un canal, a través de Egipto.

Ramsés II ha firmado ya el decreto movilizand o obreros en todos los pueblos. Pero, a la vez, ha ordenado instituir una medicina del trabajo eficaz.

Con tal motivo se han creado diversos cargos: el de Médico de los mineros y de los canteros, que tendrán a sus órdenes a los médicos destinados a cada grupo de trabajadores; el de Médico de los colonos, que se encargará de los cuidados del personal ocupado en los terrenos reales; y, finalmente, el de Médico de los obreros de la Necrópolis.

Los reglamentos prevén visitas médicas regulares; los enfermos serán separados de sus camaradas y enviados a unos campos especiales, en donde reposen y disfruten de aire sano. En caso de epidemia, se crearán campos de aislamiento. Cada año los obreros deberán incendiar sus cabañas, como medida de higiene, y edificar otras nuevas. Por la misma razón, les será prohibido hacer sus necesidades en los lugares de trabajo.

Este es el inicio de un sistema inteligente, y racional, susceptible de aportar, por fin, a los trabajadores un poco de seguridad social.

ASKLEPIOS LLEGA A ROMA (291 a.J.C.)

El dios Esculapio ha llegado esta mañana a Roma remontando el Tíber en barco. Se sabe que tras la epidemia de peste que devastó el año pasado la población romana, había sido enviada a Epidaur o una embajada especial para traer a aquel que los griegos llaman Asklepios.

El dios ha tomado la forma de una serpiente —que los griegos nos han cedido a precio de oro.

Desde ayer, todo un pueblo se precipita al encuentro del dios. Las madres, los padres, las vírgenes que cuidan de los fuegos de Vesta, le saludan con gritos de alegría.

En los altares alzados a todo lo largo de ambas orillas, se veía chisporrotear el incienso llenando el aire de aromática humareda. Por todas partes las víctimas degolladas regaban con sangre caliente los cuchillos que las herían.

Apenas llegada a la Capital del Mundo, la serpiente se irguió en lo alto del mástil, mirando en torno suyo, buscando una morada que le conviniera.

Luego, abandonando por sí misma el navío, ganó a nado la isla del Tíber, frente al monte Capitolino.

Recobrando su figura divina, entre las aclamaciones de la muchedumbre, puso fin en el acto al azote que nos amenazaba.

Se levantará un templo en el lugar en que Esculapio salvó la ciudad. Se dará a este santuario la forma —única en su género— de una nave, para recordar el viaje divino.

EXTRACTOS DE REVISTAS

MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO Maternidad

Universitaria de Basilea (Jefe médico: Prof. Dr. O. Kaser)

H. Stamm

1. *Influencia de los períodos del embarazo en las prescripciones medicamentosas*

En la prescripción de medicamentos durante el embarazo es decisivo el que siempre sufren su acción dos organismos, el de la madre de reacción "normal" y el del feto, de reacción "supersensible". La diferente sensibilidad trae consigo la posible aparición de lesiones fetales en todo el tratamiento medicamentoso de la madre.

Es conocido el que el efecto farmacológico de los medicamentos sobre las células es tanto más intenso cuanto más rápidos transcurren su metabolismo, multiplicación y crecimiento. Por ello, los medicamentos tienen una acción más intensa en las fases de la vida que siguen a la fecundación, es decir, en la blastogénesis (— estadio de los blastómeros + estadio del blastocisto; dos semanas). En el estadio de la embriogénesis (gastrulación y organogénesis; diez semanas) disminuye la sensibilidad del feto a los medicamentos. A pesar de ello, aún es tan grande que el ginecólogo debe considerar la posible aparición de lesiones embrionales medicamentosas al realizar cualquier prescripción durante los tres primeros meses del embarazo. A continuación, en la fase del desarrollo embrionario (cuarto hasta noveno mes) es más fácil planear una terapéutica medicamentosa de la gravida. A pesar de ello, el feto es siempre mucho más sensible a los medicamentos que el aún supersensible niño pequeño o que el adulto.

La diferenciación de estos tres períodos tiene el siguiente significado desde el punto de vista farmacológico: durante la blastogénesis (primeras dos semanas) todas las células tienen la misma e intensa potencia de crecimiento; todas las células pueden ser dañadas por los medicamentos y el fruto de la concepción muere (figura 1). Durante la embriogénesis (hasta la doceava semana), las células que crecen más de prisa son las que participan en la formación de un órgano; en las intoxicaciones se lesionan estas células de forma electiva y pueden aparecer malformaciones de los órganos desarrollados recientemente. Como conocemos el espacio de tiempo de la determinación de los órganos, podemos saber en una intoxicación determinada qué órgano se habrá malformado, siempre y cuando se conozca el momento de la intoxicación (figura 1). Durante el desarrollo embrionario (13a a 40a semana) sólo existe crecimiento y maduración de los órganos desarrollados anteriormente, por lo que no hemos de temer la aparición de malformaciones. El feto puede padecer las enfermedades o sufrir inhibiciones o lesiones de crecimiento (figura 1).

2. *Significado de la acción organotropa de muchos medicamentos.*

El tipo de las lesiones fetales medicamentosas depende no sólo de la sensibilidad de las células condicionadas por el crecimiento, sino también de la afinidad de los medicamentos por determinados órganos.

EXTRACTOS DE REVISTAS

Narcóticos

Los fármacos lipófilos se acumulan de forma considerable en el tejido subcutáneo del feto. Esto tiene importancia para los narcóticos tiopental y gamma-OH-ácido butírico, ya que ambos desaparecen en parte en la grasa subcutánea, gracias a lo cual las células cerebrales fetales están protegidas, dentro de cierto grado, de su acción hipnótica.

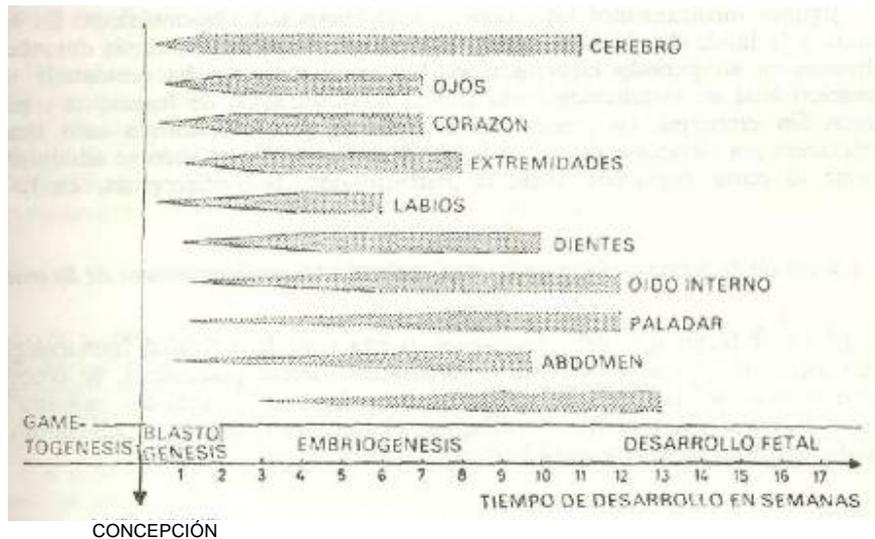


Figura 1.—Representación esquemática del tiempo de determinación de los distintos órganos. Durante esta fase (grosor máximo de las tiras representadas) es muy intensa la división celular en los órganos correspondientes, por lo que se producirán malformaciones de ellos si se administran a la madre sustancias citotóxicas o si padece de una enfermedad vírica. (Modificado según Crone).

Antibióticos

De los antibióticos se sabe que la estreptomina es ototóxica, que la tetraciclina se deposita en las zonas de crecimiento de los huesos y los dientes y produce inhibición de crecimiento y coloración amarilla, que el cloranfenicol inhibe la granulocitopoyesis y que la nitrofurantoína lisa los eritrocitos.

Hormonas

Las hormonas actúan en sus puntos normales de acción. Mientras el feto está protegido frente a las hormonas ováricas femeninas que circulan por el organismo materno (estrógenos y gestágenos), la administración de andróginos (testosterona, anabólicos, 19-nortestosterona, etc.) produce una virilización de los fetos femeninos. La medicación cuidadosa con preparados tiroideos o que contengan yodo condiciona la aparición de un hipertiroidismo congénito e incluso de un bocio. La administración de tireostáticos puede tener como consecuencia la aparición de cretinismo y bocio congénito. La insulina produce una hipoglucemia transitoria del recién nacido, la cual desaparece rápidamente con la administración de azúcar. Los antidiabéticos orales (sulfonilurea) pueden producir

la aparición de malformaciones. La terapéutica corticoide de la madre es inofensiva. Si se administra en las semanas antes del parto, puede aparecer en el recién nacido una insuficiencia transitoria de la corteza de la glándula suprarrenal, que puede controlarse fácilmente con la administración descendente de cortisona.

Hipnóticos y analgésicos

Algunos medicamentos hipnóticos y analgésicos son organotóxicos. La talidomida y la imida del ácido glutárido (Doriden) producen focomelia durante el embarazo en su período embriogénico. En casos raros, se ha presentado una formación fetal de metahemoglobina tras la administración de fenacetina y pirazolona. Sin embargo, en general los analgésicos y los hipnóticos sólo tienen importancia por su acción depresiva sobre el recién nacido cuando se administran durante el parto (opiáceos, petidina, barbicituratos, benzodiazepinas, etc.).

3. Efecto de la barrera placentaria en el tratamiento medicamentoso de la madre

El tercer factor que debe tenerse en cuenta para la actividad farmacológica de los medicamentos sobre el feto, es la llamada barrera placentaria. Se conocen cuatro formas del paso de principios activos desde el organismo materno al fetal, a través de la placenta: la difusión, el transporte activo, la pinocitosis y el paso a través de poros membranosos.

Difusión

Gracias a este fenómeno pasan gases (O₂, CO₂, etc.) y sustancias de molécula pequeña (hasta peso molecular alrededor de 500). Las moléculas lipomas (solubles en grasas) se difunden rápidamente a través de la membrana coriónica de tipo lipídico en los vasos fetales. Las sustancias hidrófilas se difunden difícilmente. La difusión es la posibilidad de pasaje diaplacentario más importante. El cociente de difusión corresponde a la concentración en la sangre materna. No es necesario ningún tipo de energía. Casi todos los fármacos más conocidos pueden pasar la placenta por difusión, los liposolubles muy rápidamente, los hidrosolubles despacio y lipofilizados (= no ionizados). Los ácidos y las bases (= ionizados) se difunden escasamente. Los azúcares hidrosolubles (polisacáridos, manitol), relajantes musculares o THAM pasan muy lentamente. En cambio pasan muy deprisa los esferoides hormonales. La penicilina, estreptomina, etc. puede detectarse en muy pequeñas cantidades en la sangre fetal al cabo de cuatro o cinco horas de su administración. El tiopental pasa al feto instantáneamente, el fenobarbital tras de 30 a 60 minutos.

Transporte activo

Es también muy importante el paso diaplacentario gracias a sistemas portadores. Todas las sustancias no lipofilizables pasan la barrera placentaria de esta forma (la glucosa por moléculas portadoras de oscilción rápida, los aminoácidos por sistemas portadores especiales, muchos medicamentos por portadores pirimidínicos, los fosfatos, hierro y calcio por uniones orgánicas complejas). Esta forma de transporte necesita energía, no muestra ninguna dependencia con las variaciones de concentración del fármaco en la circulación materna y está sujeto a las leyes de la inhibición competitiva.

Pinocitosis

Con este nombre se entiende la captación amiboide de grandes moléculas o virus por células trofoblásticas de la placenta y su transporte en vacuolas celulares. Tiene importancia farmacológica, pues los inmunocuerpos maternos, la gammaglobulina administrada terapéuticamente y las sustancias vacunales pasivas llegan por esta vía a la circulación fetal.

Paso a través de los poros membranosos

Por último, también tiene cierta importancia el paso de los fármacos a través de poros existentes en la membrana trofoblástica. Los poros celulares tienen un diámetro de 10 Å (= 1 nm), análogo a los del tracto intestinal y a los de la barrera hematoencefálica. Por ellos pasan también moléculas hidrosolubles hasta un peso molecular de 100, por ej. urea. No es demasiado grande la importancia de esta posibilidad de paso diaplacentario.

4. Selección medicamentosa fetomaterna y dosis de medicamento

Ya se ha citado el que el feto está protegido frente a la acción de los medicamentos gracias a ciertos mecanismos: las sustancias lipófilas, de fácil diálisis placentaria se depositan en la grasa subcutánea, las sustancias hidrófilas pasan la placenta difícilmente, los salicilatos y las sulfonamidas, unidos a albúminas maternas, sólo son liberados en pequeñas cantidades para el paso placentario, por lo que sólo las encontramos en proporciones del 10 al 30% de las que se encuentran en la sangre materna; las aminas biógenas se destruyen por la amino-oxidasa de la placenta, por lo que apenas se las encuentra en la circulación fetal; las fenilbutazonas se ven imbricadas en el metabolismo placentario y sólo aparecen en muy escasa concentración en el feto.

Esta protección del feto frente a los efectos medicamentosos, nos permite tratar a la madre durante el embarazo con las dosis normales para adultos, siempre que no se trate de medicamentos específicamente fetotóxicos. No necesitamos practicar el nihilismo terapéutico durante el embarazo usual, por lo menos a partir del cuarto mes de la gestación. Por otro lado, debemos conformarnos con la situación opuesta, es decir, que muchos medicamentos que quisiéramos que llegasen al feto (por ej. antibióticos en la rotura prematura de la bolsa de las aguas) no producen ningún efecto.

5. Eliminación fetal de medicamentos y significado de la insuficiencia excretora durante el período de recién nacido

La eliminación de los fármacos del tejido fetal sucede por difusión, filtración y resorción retrógradas a través de la placenta, así como por la eliminación renal en el líquido amniótico. La permanencia del medicamento en la circulación fetal corresponde a la que hay en la circulación materna. Durante el parto, desaparece la posibilidad eliminadora placentaria y el hígado fetal aún no está maduro para la eliminación de fármacos. Los sistemas enzimáticos detoxicantes aún no están completamente constituidos: oxidasas para la petidina (Dolantina), imipramina (Tofranil), fenacetina, barbituratos, tolbutamida (Rastinon), etc.; glucuronil-transferasa para la morfina, cloranfenicol, bilirrubina, etc.; acetilasa para las sulfonamidas, fenelcina (Stinerval, Nardil), isoniazida (Neoteben, Rimifon); pseudocolinesterasa para succinil-colina, etc. El ácido glucorónico, que al combi-

narse con muchas sustancias las hace hidrófilas y capaces de eliminarse, aún existe en cantidad insuficiente (bilirrubina, sulfonamidas, cloranfenicol, morfina). La transformación enzimática completa a partir del hígado o la eliminación tras hidrofiliación por conjugación no es posible hasta el 5^o a 50^o días de la vida extrauterina. Esto tiene como consecuencia que los medicamentos que se han administrado a la madre durante el parto, pueden actuar sobre el feto durante un lapso de tiempo más o menos largo. Por ejemplo, el tiempo medio de acción de la tolbutamida (Rastinon) en los adultos es de cuatro a ocho horas, mientras que en el lactante de un mes es de cuarenta horas. En los recién nacidos la insuficiencia excretora por falta de madurez enzimática para muchos fármacos, puede durar muchos meses.

Para el médico, la insuficiencia excretora neonatal condiciona un cuidadoso uso de medicamentos durante el parto. Los oxitócicos (hormonas sintéticas y naturales del lóbulo posterior de la hipófisis) son inactivados por la oxitocinasa materna en el plazo de pocos minutos, y no actúan por ellos sobre el feto. En cambio, los hipnóticos y sedantes, así como los analgésicos, tienen efecto depresivo sobre el recién nacido que se prolonga durante varios días. Los opiáceos sólo pueden utilizarse durante el parto con muchas precauciones, ya que pueden producir una depresión respiratoria en el recién nacido, lo cual puede controlarse por la administración de levalorfan, nalorfin o aminofenazol. También los barbitúricos liposolubles, a los cuales pertenecen la mayor parte de los anestésicos intravenosos, sólo pueden emplearse en dosis prudenciales. Se acumulan en el hígado y tejido celular subcutáneo del feto, por lo que su acción sobre el sistema nervioso central es muy ligera. También se conocen sustancias de efecto antídoto para los barbitúricos (Bemegrid — Eukaraton, Megimide). No es verdad que los psicofármacos sean inofensivos para el recién nacido, pues también permanecen varios días en la sangre del feto y desarrollan un efecto depresivo. Muchos medicamentos precisan de la capacidad de combinación de las albúminas de la sangre fetal y de la conjugación con el ácido glucurónico para su excreción. Estos mismos sistemas los utiliza también la bilirrubina fetal para su eliminación. Si estos sistemas están ocupados en neutralizar a los fármacos administrados, es imposible la eliminación de la bilirrubina producida en el catabolismo de la hiperhemoglobinemia fetal hacia normohemoglobinemia neonatal. Aparece un icterus gravis neonatorum que puede tener como consecuencia una lesión cerebral (Kernicterus). Por ello hemos de ir con mucho cuidado antes de administrar estos medicamentos (sulfonamidas, tetraciclina, fenacetina, salicilatos) antes del parto.

El cloramfenicol produce el peligroso síndrome de Grey de los recién nacidos, al condicionar un colapso. Los fármacos hipotensores a base de guanidinas (por ejemplo Ismelin) pueden producir atonía intestinal e ileus. La reserpina produce edema de la mucosa de las vías respiratorias altas, con síndrome disneico o incluso anorexia y letargia posparto. Se ha observado una insuficiencia de la corteza suprarrenal intercurrente tras la administración de corticoides y una hipoglicemia transitoria tras insulina. La aplicación de infusiones de electrolitos durante el parto puede tener como consecuencia un trastorno electrolítico en el recién nacido.

En resumen, vemos que la medicación durante el parto debe practicarse con muchas reservas. A pesar de ello, la dirección medicamentosa del parto, sin daños para el niño se ha impuesto también aquí.

Dirección del autor:

Prof. Dr. H. Stamm, CH-5400 Baden, Städtisches Krankenhaus

TABLA 1.—MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO

Medicamento	Desa-		Parto	Lac-	Lesiones fetales
	Embriogénesis	rrollo fetal			
1. Antibióticos, sulfamidas					
Penicilina	+	+	+	+	Ninguna
Estreptomicina	(-)	(-)	(-)	(-)	Acción ototóxica
Sulfonamidas	+	+	(+)	(+)	Inhibición de la eliminación posparto de la bilirrubina
Nitrofurantoína	(-)	(-)	(-)	(-)	Hemólisis y dientes amarillos
Cloranfenicol	(-)	(-)	(-)	(-)	Agranulocitosis in utero, síndrome de Grey del recién nacido por excreción insuficiente: colapso, asfixia, cianosis, vómitos, meteorismo
Clor-(tetraciclina)	(-)	(-)	(+)	(+)	Depósito en huesos y freno del crecimiento del esqueleto, dientes amarillos, Kernikterus posparto
Daraprim	(+)	(+)	(+)	(+)	Trombopenia
Isoniacida (Rimifon, Neoteben)	+	+	+	+	Ninguna
PAS	+	+	+	+	
2. Antidiabéticos					
Sulfonilurea	-	-	-	-	Malformaciones, inhibición de la eliminación pospartal de bilirrubina
Insulina	+	+	+	+	Ninguna
3. Antieméticos					
	+	+	+	+	En hiperdosificación prolongada: retraso
4. Antipiréticos					
Quinina	(+)	(+)	(+)	(+)	Trombopenia
Resochin	(-)	(-)	(-)	(-)	Trombopenia, malformaciones
5. Antitrombóticos					
Cumarina e indandiona	-	-	-	-	Hemorragias fetales
Heparina (Liquemin)	+	+	+	+	No pasa la placenta
6. Diuréticos					
Esidrex	+	+	+	+	Ninguna
Seguril	+	+	+	+	Ninguna
7. Hipotensores					
Ismelin	+	+	(+)	(+)	Posible ileus del recién nacido
Reserpina	+	+	(+)	(+)	Edema de la mucosa nasal, disnea, anorexia, letargia posparto
8. Hormonas					
Estradiol	+	+	+	+	Ninguna
Estilbenos	(-)	(-)	+	+	¿Virilización?

<i>Medicamento</i>	<i>Desarrollo fetal</i>				<i>Lesiones fetales</i>
	<i>Embriogénesis</i>	<i>Parto</i>	<i>Lactancia</i>		
Progesterona	+	+	+	+	Ninguna
19-nortestosterona a dosis elevadas	—	—	+	+	} Virilización de los fetos femeninos
Andrógenos	—	—	+	+	
Anabólicos	—	—	+	+	} Posible insuficiencia suprarrenal intercurrente posparto
Corticoides	(+)	+	+	+	
Preparados tiroideos	(+)	(+)	(+)	(+)	Hipertiroidismo
Preparados yodados	(—)	(—)	(+)	(+)	Bocio congénito, hipertiroidismo
Tireostáticos	(—)	(—)	(+)	(+)	Bocio congénito, cretinismo
9. Vacunación (activa) con microbios vitales					
Viruela					
1ª vacunación	—	—	—	—	} Dermatitis vacunal fetal
Revacunación	(—)	(—)	(—)	(—)	
Poliomielitis					
Sabin Cox (oral)	—	(+)	+	+	} El embarazo predispone a la poliomielitis
Salk (i.m.)	+	+	+	+	
BCG	—	+	+	+	
Fiebre amarilla	(—)	(—)	(+)	(+)	
10. Vacunación (activa) con toxinas					
Cólera	+	+	+	+	
Difteria	+	+	+	+	
Tosferina	(+)	(+)	(+)	(+)	
Tifus, paratífus	(+)	(+)	(+)	(+)	
Tétanos	+	+	+	+	
Rabia	+	+	+	+	
11. Infusiones	+	+	+	+	Trastornos electrolíticos
12. Minerales					
Hierro	+	+	+	+	
calcio	+	+	+	+	
13. Psicofarmacos					
Clorpromacina (Megaphen, Largactil)	(—)	(—)	(—)	(—)	} Inhibición del desarrollo y trastornos de comportamiento
Meprobramato (Miltan)	(—)	(—)	(—)	(—)	
14. Tabaco	(—)	(—)	(—)	(—)	Peso al nacer inferior, intoxicación nicotínica a través de leche materna
15. Oxígeno	+	+	+	(+)	En concentraciones de O ₂ por encima del 40% durante varias horas puede aparecer una fibroplasia retrolental

16. *Sedantes, hipnóticos, analgésicos*

Atropina	+	+	+	+	} Depresión posparto Cuidado en el parto por depresión respiratoria posparto y catabolismo retrasado por el hígado infantil
Benzodiazepina	+	+	(+)	+	
Barbitúricos	+	+	(-)	+	
Opiáceos	+	+	(+)	(+)	} Inhibición de la eliminación de bilirrubina posparto y formación de metahemoglobina
Fenacetina	+	+	(-)	(+)	
Salicilatos	+	+	(-)	(-)	
Pirazolonas	+	+	+	+	
Doriden	-	(-)	(-)	(-)	Malformaciones

17. *Vitaminas*

Complejo vitamínico B	+	+	+	+	} En hiperdosificación calcificaciones orgánicas
Vitamina C	+	+	+	+	
Vitamina D	+	+	+	+	
Vitamina K1	+	+	+	+	} Anemia tóxica hemolítica
Vitamina K2, K3, Sinkavit	(+)	(+)	-	-	
18. <i>Citostáticos</i>	-	-	-	-	Malformaciones y muerte fetal

- contraindicado, (-) mejor no darlo, (+) con reservas, + medicamento de elección.

(Tomado de Medizinische Klinik, N° 123, Editorial L. y E. Año XII, enero 1972, edición para México y Centroamérica).

SANDOZ
CONTRIBUYE AL PROGRESO
DE LA MEDICINA

Continuación

REGLAMENTOS

COLEGIO MEDICO DE HONDURAS

1973 - 1974

REGLAMENTO DE DELEGADOS DEL "COLEGIO MEDICO DE HONDURAS"

La Junta Directiva del "Colegio Médico de Honduras", en cumplimiento del Artículo 24 de la Ley Orgánica, establece el presente Reglamento para sus Delegados en el territorio nacional.

CAPITULO I DE LOS DELEGADOS

Art. 1.—Los Delegados serán colegiados en el pleno goce de sus derechos y ostentarán en su jurisdicción, la representación legal de la Junta Directiva.

Art. 2.—La Junta Directiva fijará anualmente, la jurisdicción de los Delegados en el acto mismo de su nombramiento y durarán en sus funciones el mismo período de la Junta Directiva que los nombra.

Art. 3.—Los Delegados auxiliarán a la Junta Directiva en su acción ejecutiva y serán directamente responsables ante ella por sus actuaciones.

Art. 4.—Cuando así lo creyeren necesario, los Delegados podrán ser asesorados por un Consejo Consultivo integrado hasta por tres colegiados de su jurisdicción, en pleno goce de sus derechos, cuyo nombramiento será hecho por la Junta Directiva a propuesta de los Delegados. En las ciudades donde residan permanentemente más de veinte (20) médicos, el Consejo Consultivo deberá ser obligatoriamente integrado en la primera quincena del mes de marzo.

Art. 5.—La Junta Directiva podrá asimismo, integrar Consejos Consultivos regionales formados por grupos de Delegados, designando el Coordinador respectivo, quien enviará el Informe correspondiente a la Junta Directiva.

Art. 6.—Los Delegados en fusiones y por causa justificada pueden renunciar a su cargo ante la Junta Directiva del Colegio Médico de Honduras.

CAPITULO II DE LAS ATRIBUCIONES DE LOS DELEGADOS

Art. 7.—Son atribuciones de los Delegados:

- a) Sesionar por lo menos una vez al mes con los miembros del Consejo Consultivo cuando existiere, levantando acta de lo tratado y comunicándolo a la Junta Directiva del Colegio Médico para su aprobación.
- b) Tramitar todos los asuntos de los colegiados dentro de los primeros ocho días. Cuando se considere incompetente para su resolución legal, deberá remitirlos a la Junta Directiva en igual plazo.

- c) Vigilar porque los colegiados de su jurisdicción cumplan con las leyes y reglamentos del Colegio Médico.
- ch) Hacer que se cumpla la obligatoriedad en los casos de defunción de llenar los formularios especiales exigidos por el Ministerio de Salud Pública, y de emplear además, en los casos que así convenga, Certificado del Colegio Médico de Honduras.
- d) Dar publicidad a las disposiciones de la Junta Directiva que atañen a los colegiados de su jurisdicción.
- e) Divulgar entre los colegiados de su jurisdicción, el contenido y alcance de la Ley Orgánica del Colegio Médico de Honduras, sus reglamentos y publicaciones.
- i) Velar por el estricto cumplimiento de los permisos temporales para el ejercicio gratuito de la Medicina, extendidos por la Junta Directiva, y los cuales deberán ser notificados por esta última.
- g) Presentar un informe anual en la primera quincena del mes de diciembre a la Junta Directiva del Colegio Médico de Honduras. La Junta Directiva podrá pedir en cualquier época del año un informe especial.
- h) Cooperar, a solicitud del Tesorero, en el cobro de las cuotas, multas y contribuciones. Hacer efectivos los cobros de las Certificaciones Médicas en el sector de su jurisdicción y enviar lo recaudado a la brevedad posible en un período máximo de dos meses.
- i) Ostentar la representación del Colegio en su jurisdicción salvo en aquellas circunstancias en que esté presente algún miembro de la Junta Directiva, en carácter oficial, en cuyo caso éste será quien lo representará.
- j) Llevar un archivo de los asuntos relacionados con su Delegación.
- k) Hacer formal entrega de la Delegación al colegiado nombrado para sustituirle, debiendo hacer de su conocimiento los asuntos pendientes o en trámite, de su jurisdicción.
- f) Formar parte del Comité Organizador del Congreso Médico Nacional, cuando la sede de éste coincida con su jurisdicción.

Art. 7.—Cada Delegado acreditará su condición de tal, mediante un carnet de identificación expedido por la Junta Directiva por el tiempo que dure en sus funciones.

Art. 8.—Notificar con la debida anticipación a la Junta Directiva toda ausencia temporal de su jurisdicción, delegando sus funciones en otro colega o miembro del Consejo Consultivo, cuando lo hubiere, para sustituirlo mientras dure su ausencia.

Art. 9.—Dictar charlas sobre temas del Colegio Médico a los colegiados de su zona. Cuando estas charlas sean dictadas ante instituciones o grupos no médicos, deberá obtenerse previamente el permiso de la Junta Directiva.

Art. 10.—La información sobre asuntos del Colegio Médico de Honduras a cualquier medio de difusión debe hacerse previa consulta a la Junta Directiva del Colegio Médico.

Art. 11.—Se establece la obligatoriedad de la asistencia de los Delegados a la reunión anual, y sólo en casos de fuerza mayor calificados por la Junta Directiva, podrá no hacerlo.

Art. 12.—Todos los asuntos relacionados con los colegiados, deberán ser tramitados a través de la Delegación, de la jurisdicción respectiva.

CAPITULO III

DISPOSICIONES GENERALES

Art. 13.—El presente Reglamento podrá ser modificado por la Asamblea de acuerdo con las necesidades que eventualmente pudieran presentarse.

Art. 14.—Todo lo no contemplado en el presente Reglamento será resuelto por la Junta Directiva.

Aprobado en la XI Asamblea General Ordinaria del "Colegio Médico de Honduras", celebrada en San Pedro Sula del 9 al 10 de febrero de 1972.

REGLAMENTO DE VIÁTICOS DEL "COLEGIO MEDICO DE HONDURAS"

Art. 1.—El "Colegio Médico de Honduras" reconocerá y pagará viáticos y transporte a los miembros de su Personal que viajen en asuntos relacionados con el trabajo que desempeñen en la institución.

Art. 2.—Para los efectos de este Reglamento, su clasificación es:

- a) *Funcionarios*: Los miembros de la Junta Directiva, del Tribunal de Honor, Comité de Auxilio Mutuo y Delegados de la Junta Directiva.
- b) *Altos Empleados*: Gerente, Auditor, Contador General y Asesor Legal.
- c) *Empleados*: Los no comprendidos en las categorías anteriores.
- d) *Conserjes y otros*.

Art. 3.—Los viáticos se pagarán diarios de acuerdo con la siguiente tabla:

Funcionarios y Altos Empleados

En el interior del país

Ciudades de Tegucigalpa, San Pedro Sula, La Ceiba, Tela y Choluteca L. 50.00

En el resto del país 35.00

En el exterior 100.00

Empleados

En el interior del país

Ciudades de Tegucigalpa, San Pedro Sula, La Ceiba, Tela y Choluteca L. 30.00

En el resto del país 20.00

En el exterior 50.00

Conserjes y otros

Dentro del país L. 15.00

Art. 4.—Los viáticos se computarán desde el momento en que la persona salga del lugar de su empleo permanente, basta el momento en que deba regresar, según lo estipulado por la Junta Directiva.

Art. 5.—La asignación diaria se contará por cada noche que el funcionario o empleado permanezca fuera de su sede (lugar habitual de trabajo). Sin embargo, se reconocerá en el cómputo de días completos, un 40% (cuarenta por ciento)

adicional de la asignación por el día en que el beneficiario regrese a su oficina permanente. Igualmente, sólo se pagará el 40% (cuarenta por ciento) de la cantidad fijada como viático cuando el beneficiario regrese el mismo día que salió de su domicilio.

Art. 6.—Además de los viáticos, los funcionarios, altos empleados y empleados tendrán derecho a que se les reconozcan gastos de teléfono, cablegramas, telegramas, correo y cualquier otro gasto no personal efectuado para el mejor desempeño de la labor que se les haya encomendado, previa presentación de los documentos correspondientes.

Art. 7.—Todo funcionario o empleado del Colegio Médico que desempeñe su cargo fuera de la oficina central, al ser llamado a ésta para cumplir alguna misión oficial, tendrá derecho a que se le paguen los viáticos correspondientes a su cargo según las tarifas establecidas.

Para los empleados que sean invitados a participar en cursos de adiestramiento fuera y dentro del país, los viáticos serán asignados a juicio de la Junta Directiva, sin exceder de las tarifas normales. Los viáticos que establece este Artículo y demás gastos, no se reconocerán si el empleado abandona el lugar del curso, sin la previa autorización de la Junta Directiva.

Art. 8.—La Junta Directiva fijará el tiempo aproximado en que deberán cumplir su cometido y rehusará el reconocimiento de viáticos por el tiempo que exceda cuando por negligencia, hayan utilizado tiempo innecesario en el desempeño de sus funciones.

Asimismo cuando la misión sea cumplida en un lapso menor del estipulado, tendrá la obligación de reintegrar el saldo a favor del Colegio, a más tardar tres (3) días después de su regreso.

Art. 9.—No podrán reclamarse gastos extraordinarios de ninguna clase.

Art. 10.—Este Reglamento entrará en vigencia a partir de su aprobación por la Asamblea.

(Aprobado en la XI Asamblea General Ordinaria del "Colegio Médico de Honduras" celebrada en San Pedro Sula del 9 al 10 de febrero de 1972).

REGLAMENTO DE COMPRAS DEL "COLEGIO MEDICO DE HONDURAS"

Art. 1.—Toda compra que autorice la Junta Directiva del Colegio deberá sujetarse al presente Reglamento.

Art. 2.—La Gerencia manejará el Fondo de Caja Chica, para verificar compras cuyo monto no exceda de Cincuenta Lempiras (L. 50.00).

Art. 3.—Cuando el valor de la compra no sea mayor de la cantidad de Cincuenta y Un Lempiras (L. 51.00) a Cien Lempiras se podrá verificar sin más requisitos que la presentación de tres (3) facturas pro forma, o cotizaciones de diferentes proveedores,

Art. 4.—Cuando el valor exceda de Ciento Un Lempiras (L. 101.00) a Mil Lempiras (L. 1.000.00) será necesario la presentación a la Junta Directiva de tres (3) cotizaciones.

Art. 5.—Cuando el valor de la compra oscile entre Un Mil Un Lempiras (L. 1.001.00) y Cinco Mil Lempiras (L. 5.000.00), deberá hacerse licitación privada, invitando tres o más concursantes para que presenten sus ofertas por escrito.

Art. 6.—Cuando la compra exceda de Cinco Mil Un Lempiras (L. 5.001.00), se hará licitación pública.

Art. 7.—En los casos de licitación pública y privada, la Gerencia del Colegio Médico de Honduras hará la solicitud a las empresas o agencias comerciales, para que envíen sus ofertas en un plazo determinado. La Junta Directiva se pronunciará sobre la que estime conveniente, tomando como base calidad, precio, garantía y servicio.

Art. 8.—En las licitaciones públicas, se procederá dando amplia difusión y la mejor oferta la decidirá la Junta Directiva, quien se asesorará si fuere necesario.

Art. 9.—Cuando se trate de la compra de artículos de marcas específicas o de los que no existen suficientes proveedores, las compras se verificarán con el número de lidiadores que se presenten.

Art. 10.—Toda compra que en caso de emergencia no exceda de Un Mil Lempiras (L. 1.000.00), podrá ser autorizada por el señor Presidente del "Colegio Médico de Honduras".

Art. 11.—El presente Reglamento entrará en vigor al ser aprobado por la Asamblea.

Art. 12.—Todo lo no contemplado en el presente Reglamento será resuelto por la Junta Directiva.

(Aprobado en la XI Asamblea General Ordinaria del "Colegio Médico de Honduras" celebrada en San Pedro Sula del 9 al 10 de febrero de 1972).

REGLAMENTO DEL COMITÉ DE EMERGENCIAS NACIONALES DEL "COLEGIO MEDICO DE HONDURAS"

Art. 1.—El Comité Médico de Emergencias Nacionales es un Organismo de Servicio Público, creado por la Asamblea General del Colegio Médico de Honduras, con el fin específico de colaborar en los casos que de conformidad con la Ley pertinente, sean calificados como de Emergencia Nacional.

Art. 2.—El Comité de Emergencias Nacionales que para los efectos legales será conocido bajo las siglas COMEN tendrá su sede en la ciudad de Tegucigalpa, Distrito Central pudiendo trasladarla temporalmente, cuando el caso así lo amerite a cualquier otro lugar de la República.

Art. 3.—El COMEN organizará los Subcomités de Emergencia Nacional, los que tendrán su sede en los diferentes Distritos Sanitarios.

Art. 4.—El Comité estará integrado por ocho miembros así:

- a) Por un Representante miembro o delegado de la Junta Directiva del Colegio Médico de Honduras.
- b) Por un Representante de la Asociación de Cirujanos.
- c) Por un Representante de la Asociación Pediátrica Hondureña.
- d) Por un Representante de la Asociación Gineco-Obstétrica.

- e) Por un Representante de la Asociación de Medicina Interna.
- f) Por los Representantes de la Asociación de Médicos Sanitaristas.
- g) Por un Representante de la Asociación de Anestesiología.
- h) Por un Representante de la Asociación de Traumatología y Ortopedia.

Art. 5.—El Representante de la Junta Directiva del Colegio Médico actuará como Coordinador General.

Art. 6.—El Comité será seleccionado por la Junta Directiva del Colegio Médico la primera quincena del mes de marzo.

Art. 7.—El COMEN se reunirá con la Junta Directiva del Colegio Médico por lo menos tres veces al año.

Art. 8.—Elaborará el Reglamento respectivo que regule la participación de los médicos del país durante las Emergencias Nacionales o Internacionales.

Art. 9.—El Comité contará con un fondo acumulativo que será incluido en el Presupuesto Anual del Colegio.

Art. 10.—El Comité y los Subcomités elaborarán anualmente las listas de médicos distribuidos por grupos que serán comunicados a los mismos para su conocimiento y demás fines.

Art. 11.—El COMEN coordinará sus actividades con el Comité de Emergencias Nacionales o con las organizaciones e instituciones afines. (Aprobado por la XII Asamblea General Ordinaria celebrada por el "Colegio Médico de Honduras", en la ciudad de La Ceiba, el 8 de febrero de 1973).

REGLAMENTO PARA FISIOTERAPISTAS, KINESIOLOGOS,
TÉCNICOS FABRICANTES DE PRÓTESIS Y APARATOS
ORTOPÉDICOS Y OTROS ADITAMENTOS DE ORTOTICA,
TERAPISTAS OCUPACIONALES Y
CONSEJEROS EN REHABILITACIÓN

Art. 1.—El Colegio Médico de Honduras considera profesiones paramédicas relacionadas con las especialidades de Ortopedia y Traumatología, Medicina Física y Rehabilitación, las siguientes: Fisioterapistas o Kinesiólogos, Técnicos en Aparatos Ortopédicos, Zapatería y Corsetería, Terapistas Ocupacionales y Consejeros en Rehabilitación.

Art. 2.—El Colegio Médico de Honduras, crea las siguientes disposiciones que regirán el ejercicio de las profesiones mencionadas.

Art. 3.—Para poder ejercer la profesión de fisioterapeuta, kinesiólogo, técnico en fabricación de prótesis, zapatería y corsetería, terapistas ocupacionales y consejeros en rehabilitación, el aspirante deberá presentar ante el "Colegio Médico de Honduras", una solicitud acompañada de los siguientes documentos:

- a) Documentos de identificación y nacionalidad.
- b) Títulos profesionales de que disponga.
- c) Documentos que acrediten haber tomado curso completo en un centro de enseñanza de reconocido crédito (Universidad, Facultad de Medicina, Hospital o Centro Especializado). La anterior documentación deberá estar debidamente autenticada.
- d) Certificado de buena conducta.

- e) Pagar al Colegio Médico de Honduras cuota de inscripción de L. 5.00 (Cinco Lempiras No/100) y cuota ordinaria de L. 2.00 (Dos Lempiras No/100) mensuales.

Art. 4.—Cumplidos los trámites anteriormente mencionados, el solicitante será notificado por el Colegio Médico de Honduras para poder comenzar el ejercicio de su profesión.

Art. 5.—Las prescripciones terapéuticas, planes de tratamiento, indicaciones de aparatos ortopédicos y prótesis o aditamentos de Ortótica, deberán ser atendidos por la persona autorizada siempre cuando éstos provengan de un médico incorporado al Colegio Médico de Honduras.

Art. 6.—Las mencionadas profesiones podrán ejercerse en instituciones o clínicas privadas o en instituciones hospitalarias de carácter estatal o privado.

SANCIONES

Art. 7.—Las personas autorizadas para ejercer las mencionadas profesiones estarán sujetas al cumplimiento del presente Reglamento y serán sancionadas por su incumplimiento en relación directa a la falta cometida.

Art. 8.—Se sancionará a las personas autorizadas por el presente Reglamento en la forma siguiente:

- a) Amonestación privada.
- b) Amonestación pública.
- c) Suspensión temporal del ejercicio.
- d) Suspensión definitiva del ejercicio.

Darán motivo para amonestación, los abusos que atenten contra la ética profesional, contra la seguridad económica de los pacientes y cuando la persona autorizada ejecute por su cuenta trabajos de su especialidad, sin estar respaldado por la prescripción de un médico colegiado.

Art. 9.—La suspensión temporal se aplicará cuando haya reincidencia de las causas que motiven la amonestación.

Art. 10.—La suspensión definitiva se aplicará cuando haya incapacidad demostrada y comprobada mediante investigación.

Art. 11.—Cuando una persona haya sido suspendida definitivamente, el "Colegio Médico de Honduras" lo hará del conocimiento del público y además lo notificará a los demás colegiados de Centro América para los fines consiguientes.

Art. 12.—La agrupación de las personas que ejerzan las profesiones mencionadas en sociedades científicas, deberán notificarse al "Colegio Médico de Honduras", para los fines de interrelación que en el futuro puedan crearse.

Art. 13.—Las situaciones no previstas en el presente Reglamento, serán resueltas por el "Colegio Médico de Honduras".

(Aprobado en la XII Asamblea General Ordinaria del "Colegio Médico de Honduras", celebrada en la ciudad de La Ceiba, Atlántida, el 8 de febrero de 1973).

REGLAMENTO PARA EL EJERCICIO DE ACTIVIDADES TÉCNICAS Y OFICIOS AUXILIARES DE LA MEDICINA

Art. 1.—El "Colegio Médico de Honduras", de conformidad con el inciso d) del Artículo 4^o de su Ley Orgánica, por el presente Reglamento regula el ejercicio de las actividades Técnicas y los Oficios y Artes siguientes: Enfermería, Optometría, Audiometría, Instrumentación, Foniatría, Técnicas en Laboratorio, en Óptica, y Lentes de Contacto, en Rayos X en Partos, en Fisioterapia y Rehabilitación y en Anestesia, que se consideran como auxiliares de la profesión Médica.

Art. 2.—Este Reglamento regulará también todas las actividades técnicas, oficios y artes paramédicos que se aprueben en el futuro.

Art. 3.—Se consideran como personas capacitadas para ejercer las actividades a que se refieren los artículos anteriores a aquellos que ostenten título, diploma o certificado reconocido como válido por el "Colegio Médico de Honduras" y que llenen los requisitos que determinan sus Reglamentos.

Art. 4.—El "Colegio Médico de Honduras" llevará un registro de las personas comprendidas en los artículos anteriores que se denominará Registro de Técnicos y Auxiliares Paramédicos.

Art. 5.—Toda persona que desee ejercer alguna de las actividades que regula este Reglamento deberá presentar una solicitud dirigida al "Colegio Médico de Honduras" pidiendo su inscripción en el Registro, acompañando los documentos que acrediten su entrenamiento para el ejercicio de tal actividad. Quien ejerciere actividad técnica o un Oficio Paramédico sin la autorización del "Colegio Médico de Honduras", será denunciado ante las autoridades competentes.

Art. 6.—Para extender dicho certificado el "Colegio Médico de Honduras" formará expediente y seguirá las averiguaciones correspondientes, debiendo el interesado presentar además, las siguientes pruebas:

- a) De haber ejercido uno de los oficios o actividades que regula este Reglamento por un período no menor de dos (2) años;
- b) Certificación de una persona que como empleador o usuario de sus servicios, acrediten su honradez profesional;
- c) Certificación de capacidad expedida por dos profesionales Médicos o Paramédicos incorporados designados por el "Colegio Médico de Honduras";
- d) Tarjeta de Identidad, o documentos que comprueben su residencia legal en el país.

Art. 7.—Las personas que fueren autorizadas conforme a este Reglamento para el ejercicio de las actividades paramédicas pagarán al Colegio Médico de Honduras la cantidad de L. 5.00 (Cinco Lempiras) como derecho de inscripción y el de L. 2.00 (Dos Lempiras) como cuota mensual.

Art. 8.—Las personas incorporadas al "Colegio Médico de Honduras" conforme a este Reglamento, gozarán de los siguientes derechos:

- a) Ejercer sus actividades como Auxiliares de la Medicina;
- b) Dirigir sus peticiones a la Secretaría del "Colegio Médico de Honduras" para que ésta las ponga en conocimiento de la Junta Directiva;
- c) Denunciar ante el "Colegio Médico de Honduras" a los que estén ejerciendo ilegalmente las actividades a que se refiere este Reglamento.

Art. 9. —Las actividades técnicas y los oficios y artes contemplados en los Artículos 1 y 2 del presente Reglamento estarán sujetos a reglamentaciones específicas. Los casos no previstos serán decididos por la Junta Directiva del "Colegio Médico de Honduras".

Art. 10.—El registro conforme a este Reglamento confiere únicamente el derecho para ejercer la respectiva actividad, sujeta a la vigilancia del "Colegio Médico de Honduras", conforme a lo establecido en los Artículos anteriores. (Aprobado en la IX Asamblea General Ordinaria del "Colegio Médico de Honduras", celebrada en la ciudad de La Ceiba, Atlántida).

REGLAMENTO PARA EL EJERCICIO DE LA OPTOMETRIA

Art. 1.—Se entiende por Optometría la profesión que se ocupa del examen refractométrico para la corrección de la visión por medios ópticos.

Art. 2.—Podrán ejercer la Optometría en cualquier región del territorio nacional:

- a) Los hondureños que posean un título expedido por la Universidad Nacional Autónoma de Honduras o por una escuela o universidad extranjera, debidamente acreditada, siempre que dicho título haya sido reconocido y legalmente autorizado por la primera y registrado en el Colegio Médico de Honduras.
- b) Los extranjeros que además de su título reúnan los requisitos establecidos en el Artículo 9, Decreto Legislativo N^o 87 del 3 de julio de 1963.
- c) Las personas que llenando los requisitos de los incisos anteriores, se encuentren inscritas en el Colegio Médico de Honduras y paguen las cuotas que se establezcan.

Art. 3.—El optometrista solamente podrá hacer uso del título con que sea inscrito en el Colegio Médico de Honduras, de acuerdo con la Ley.

Art. 4.—Sus anuncios al público deberán sujetarse a una estricta ética profesional, de acuerdo a lo establecido por las Leyes y Reglamentos del Colegio Médico.

Art. 5.—El optometrista podrá hacer exámenes refractométricos, prescribir lentes protectores, filtrantes y correctores, prismas, lentes telescópicos o combinación de ellos, etc., con el objeto de lograr una visión normal. Si sospechare la existencia de una anomalía o enfermedad, deberá referir el caso a un médico oftalmólogo para su debido diagnóstico.

Art. 6.—El optometrista podrá practicar ejercicios ortópticos o de entrenamiento visual en los casos de estrabismo acomodativo (funcional) y estrabismo manifiesto de origen no patológico. Pero en los casos de estrabismo manifiesto de origen paralítico o de cualquier otra índole, deberá referir el caso a un oftalmólogo.

Art. 7.—El optometrista no está autorizado para administrar o prescribir ninguna clase de medicamentos con fines diagnósticos o terapéuticos, ni practicar intervenciones quirúrgicas.

Art. 8.—El optometrista podrá adaptar prótesis oculares y lentes de contacto. No podrá hacerlo en los casos de existir patología que contraindique su aplicación, salvo prescripción de facultativo oftalmólogo.

Art. 9.—La infracción a las disposiciones de este Reglamento será sancionada conforme a la Ley del Colegio Médico.

Art. 10.—Las actividades técnicas, se regirán por un Reglamento especial.

Art. 11.—Los casos no previstos en este Reglamento serán resueltos por la Junta Directiva del "Colegio Médico de Honduras".

REGLAMENTO DE PARTERAS

GRUPO "A" Parteras Graduadas (Enfermeras Obstetras).

Art. 1.—Se considera Partera a la Enfermera Graduada que ha cursado por lo menos un año de instrucción obstétrica, académica y un año de práctica en un hospital reconocido para tal por el Colegio Médico de Honduras.

Art. 2.—Para poder ejercer necesita estar inscrita en el Colegio Médico de Honduras.

Art. 3.—Sus funciones estarán limitadas a la atención del embarazo, parto y puerperios normales y sólo podrán ejercer en áreas que no puedan ser cubiertas por un profesional de la Medicina.

Art. 4.—Dado su entrenamiento, la Partera estará en capacidad de atender partos normales en el hogar.

Art. 5.—Tendrá la obligación de remitir al Centro Hospitalario próximo, o en su defecto a un médico, toda paciente en la que se sospecha patología durante el embarazo, parto o puerperio.

Art. 6.—Dentro de sus atribuciones estará a la vigilancia y control de embarazos normales siempre que no haya médicos en el lugar de sus actividades.

Art. 7.—La partera se mantendrá en estrecha comunicación con el Centro de Salud más próximo.

Art. 8.—La partera tendrá la obligación de dar informe mensual resumido de sus actividades, al Centro de Salud más próximo.

Art. 9.—La partera tiene la obligación de hacer un informe inmediato al Registro Civil, del nacimiento de cada niño.

Art. 10.—Será su obligación dar un informe diario al Centro de Salud más próximo de los partos atendidos, para orientación y control pediátrico del recién nacido.

Art. 11.—Toda madre en su sexta semana postparto deberá ser enviada al Centro de Salud para su control.

GRUPO "B" Parteras Empíricas, Auxiliares de Salud o Comadronas.

JUSTIFICACIÓN:

En nuestro país que es una de las naciones que está en vías de desarrollo, podemos asegurar que no hay personal suficiente para satisfacer las demandas de salud de la comunidad y cuando existe, ésto sólo favorece a un grupo por decirlo así que es el socioeconómicamente está mejor y es el que se haya concentrado en las áreas urbanas, olvidando a los estratos sociales más necesitados que son los comprendidos en el área rural.

Si consideramos este asunto desde el punto de vista de la Obstetricia, observaremos que el porcentaje de partos en la población rural es de un 20.8%, con lo cual constatamos que la atención en los Centros de Salud es insuficiente para cubrir la atención médica materno-infantil, por lo que se han estado utilizando los recursos humanos disponibles, que son los que desde hace varios años vienen confrontando este problema y a quienes se ha dado entrenamiento mediante programas dirigidos por el Ministerio de Salud Pública, a estos recursos humanos se les ha denominado Parteras Empíricas, Comadronas o Auxiliares de Salud.

DEFINICIÓN:

Se consideran como Parteras Empíricas a las voluntarias de comunidades, de preferencia originarias de las mismas, que hayan cursado por lo menos el Tercer Grado de Educación Primaria y que previo adiestramiento demuestren tener aptitudes para la atención de partos.

REGLAMENTACIÓN:

Art. 12.—Para ser reconocida como Comadrona o Partera Empírica la interesada debe ostentar diploma o comprobante que acredite el adiestramiento recibido.

Art. 13.—Las Comadronas deberán estar inscritas en el establecimiento de salud más cercano a la comunidad en que residen (Centro de Salud, Hospital, etc.)

Art. 14.—Sus funciones se limitarán exclusivamente a la atención del parto normal, para poder realizar sus actividades.

Art. 15.—Deben estar en estrecha relación con los establecimientos de salud, sobre todo los que están ubicados en comunidades rurales.

Art. 6.1.—Deben mantenerse en comunicación con los Centros de Salud de acuerdo al Programa de Trabajo y Normas de los Servicios Materno-Infantiles del establecimiento de Salud.

Art. 17.—Tendrán la obligación de enviar el informe mensual de sus actividades al Centro de Salud más cercano.

Art. 18.—Deberá dar la información de registro civil de todos los recién nacidos atendidos por ella en un término no mayor de ocho (8) días.

Art. 19.—Estará obligada a hacer las referencias al Centro de Salud u Hospitales más cercanos de los casos patológicos.

Art. 20.—Estará igualmente en la obligación de referir al recién nacido y a la puérpera de la cuarta a la sexta semana al Centro de Salud de su área.

Art. 21.—Tendrá la obligación de mantener su equipo y material de trabajo en perfectas condiciones de higiene, de acuerdo a las normas que se le hayan enseñado en el establecimiento de salud.

Art. 22.—Debe conservar el Manual de Procedimientos para orientarse y documentarse en caso necesario.

RECOMENDACIONES:

- 1.—Sugerir al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social integrar una Comisión para coordinar el adiestramiento en sus distintos niveles (Parteras Graduadas y Empíricas) y hacerlo responsable de ella.

- 2.—Creación de la Oficina de Recursos Humanos para Control de la Salud.
- 3.—Elaborar un Manual de Procedimientos.

(Aprobado en la XII Asamblea General Ordinaria del "Colegio Médico de Honduras", celebrada en la ciudad de La Ceiba, Atlántida el 8 de febrero de 1973).

REGLAMENTO DE TÉCNICOS ANESTESISTAS

Art. 1.—Se reconocen como Técnicos Anestesiistas por el Colegio Médico de Honduras:

- a) Los que hayan recibido entrenamiento teórico y práctico supervisado por la Asociación de Anestesiología, esto se aplicará mientras no exista un entrenamiento para Técnicos Anestesiistas auspiciado por la Universidad Nacional Autónoma de Honduras o el Estado, reconocido dicho entrenamiento por el Colegio Médico de Honduras.
- b) Que ostenten un Diploma que los acredite como Técnicos Anestesiistas de una institución extranjera reconocida por el Colegio Médico de Honduras.
- c) Podrán ser reconocidos como Técnicos Anestesiistas los que en el futuro efectúen cursos y programas de entrenamiento en el país reconocidos por el Colegio Médico de Honduras.

Art. 2.—Podrán trabajar como Técnicos Anestesiistas en cualquier región del territorio nacional:

- a) Los hondureños que reúnan los requisitos del artículo anterior.
- b) Los extranjeros que además de llenar los requisitos del Artículo 1 hayan cumplido con lo establecido en el Artículo 9 del Decreto Legislativo No. 87 del 3 de julio de 1963.

Art. 3.—Los Técnicos que en la actualidad se dedican a la práctica de la anestesia, deberán presentar ante la Junta Directiva del "Colegio Médico de Honduras" los documentos o diplomas que le hayan sido otorgados, debidamente legalizados.

Art. 4.—El "Colegio Médico de Honduras", solicitará, si lo estima conveniente, información a la respectiva institución, nacional o extranjera, que hubiese expedido el diploma al solicitante.

Art. 5.—Los Técnicos Anestesiistas pueden trabajar en los Hospitales del Estado y del Seguro Social, bajo la supervisión directa y responsabilidad de Médicos Anestesiólogos que cubran las 24 horas del día, excepto en los lugares en donde hayan especialistas en Anestesiología.

Art. 6.—En los lugares que carecen de Médicos Anestesiólogos, los Técnicos Anestesiistas que prestan sus servicios en los Hospitales del Estado, del Seguro Social y privados, tendrán que sujetarse a las disposiciones del artículo anterior, tan pronto como haya disponibilidad de especialidades en Anestesiología.

SANCIONES

Art. 7.—El "Colegio Médico de Honduras", atenderá las denuncias que la "Asociación Hondureña de Anestesiología" le presente por escrito por contravención a lo estipulado en el presente Reglamento y dictará las sanciones del caso según lo crea conveniente.

(Aprobado en la XI Asamblea General Ordinaria celebrado en San Pedro Sula, Cortés).