

11  
22



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
"ZARAGOZA"

CARACTERIZACION DEL FENOTIPO PARA  
ACETILAR FARMACOS UTILIZANDO  
SULFAMETAZINA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO  
P R E S E N T A :  
GUSTAVO DIAZ LABASTIDA



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1990



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

## CAPITULO I

Introducción	1
Objetivo	2

## CAPITULO II

Generalidades	3
Mecanismos de acción de las sulfonamidas	6
Espectro Antibacteriano	8
Absorción, metabolismo y excreción	10
Propiedades farmacológicas	15
Reacciones secundarias a las sulfonamidas y efectos adversos	16
Propiedades de la Sulfametazina	17
Mecanismo de acción, absorción, metabolismo y excreción	18
Efectos secundarios	19
Isoniazida, absorción, metabolismo y excreción	20
Toxicidad a la Isoniazida	23
Preparados y empleo	24
Fenotipo Acetilador	25

### CAPITULO III

#### Parte Experimental

Determinación de la sulfametazina libre y total utilizando el método analítico espectrofotométrico de Greshinfeld	30
Material y equipo	30
Reactivos	30
Disoluciones	30
Disoluciones de la curva estándar	31
Método analítico para sulfametazina libre	31
Validación del método analítico	32
Método analítico para sulfametazina total	33
Validación del método analítico	33
Determinación del fenotipo acetilador	36
Análisis de datos	38

### CAPITULO IV

#### Resultados

Validación del método analítico para Sulfametazina libre	40
Validación del método analítico para Sulfametazina total	40
Estudio Farmacogenético	47

Histogramas de frecuencia	51
Curvas Probit	51

## CAPITULO V

### Analisis de Resultados

Validación del método analítico para Sulfametazina libre	58
Validación del método analítico para Sulfametazina total	59
Estudio Farmacogenético	60
Evaluación del cociente SMZ libre/ AcSMZ	61
Evaluación de las curvas Probit	62
Antimoda (Puntos de inflexión)	64
Frecuencia de los tres fenotipos	66

## CAPITULO VI

Conclusiones	68
Bibliografía	69
Apendices	75

LISTA DE TABLAS

TABLA	PAGINA
I Porcentaje eliminado en orina en forma acetilada de diferentes sulfas	14
II Linealidad del método analítico para determinar la SMZ libre en orina	41
III Repetibilidad del método analítico para cuantificar SMZ libre en orina	42
IV Linealidad del método analítico para determinar la SMZ total en orina	44
V Repetibilidad del método analítico para cuantificar SMZ total en orina	45
VI Valores individuales del porcentaje de Sulfametazina acetilada, así como los cocientes Sulfametazina libre/ Sulfametazina acetilada Sulfametazina acetilada/ Sulfametazina libre	48
VII Frecuencias obtenidas en la población en estudio	67

# LISTA DE FIGURAS

FIGURA		PAGINA
1	Esquema de las sulfonamidas más representativas	4
2	Esquema que muestra la interacción de las sulfonamidas con el ácido paraaminobenzoico ( PABA )	8
3	Esquema que representa el metabolismo de las sulfonamidas por parte de la enzima N-acetil transferasa hepática	13
4	Metabolismo de la Isoniazida en el humano y las constantes de velocidad de primer orden ( $hr^{-1}$ ) determinadas en acetiladores lentos y rápidos, respectivamente ( - ). Eliminación renal; constante de velocidad de primer orden ( $hr^{-1}$ )	21
5	Cuantificación de la SMZ libre y de la SMZ total	35
6	Concentración de la SMZ libre (mcg/ml) Curva patrón de SMZ libre en orina	43
7	Concentración SMZ total (mcg/ml) Curva patrón de SMZ total en orina	46

8	Histograma de frecuencias del polimorfismo de Sulfametazina acetilada en (%)	52
9	Histograma de frecuencias del polimorfismo de SMZ: cociente AcSMZ/ SMZ libre	53
10	Histograma de frecuencias del polimorfismo de acetilacion de SMZ: cociente SMZ libre/ AcSMZ	54
11	Curva del porciento de acetilación (% AcSMZ )	55
12	Curva del cociente de acetilación: AcSMZ/ SMZ libre	56
13	Curva del cociente de acetilación: SMZ libre/ AcSMZ	57



## INTRODUCCION

## INTRODUCCION

La N-acetilación de sulfanilamidas se ha utilizado como un marcador en humanos para determinar genéticamente, la capacidad del sistema N-acetiltransferasa hepática de metabolizar una variedad importante de sustancias terapéuticas. De este grupo, la sulfametazina es la que se ha empleado más extensamente.

Existe una gran variedad de reportes en la literatura que indican la existencia de diferencias en cuanto al fenotipo acetilador de acuerdo a su distribución geográfica y racial, así; alrededor del 90% de la población japonesa y esquimal corresponde a acetiladores rápidos, en chinos es del 80% , en caucosoides, negroides e indios es del 40% . En caso de los norteamericanos el 45% de blancos y negros son acetiladores rápidos.

Estudios realizados actualmente en poblaciones indígenas de Panamá ( Teribe y Cuna ), han demostrado que alrededor del 48% y 78% respectivamente son acetiladores rápidos.

El conocer el fenotipo acetilador puede ayudar a determinar el riesgo relativo de toxicidad de algunos medicamentos así como sus respuestas terapéuticas.

## OBJETIVO

El Objetivo del presente trabajo fué el de caracterizar el fenotipo acetilador predominante en la poblacion mexicana.

## GENERALIDADES

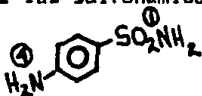
## GENERALIDADES.

Los medicamentos del grupo de las sulfonamidas, fueron los primeros agentes quimioterápicos empleados sistemáticamente en la prevención y curación de las infecciones bacterianas del hombre.

El término sulfonamida se utiliza como nombre genérico de los derivados de la para-amino-bencenosulfonamida (sulfanilamida).

Todos estos compuestos son polvos cristalinos blancos; la mayor parte insolubles en agua, pero sus sales sodicas se disuelven con facilidad.

La estructura básica de las sulfonamidas es la siguiente:



En la figura 1 se presentan los derivados de las sulfas.

Los requisitos estructurales mínimos para la acción antibacteriana se encuentran incluidos en la sulfanilamida misma; el grupo  $-SO_2NH_2$  no es indispensable siendo la característica importante el azufre directamente unido al anillo bencénico.

El grupo amino ( $NH_2$ ) en posición para es indispensable y solo puede ser remplazado por radicales que pueden ser convertidos en grupos amino en los tejidos, la acilación de este grupo amino anula la actividad in vitro; pero puede ocurrir una desacilación in

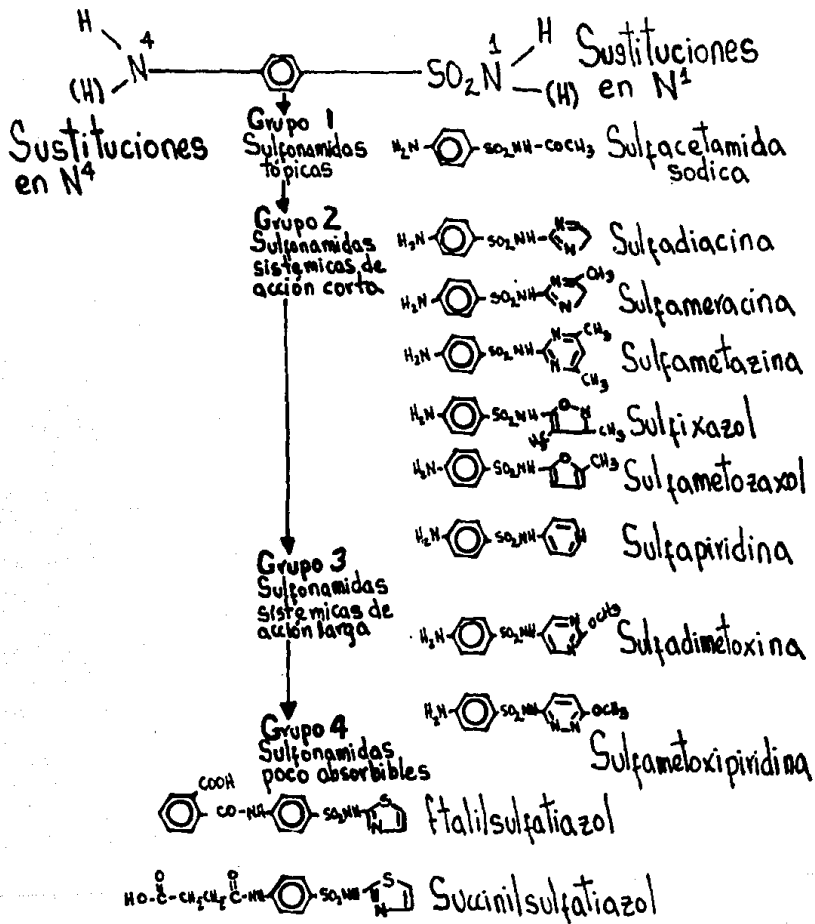


FIG 1 Esquema de las sulfonamidas más representativas.

vivo, produciéndose un retorno en la potencia, como es el caso de los derivados succinil y ftalilsulfatiazol ( 27 ).

Las sustituciones realizadas en el grupo amino de la amida ( $-SO_2NH_2$ ), tienen efectos variables en la potencia antibacteriana de la molécula del medicamento, si se sustituye con núcleos aromáticos heterocíclicos da origen a compuestos muy potentes. La acilación de la amida o la sustitución por otro grupo químico, no interfiere en la actividad quimioterapéutica y puede producir compuestos con propiedades nuevas; una solución de sal sódica de la sulfametazina da pH neutro, en contraste con la fuerte alcalinidad de las soluciones de sales sódicas de otras sulfanilamidas ( 30 ) .

Las sustituciones en el anillo bencénico suelen originar compuestos inactivos; pero al introducir grupos metilo en los compuestos que contienen anillos aromáticos heterocíclicos unidos al nitrógeno se pueden producir sustancias muy activas ( por ejemplo; la sulfamerazina y la sulfametazina ) .

Las sulfonamidas son efectivas contra organismos grampositivos y gramnegativos. Salvo algunas excepciones, existe una correlación directa entre su eficacia in vitro e in vivo .

Las sulfonamidas producen un efecto bacteriostático, por lo tanto los mecanismos inmunológicos de defensa del huésped tanto celulares como humorales, combaten y completan la erradicación final de la infección.

En algunas circunstancias estos medicamentos actúan como bactericidas, por ejemplo, concentraciones elevadas de sulfanilamidas en la orina matan ciertos gérmenes causantes de algunas infecciones del aparato urinario ( 44 ).

#### MECANISMOS DE ACCION

En la actualidad se acepta que las sulfonamidas son principalmente bacteriostáticas, restringen el desarrollo de las bacterias permitiendo que las células fagocíticas normales del organismo engloben y destruyan los gérmenes invasores.

Este grupo de fármacos no estimula alguna respuesta específica por parte del huésped ( inmunológica celular o humoral ), sino que su actividad está completamente dirigida hacia las bacterias infectantes.

Las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la enzima bacteriana responsable de la incorporación del ácido paraaminobenzoico (PABA) que es el precursor inmediato del ácido fólico (10).

El PABA juega un papel muy importante en las funciones del metabolismo bacteriano. Se ha demostrado que el ácido fólico es el ácido pteroilglutámico, que contiene una molécula de PABA, por lo que se sugirió que el PABA es el precursor del ácido fólico que,



a su vez es el factor activo del crecimiento bacteriano.

Shive postuló que el PABA es esencial para la formación de una o más coenzimas de las que el ácido fólico es un componente activo, estas coenzimas intervienen en la transmetilación de metionina, en la conversión del ribósido de la 4,amino-5,imidazol-carboximida en purinas, en la interconversión de purinas de la glicina y la serina y en la síntesis de la timina (35).

Con el empleo de los extractos de Escherichia coli, libre de células, Brown, comprobó que las sulfonamidas también pueden ser usadas por el sistema enzimático, como sustratos alternativos para formar productos que son probablemente análogos de las formas reducidas del ácido pterico.

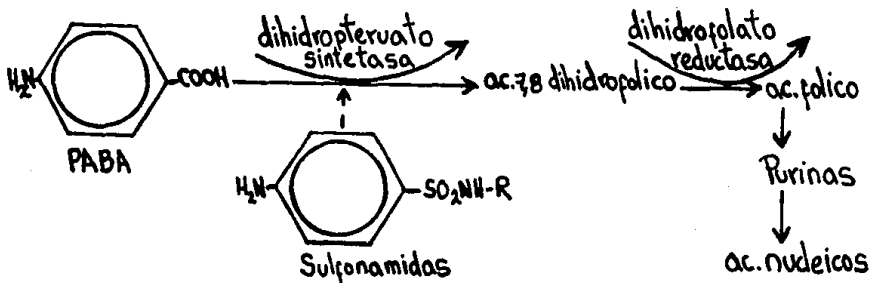
Estos analogos podrían entonces ejercer efectos inhibidores (10).

En presencia de las sulfonamidas, el PABA no es utilizado en la síntesis del ácido fólico que es esencial para ciertas reacciones de transferencia de unidades químicas en el carbón. El modo específico de acción del PABA implica probablemente su condensación con una pteridina que depende del adenosin trifosfato (ATP) para producir el ácido dihidropterico, que es convertido posteriormente en ácido fólico (8).

Las sulfonamidas inhiben la enzima sintetaza del ácido dihidropterico; compitiendo por el sitio activo de la enzima, dando como resultado análogos no funcionales del ácido fólico, y de

esta manera se impide el crecimiento y desarrollo de la célula bacteriana, ( figura 2).

FIG.2. Esquema que muestra la interacción de las sulfonamidas con el ácido paraaminobenzoico (PABA).



ESPECTRO ANTIBACTERIANO.

Entre los microorganismos muy sensibles a las sulfonamidas "in vitro", figuran: Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, algunas cepas de Bacillus anthracis y Conyobacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Brucella, Vibrio cholerae, Yersinia pestis, Nocardia, Actinomyces, Calymmatobacterium granulomatis y Chlamydia trachomatis.

Las concentraciones inhibitorias mínimas oscilan entre 0.1 mcg/ml para C. trachomatis y de 4 a 64 mcg/ml para Escherichia coli.

En 1965, aproximadamente el 60% de Shigella flexneri y el 90% de S. sonnei eran insensibles en esta clase de fármacos.

La mayor parte de cepas de E. coli aisladas de pacientes con infecciones en las vías urinarias y que no han sido tratados previamente, son sensibles a las sulfonamidas (45).

#### RESISTENCIA BACTERIANA ADQUIRIDA A LAS SULFONAMIDAS.

La resistencia de las sulfonamidas es una consecuencia probable de una alteración de la constitución de la célula bacteriana; este cambio puede estar caracterizado por:

- 1) una alteración de la enzima que utiliza PABA.
- 2) una mayor capacidad para destruir o inactivar el fármaco.
- 3) una vía metabólica alternativa para la síntesis de un metabolito esencial.
- 4) una mayor producción de metabolito esencial antagonista del fármaco.

Woods (1940) fue el primero en sugerir que la resistencia de algunas bacterias a las sulfonamidas puede estar basada en su capacidad para sintetizar suficiente PABA para antagonizar el medicamento.

La resistencia bacteriana adquirida a las sulfonamidas tiene un papel importante que consiste en limitar la eficacia terapéutica de

dichos farmacos, particularmente en infecciones causadas por gonococos, estafilococos, meningococos, estreptococos y shigella (26).

Los Streptococcus pyogenes sulfonamida resistentes surgieron con el uso profiláctico masivo de la sulfadiazina en el personal militar durante la segunda guerra mundial.

#### ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION.

A excepción de las sulfonamidas destinadas a ejercer efectos locales en el intestino, este grupo de fármacos se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal. Entre el 70 y 100% de la dosis oral se absorbe y puede encontrarse sulfonamida en la orina a los 30 minutos después de la ingestión. El principal sitio de absorción es el intestino delgado, pero parte del medicamento se absorbe en el estomago (16).

La absorción en otros sitios, como la vagina, el tracto respiratorio o la piel abrasionada, es variable e insegura, pero puede llegar a alcanzar concentraciones suficientes para causar reacciones tóxicas en personas susceptibles o bien puede producir sensibilización.

## UNION A LAS PROTEINAS.

Todas las sulfonamidas se unen a las proteínas del plasma en diferentes proporciones, especialmente a la albúmina. El grado en que esto ocurre está determinado por su pKa.

A pH fisiológico, los fármacos de pKa elevado muestran bajo grado de unión a proteínas y viceversa.

El grado de unión es menor en los pacientes con insuficiencia renal severa, fenómeno que no puede ser totalmente explicado en base únicamente a los bajos niveles de albúmina plasmática.

En general, una sulfonamida se une más si se encuentra en forma acetilada que en forma libre.

## DISTRIBUCION.

Las sulfonamidas se distribuyen en todos los tejidos del organismo; llegan fácilmente al líquido pleural, peritoneal, sinovial, ocular, así como al líquido cefalorraquídeo y amniótico, en los que se puede encontrar de un 50 - 80% de la concentración sanguínea.

## METABOLISMO.

Las sulfonamidas se metabolizan en grado variable en el hígado.

El principal derivado metabólico es la sulfonamida N-acetilada.

Cada sulfonamida se acetila en grado diferente. La acetilación es una desventaja porque el producto resultante no tiene actividad antibacteriana pero conserva las potencialidades tóxicas de el fármaco original.

La acetilación de algunas sulfonamidas en humanos como la sulfametazina y la sulfapiridina exhiben un polimorfismo genético, con dos tipos de fenotipos fácilmente reconocibles: acetiladores rápidos y lentos.

Las bases enzimáticas para este polimorfismo están basadas en la actividad de la acetil transferasa hepática (2,36).

La acetil coenzima (CoA), es la responsable de acetilar las sulfonamidas cediéndoles su grupo acetilo, el cual se encuentra unido a su grupo sulfhidrilo.

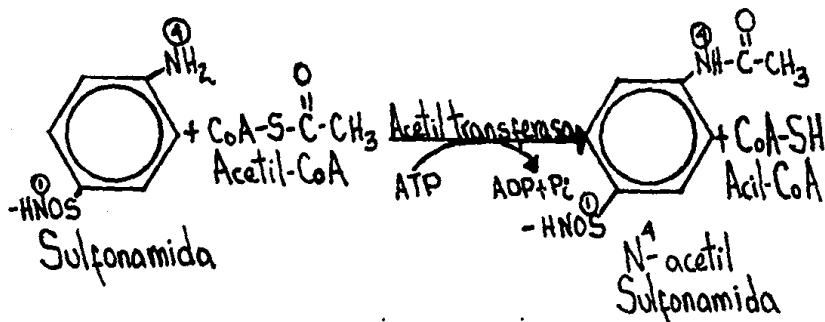
El grupo sulfhidrilo de la CoA a su vez forma el derivado acil-CoA. Las enzimas responsables del metabolismo de las sulfonamidas se encuentran en la fracción soluble del hígado y también se han encontrado en otros tejidos (8).

Las sulfonamidas y el PABA se acetilan en las células parenquimatosas hepáticas y no en las reticulo endoteliales hepáticas.

Tanto los factores del desarrollo organico así como genéticos tienen una participación muy importante en las reacciones de acetilación de estos medicamentos (14).

Como la acetilación depende de la función hepática, la fracción conjugada aumenta considerablemente en los pacientes con disfunción renal y disminuye cuando hay insuficiencia hepática.

FIG.3 Esquema que representa el metabolismo de las sulfonamidas por parte de la enzima N-acetil transferasa hepática.



#### EXCRECION.

Las sulfonamidas se eliminan del organismo en parte en su forma libre y en parte en su forma acetilada.

La mayor fracción se excreta por orina, por lo que la vida media de las sulfonamidas depende de la función renal.

Así mismo se eliminan pequeñas cantidades por heces, bilis, leche y otras secreciones.

## ELIMINACION RENAL.

La excreción de las sulfonamidas se lleva a cabo vía filtración glomerular y/o secreción tubular.

En 1940, Marshall demostró que la sulfanilamida y la sulfapiridina, se excretan por filtración glomerular, y hasta un 80% puede reabsorberse en los túbulos.

Esta reabsorción tubular se produce en la mayor parte de las sulfonamidas tanto en forma libre como en forma acetilada, aunque la sulfacetamida no se reabsorbe apreciablemente (31).

Las variaciones en la excreción renal explican las diferencias de duración en la acción de las diversas sulfonamidas (28).

En la Tabla I se presenta el porcentaje acetilado de las sulfas.

TABLA I Porcentaje eliminado en orina en forma acetilada de diferentes sulfas.

FARMACO	PORCIENTO ACETILADO (%)		
SULFADIACINA	30	A	40
SULFAMERACINA	45	A	60
SULFAMETAZINA	70	A	80
SULFACETAMIDA			40
SULFISOXAZOL			35



**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.**

Las sulfonamidas se clasifican en cuatro grupos en base a la rapidez con que se absorben y excretan.

1) Sulfonamidas de absorción rápida y excreción rápida.

- |                   |                  |
|-------------------|------------------|
| a) Sulfisoxazol   | d) Sulfametizol  |
| b) Sulfadiazina   | e) Sulfametazina |
| c) Sulfametoxazol |                  |

2) Sulfonamidas de absorción rápida y eliminación lenta.

- |                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| a) Sulfadimetoxina | b) Sulfametoxipiridacina |
|--------------------|--------------------------|

3) Sulfonamidas que se absorben poco y excretan rápido.

- |                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| a) Succinilsulfatiazol | b) Ftalilsulfatiazol. |
|------------------------|-----------------------|

4) Sulfonamidas que se absorben lentamente y se excretan lentamente.

- |                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| a) Sulfisomidina           | d) Sulfacetamida          |
| b) Salicilazosulfapiridina | e) Sulfadiazina argantica |
| c) Mafedine                |                           |

## REACCIONES SECUNDARIAS A LAS SULFONAMIDAS.

Los efectos secundarios de las sulfonamidas son numerosos y pueden afectar la mayor parte de los órganos.

La incidencia global de reacciones es de aproximadamente de un 5% pudiéndose producir cristaluria en vías urinarias, anemia hemolítica aguda, agranulocitosis, anemia aplástica, trombocitopenia, erupciones cutáneas, eritemas, fiebre, náuseas, urticaria, trastornos gastrointestinales y efectos tóxicos sobre hígado y riñón.

## EFFECTOS ADVERSOS.

Entre las reacciones adversas que se presentan ocasionalmente, se encuentran neuritis periférica, fatiga, depresión, angustia, somnolencia, insomnio, pesadillas y crisis psicóticas, ataxia, vértigo, hepatitis, bocio con hipotiroidismo o sin él, artralgias, conjuntivitis, miocarditis por hipersensibilidad, infiltración pulmonar, porfiria y "cianosis".

## PROPIEDADES DE LA SULFAMETAZINA.

Nombre químico

4-amino-N-(4,6,-dimetil-2-pirimidinil) bencensulfonamida.

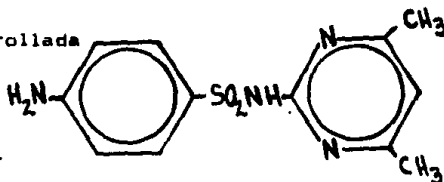
Sinónimos

Sulfametazina, sulfameracina, sulfadimerazina, sulfadimidina, sulfamidina, sulfadimetilpirimidina, diazil, dimetazina, Vertolan, Neazina, Pirmacin, Sulmet, Azolmetazin.

Fórmula condensada

$C_{12}H_{14}N_4O_2S$

Fórmula desarrollada



Peso molecular

278.22

Apariencia física

Polvo cristalino blanco, inodoro.

Solubilidad

En agua a 29° C; 150mg/100 ml; a 37° C; 192mg/100ml a pH de siete.

La solubilidad aumenta rápidamente con un incremento en el pH.

$pK_1 = 7.4 \pm 0.2$

$pK_2 = 2.65 \pm 0.2$

Punto de fusión

198° C.

Cristaliza en mezcla de dioxano-agua.

La sulfametazina es un agente antibacteriano que presenta un efecto bacteriostático en infecciones causadas por organismos gram (+) y gram (-).

#### MECANISMOS DE ACCION.

La sulfametazina actúa como un inhibidor competitivo de la enzima bacteriana dihidropteruato sintetasa que es la responsable de la incorporación del ácido paraaminobenzoico (PABA), el cual es el precursor inmediato del ácido fólico.

Por lo tanto al no existir ácido fólico en el medio se impide el crecimiento y desarrollo de la célula bacteriana.

#### ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION.

Tiene una absorción rápida y casi completa, después de la ingestión o administración parenteral.

Los niveles máximos en suero se observan entre dos y cuatro horas.

El 85% se reabsorbe en los tubulos renales (8,13).

#### METABOLISMO

La sulfametazina es acetilada por la enzima N-acetiltransferasa hepática y su único derivado metabólico es la sulfametazina

N-acetilada.

Esta sulfa presenta un polimorfismo genético, determinado por herencia de tipo Mendeliana (ver metabolismo de fenotipo acetilador), la cual sugiere tres fenotipos:  $Ac^R/Ac^R$  para una acetilación rápida en homocigotos dominantes,  $Ac^R/Ac^S$  para una acetilación rápida en heterocigotos dominantes y  $Ac^S/Ac^S$  para una acetilación lenta en homocigotos recesivos (18).

La velocidad para la formación de N-acetilsulfametazina es casi tres veces mayor para acetiladores rápidos que para lentos (11,25).

#### EXCRECION

Se elimina del organismo rápidamente tanto en forma libre como en forma acetilada.

La mayor proporción se elimina por orina mientras que otra pequeña parte es eliminada en heces en forma de glucurónidos.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios son semejantes para todas las sulfonamidas (ver generalidades; sección efectos secundarios).

En acetiladores lentos se presenta con mayor frecuencia, náuseas, cefalea, fiebre, vertigo, fatiga.

Una reacción adversa importante de esta sulfa es que cuando

se administra conjuntamente con sulfadiacina y sulfameracina se puede presentar cristaluria a nivel de ureter y tóbulos renales.

#### ISONIAZIDA.

Entre los fármacos metabolizados vía acetil transferasa y que sufren polimorfismo genético se encuentra la isoniazida.

#### ABSORCION ,METABOLISMO Y EXCRECION.

La isoniazida se absorbe rápidamente después de su ingestión y muestra una difusión libre a casi todos los tejidos y líquidos tisulares.

El control de la acetilación de la isoniazida también está determinado por un carácter hereditario sencillo de tipo Mendeliano en el cual los individuos pueden ser acetiladores lentos, rápidos heterocigotos o rápidos homocigotos (1).

El polimorfismo genético de esta acetilación de la isoniazida en los humanos supone dos alelos en un modelo codominante. 2 alelos  $A_c^R$  (acetilador rápido homocigoto dominante o heterocigoto) y dos  $A_c^S$  (acetilador lento homocigoto autosómico recesivo), para cada gen autosomal en un locus (40).

Los fenotipo acetiladores formados son: (  $Ac^S Ac^S$  ) para acetiladores lentos, (  $Ac^R Ac^S$  ) para acetiladores rápidos heterocigotos y (  $Ac^R Ac^R$  ) para los acetiladores rápidos homocigotos (43).

Las rutas metabólicas importantes de la Isoniazida se muestran en la figura 4.

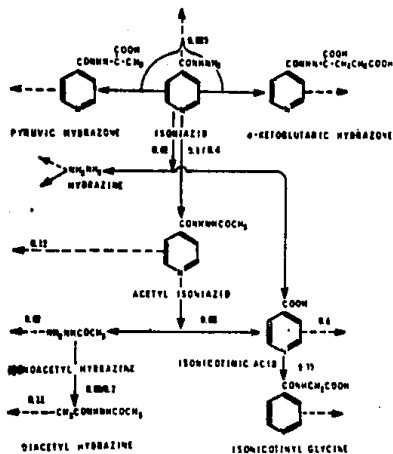


FIG.4 Metabolismo de la Isoniazida en el humano, y las constantes de velocidad de primer orden( $hr^{-1}$ ) determinadas en acetiladores lentos y rápidos, respectivamente (-).Eliminación renal, constante de velocidad de primer orden ( $hr^{-1}$ ) (16).

Estudios recientes confirman la evidencia de que la ruta metabólica determina la velocidad con la cual la isoniazida es eliminada del cuerpo en forma de acetilisoniazida.

De esta manera los acetiladores lentos metabolizan la Isoniazida eliminandose principalmente por la vía renal, en donde este farmaco es acetilado a hidrazona piruvico y hidrazona alfa cetoglutarico, para posteriormente ser hidrolizados en ácido isonicotínico (16).

En cambio, los acetiladores rápidos realizan la acetilación en cuatro pasos importantes:

1) la acetilisoniazida formada, es hidrolizada en ácido isonicotínico y posteriormente en monoacetilhidrazina, (esto como segundo paso).

3) el ácido isonicotínico es conjugado en glicina.

4) la monoacetilhidrazina es acetilada en diacetilhidrazina (12,14).

Los metabolitos de la isoniazida no presentan actividad terapéutica, a excepción de la monoacetilhidrazina; siendo más toxico que la propia Isoniazida y tienden a ser más rápidamente eliminados por la vía renal que el fármaco original (34).

Los acetiladores lentos presentan niveles plasmáticos de Isoniazida por períodos más prolongados y muestran una mayor propensión a sufrir reacciones adversas como neuropatía periférica (33).



## TOXICIDAD A LA ISONIAZIDA.

La isoniazida es el agente antituberculoso menos tóxico, sin embargo, se han observado diferentes tipos de efectos adversos como los siguientes:

- Polineuritis por hipovitaminosis B que aparece sobre todo en los alcohólicos, los desnutridos y los diabéticos.
- Distrofia de los hombros en caso de niveles sanguíneos elevados.
- Alteraciones neuropsíquicas que, aunque no son frecuentes, se presentan principalmente en pacientes hipersensibles.
- Gastritis.
- Lesión hepática, la cual se ve favorecida por la administración simultánea de rifampicina.
- Manifestaciones tóxicas como mareos y algunas veces la presencia de convulsiones pueden presentarse a las pocas horas de haberse alcanzado las concentraciones máximas en el organismo.
- Las neuropatías periféricas se presentan con mayor frecuencia cuando la administración es crónica y, principalmente, en acetiladores lentos.
- Reacciones en el sistema nervioso central que incluyen: vértigo, ataxia, alucinaciones, crisis psicóticas, neuritis óptica, atrofia del nervio óptico, contracciones musculares, parestesias, incremento del apetito o intensificación del libido (15).

-Puede aparecer necrosis hepática después de ocho meses de suspender el tratamiento, la cual tiende a ser precedida por un periodo prodromico de fatiga, artralgias que son más comunes en acetiladores rápidos, en particular después de ingerir etanol o algún otro inductor enzimático.

#### PREPARADOS Y EMPLEO.

la Isoniazida se administra por lo regular oralmente en dosis de 3 a 5 mg/kg de peso al día, dividida en tres tomas. La frecuencia de efectos toxicos del fármaco aumenta en dosis prolongadas.

La dosis puede ajustarse con mayor precisión tras determinar el carácter de acetilador rápido o lento del paciente (34).

En el tratamiento de la tuberculosis moderada en acetiladores lentos puede administrarse isoniazida dos veces por semana, en vez de hacerlo diariamente (22).

La isoniazida se encuentra disponible en tabletas de 50 y 100 mg, en medicamentos inyectables de 100 mg/ml, en jarabe con 10 mg/ml.

## FENOTIPO ACETILADOR.

Inicialmente la N-acetilación fué considerada estrictamente como un proceso de metabolismo en el cual el metabolito acetilado era considerado farmacológicamente inactivo, sin embargo, la distribución y toxicidad de algunas hidrazinas y compuestos amino aromáticos esta influenciada por la velocidad de la N-acetilación (19).

Numerosos estudios han demostrado que existen diferencias en los fenotipos acetiladores de acuerdo a su distribución geográfica y racial.

Individuos de origen Caucásico (en poblaciones de los Estados Unidos, Alemania, Finlandia, Gran Bretaña, Suecia, Checoslovaquia, o Canada), de origen Africano (en poblaciones de los Estados Unidos, este de Africa, Sudán o Nigeria), y de origen Indio, son en mayor proporción acetiladores lentos (34)..

La mayoría de los individuos de origen Japonés (en poblaciones de los Estados Unidos o Japón), de origen Chino (en poblaciones de Taiwan, Singapur o Hong Kong), de origen Esquimal (en poblaciones de Canada o Alaska) de origen Coreano, son acetiladores rápidos (34,39).

La capacidad de la acetilación de fármacos como: isoniazida, hidralazina, procainamida, dapsona, sulfametazina, sulfapiridina y probablemente fenelzina, están determinados

genéticamente por herencia de tipo Mendeliana, por lo que se ha encontrado que su acetilación produce una distribución bimodal, representada por dos grupos que son acetiladores rápidos y acetiladores lentos (1,19).

Para los acetiladores rápidos existen dos fenotipos que presentan las siguientes formas:

los homocigotos siendo su alelo dominante (RR) y los heterocigotos, en cuyo caso el alelo es dominante recesivo (Rr).

Los acetiladores lentos son homocigotos con su alelo recesivo (rr) (19).

#### FENOTIPO ACETILADOR Y TOXICIDAD A LOS MEDICAMENTOS.

La acetilación polimorfica juega un papel muy importante en la incidencia de las respuestas tóxicas de cierto tipo de fármacos, así:

El uso de la Procainamida en la terapia ha ocasionado respuestas desfavorables por el desarrollo de anticuerpos antinucleares (13,14).

Alrededor del 40% de pacientes tratados con este fármaco por más de seis meses y algunos otros por un año, presentaron anomalías inmunológicas. En acetiladores lentos que sufren afección cardíaca se observó que probablemente desarrollan anticuerpos antinucleares más rápidamente a diferencia de los rápidos.

Sin embargo Davies, Beedie y Rawlins, observaron que los acetiladores rápidos son más sensibles en presentar anticuerpos antinucleares.

Otra respuesta tóxica de la Procainamida es la presencia del síndrome de Lupus eritematoso (LEA) (5).

Hemnigsen y colaboradores demostraron que el 29% de pacientes con un tratamiento prolongado con Procainamida desarrollaban el síndrome LEA y al suspender el tratamiento se presentaba mejoría notable en el paciente.

Los acetiladores lentos pueden ser más sensibles de presentar el síndrome LEA, debido a una terapia prolongada a base de Procainamida.

Una dosis diaria con hidralazina en acetiladores lentos además de presentar concentraciones elevadas del fármaco en plasma y el resto del organismo, ocasiona que se desarrolle el síndrome de LEA con más facilidad que en los rápidos (5,11,14).

Las elevadas concentraciones de estos fármacos en el organismo, especialmente del grupo amino aromático de la Procainamida o el grupo hidrazino de la Hidralazina, contribuyen a inducir el desarrollo de este síndrome.

Efectos adversos con la Fenzina como; somnolencia, náuseas, mareos, etc, son más comunes en los acetiladores lentos que en los rápidos.

La hepatitis provocada por la isoniazida se presenta con

mayor frecuencia en acetiladores rápidos de origen Oriental (12,14).

Alrededor del 90% de estos acetiladores orientales son más propensos a adquirir una lesión hepática provocada por este medicamento.

En los acetiladores rápidos tienen una mayor concentración de acetilhidrazina (metabolito hepatotóxico de la Isoniazida), la cual se cree que es la responsable de provocar la hepatitis en estos acetiladores.

Ellard y Gammon indican que el fenotipo acetilador (rápido o lento), no es el responsable de la incidencia de hepatitis provocada por la Isoniazida.

Argumentan que la acetilhidrazina es polimórficamente acetilada, sugieren que los acetiladores rápidos metabolizan el medicamento a acetilhidrazina pero como este metabolito también sufre polimorfismo se sigue acetilando, previniendo la acumulación de este en el organismo, a diferencia de la acetilación lenta (16).

Se requieren estudios futuros para precisar la relación entre el polimorfismo de acetilación y la inducción de hepatitis por la administración de Isoniazida.

Se ha encontrado que las polineuropatías después de una terapia con Isoniazida se presentan con mayor frecuencia en acetiladores lentos. La toxicidad puede contraatacarse con piridoxina.

Algunos efectos tóxicos de la Salicilazosulfapiridina como: cianosis, hemolisis y reticulosis transitoria se presentan con mayor frecuencia en pacientes que son acetiladores lentos, al recibir un tratamiento de 4 gramos o más de salicilazosulfapiridina por día.

La acumulación de sulfapiridina en estos pacientes es la responsable de las respuestas toxicas.

Los efectos antidepressivos de la Fenelzina y el grado de inhibición de la monoaminoxidasa (MAO) son más elevados en acetiladores lentos que en rápidos.

Cuando se utiliza la Isoniazida para el tratamiento de la tuberculosis, la respuesta terapéutica es mejor en los acetiladores lentos.

Por otro lado, conociendo el fenotipo acetilador de pacientes con tuberculosis, se facilita el proponer un cuadro de dosificación para el tratamiento de la enfermedad (12).

El conocimiento del fenotipo acetilador de los pacientes, puede ayudar a determinar el riesgo relativo de la toxicidad de los medicamentos y las respuestas terapéuticas que pueden tener en el organismo (11,12).

## PARTE EXPERIMENTAL



## PARTE EXPERIMENTAL

- 1) DETERMINACION DE LA SULFAMETAZINA LIBRE (NO ACETILADA) Y TOTAL UTILIZANDO EL METODO ANALITICO ESPECTOFOTOMETRICO DE GRESHINFELD.

El método analítico utilizado para cuantificar SMZ libre y total en orina fué el método espectrofotométrico de Greshinfeld (9,11,15).

### a) MATERIAL Y EQUIPO.

- Balanza analítica Sartorius.
- Espectrofotometro (uv-visible) Varian DMS 80.

### b) REACTIVOS.

- Sulfametazina, materia prima, Briter S.A.
- Ácido clorhídrico, R.A., J.T.Baker.
- sulfamato de amonio R.R., Sigma.
- nitrito de sodio, R.A., Merck, México S.A.
- N-naftiletilendiamina, R.A., Sigma.

### c) DISOLUCIONES.

- Ácido clorhídrico 0.4N.
- nitrito de sodio 0.1% (p/v)
- sulfamato de amonio 0.5% (p/v).
- N-naftiletilendiamina 0.1 (p/v).

d) DISOLUCIONES DE LA CURVA ESTANDAR.

Se preparó una curva patrón de sulfametazina en orina. Para ello, se pesaron exactamente 10 mg del fármaco y se aforó con orina a 100 ml, (concentración de 100 mcg/ml); solución estandar.

De esta solución se tomó una alícuota de 1 ml se diluyó con agua destilada a 50 ml (concentración de 2 mcg/ml); de manera semejante, se tomaron alícuotas de la solución estandar de 2,3,4, y 5 ml y se aforaron a 50 ml, para obtener concentraciones de 4,6,8, y 10 mcg/ml respectivamente.

e) METODO ANALITICO.

SULFAMETAZINA LIBRE ( NO ACETILADA ).

Se toma 1 ml de orina problema, se diluye a 50 ml con agua destilada.

De esta solución se toman 5 ml se añaden 5 ml de HCl 0.4N y 1 ml de nitrito de sodio al 0.1%, se mezcla y se deja reposar exactamente 5 minutos, después de los cuales se añade 1 ml de sulfamato de amonio al 0.5%.

Se agita y se deja reposar durante tres minutos.

Después de este tiempo, se añade un mililitro de N-naftiletilediamina al 0.1%, la intensidad de color de la disolución se determina espectrofotométricamente a 545 nm antes de

una hora, se utiliza un blanco de orina.

La cantidad de sulfametazina libre se obtiene interpolando el valor de la absorbancia en una curva de calibración en el rango de 2 a 10 mcg/ml.

f) VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

1.1. SULFAMETAZINA LIBRE.

a) Linealidad

Para determinar si la relación entre la concentración y las densidades ópticas era lineal, se elaboraron cuatro curvas de calibración a concentraciones de 2,4,6,8 y 10 mcg/ml. En cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación, la pendiente y el intercepto.

b) Repetibilidad

Con el fin de determinar la repetibilidad del método analítico en el mismo día bajo condiciones idénticas de operador, aparato y laboratorio, se prepararon cuatro curvas de calibración de sulfametazina en orina a concentraciones de 2,4,6,8 y 10 mcg/ml, determinándose el coeficiente de variación en por ciento para cada concentración.

g) METODO ANALITICO PARA CUANTIFICAR SULFAMETAZINA TOTAL  
(ACETILADA + LIBRE).

Se toman 100 microlitros de una muestra de orina estándar o problema y se afora con agua destilada a 10 ml. De esta solución se toma una alícuota de 5 ml, se añaden 5 ml de HCl 0.1N, se agita, se tapa el tubo y se coloca en un baño maría durante una hora.

Transcurrido el tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añade un mililitro de nitrito de sodio al 0.1%. Se agita y se deja reposar 5 minutos.

Exactamente después de los cinco minutos se añade un mililitro de sulfamato de amonio al 0.5%. Se agita y se esperan tres minutos, determinándose la densidad óptica a una longitud de onda de 545 nm ( ver figura 5 ).

La cantidad de sulfametazina total se obtiene interpolando el valor de la absorbancia en una curva de calibración en el rango de 2 a 10 mcg/ml.

b) VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

1.2 SULFAMETAZINA TOTAL.

a) Linealidad

Para determinar si la relación entre la concentración y densidades ópticas era lineal, se elaboraron cuatro curvas de calibración

en orina a concentraciones de 2,4,6,8 y 10 mcg/ml de acuerdo a la figura 5.

Para cada una de las curvas se determinaron los coeficientes de correlación las pendientes y los interceptos.

b) Repetibilidad

Con el fin de determinar la repetibilidad del método analítico en el mismo día bajo condiciones idénticas de operador, aparato y laboratorio, se prepararon cuatro curvas de calibración a concentraciones de 2,4,6,8 y 10 mcg/ml, determinándose el coeficiente de variación en por ciento para cada concentración.

FIGURA 5 Cuantificación de la SMZ libre y de la SMZ total.

### Sulfametazina libre

1 ml de orina problema

Aforar a 50 ml con  $H_2O$

Tomar alícuota de 5 ml + 5 ml de  $KCl$  0.4N  
+ 1 ml de  $NaNO_2$  0.1% (p/v)

Mezclar y reposar 5 minutos

Agregar 1 ml de sulfamato de azufre al 0.5% (p/v)  
mezclar y esperar 3 minutos

Colocar 1 ml de N-naftiletildiamina  
al 0.1% (p/v)

Leer a 545 nm antes de 1 hora.

### Sulfametazina total

100 ml de orina problema

Aforar a 100 ml con  $H_2O$

Tomar alícuota de 5 ml + 5 ml de  $KCl$  0.4N

Agitar y colocar en baño maría  
durante 1 hora

Enfriar durante 15 min.

Agregar 1 ml de  $NaNO_2$  0.1%  
(p/v)

1 ml de orina blanco  
y blanco problema

aportar a 250 ml con  $H_2O$

100 ml de orina blanco  
y blanco problema

Aforar a 25 ml  
con  $H_2O$

## DETERMINACION DEL FENOTIPO ACETILADOR.

El estudio se realizó con 96 voluntarios, clínicamente sanos, 45 del sexo femenino y 51 del sexo masculino, de edades entre los 15 y 48 años y peso corporal entre 39 a 86 kg, los cuales firmaron previamente una hoja de consentimiento que se muestra en el apéndice (I).

A todos ellos se les entregó, una hoja con las reacciones adversas que se encuentran en el apéndice (III).

Los voluntarios siguieron el siguiente protocolo:

Se seleccionaron voluntarios que no padecieran reacción alérgica o de idiosincrasia a medicamentos (sulfas o penicilinas), los cuales no hubieran ingerido ningún medicamento o alcohol una semana antes del estudio.

Los voluntarios permanecieron en ayunas desde las 11 p.m. del día anterior, hasta las cuatro horas después de la ingestión del fármaco.

El medicamento se administró a las 8 a.m. en una dosis única de 160 mg/kg de masa metabólica activa, por vía oral en forma de comprimidos, con 200 mililitros de agua (19).

Previo a la toma del medicamento cada uno de los voluntarios colectó una muestra de orina que se utilizó como blanco.

Los voluntarios tomaron 100 ml de agua, cada hora durante las 4

primeras horas.

Trascurridas las cuatro primeras horas después de la administración se les proporcionó un desayuno ligero que consistió en : dos emparedados de jamón, ensalada de zanahoria, gelatina y agua. Se colectó la orina durante las ocho horas siguientes a la administración del medicamento.

Se midió el volumen total de orina recolectada, separando una muestra de 15 ml la cual se dividió en dos tubos, a los cuales se les añadieron dos gotas de tolueno y se congelaron posteriormente a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis (apendice II).

Las muestras de orina fueron analizadas por el método espectrofotométrico previamente descrito, cuantificandose la sulfametazina libre y la total presentes, obteniendose la acetilada por diferencia entre la libre y la total.

Para determinar el fenotipo acetilador predominante en la población en estudio, cada uno de los voluntarios elaboró su árbol genealógico.

Para los cálculos se incluyeron únicamente aquellos voluntarios cuyos árboles genealógicos fueran resultando del mestizaje nacional (naturales y españoles), (apendice IV).

Con ello se logró que la muestra poblacional fuera más representativa de la entidad en estudio.



ANALISIS DE DATOS.

Para calcular la dosis administrada a cada voluntario en relación con su masa metabólica activa se utilizó el siguiente cálculo:

$$0.7 \text{ (peso corporal)} = \text{peso corporal en función de la masa metabólica activa (19).}$$

$$0.00016 \text{ kg de SMZ} \text{-----} 1 \text{ kg de masa metabólica activa}$$

$$\text{DOSIS} \text{-----} \text{peso corporal expresado en función de la masa metabólica activa.}$$

Nota La dosis para cada voluntario estuvo en función de la masa metabólica activa que corresponde a 160 mg/kg de m.m.a.

Para determinar la concentración de sulfametazina libre y total en la muestra de orina colectada a las 8 horas, se siguieron los lineamientos que a continuación se describen:

1) Sulfametazina libre.

$$C_1 \times V_t \times \text{dilución} \times 5 = C_{vt}$$

C<sub>1</sub> = concentración de sulfametazina libre obtenida por interpolación en la curva estándar.

$V_t$  = volumen total de orina a las ocho horas.

$S$  = factor de dilución.

$C_{vt}$  = cantidad de sulfametazina

## 2) Sulfametazina total:

$$C_t \times V_t \times \text{dilución} \times S = C_{vt}$$

$C_t$  = concentración de sulfametazina total obtenida por interpolación en curva estandar

$V_t$  = volumen total de orina excretado hasta las 8 horas.

$S$  = factor de dilución.

$C_{vt}$  = cantidad de sulfametazina total excretada hasta las ocho horas.

## RESULTADOS

## RESULTADOS.

Validación del método analítico para cuantificar sulfametazina libre.

### a) Linealidad

En la tabla II se presentan los resultados de linealidad obtenidos de cuatro curvas de calibración de Sulfametazina libre en orina y en la figura 6 se muestra la gráfica promedio con las desviaciones estandar para cada concentración.

### b) Repetibilidad

En la tabla III se presentan los valores de las cuatro curvas de calibración de sulfametazina libre con sus respectivos coeficientes de variación en (%).

Validación del método analítico para cuantificar sulfametazina total.

### a) Linealidad

En la tabla IV se presentan los resultados de linealidad obtenidos de cuatro curvas de calibración de Sulfametazina total en orina y en la figura 7 se muestra la gráfica promedio con las desviaciones estandar para cada concentración.

b) Repetibilidad.

En la tabla V se presentan los valores promedio de absorbancia obtenidos de cuatro curvas de calibración de Sulfametazina total con sus respectivos coeficientes de variación en (%).

TABLA II

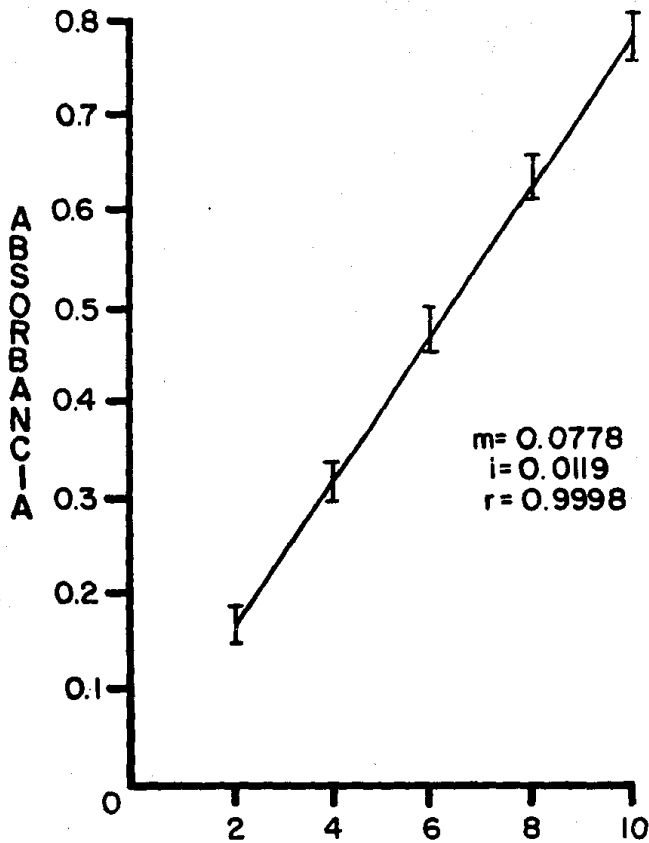
Linealidad del método analítico para determinar la sulfametazina libre en orina.

Concentración SMZ libre mcg/ml	2	4	6	8	10
	Absorbancias				
Curva					
I	0.166	0.322	0.481	0.641	0.785
II	0.168	0.321	0.487	0.644	0.788
III	0.168	0.320	0.485	0.643	0.784
IV	0.168	0.321	0.487	0.641	0.787
	r	m	b		
	0.9990	0.0778	0.0119		
	0.9997	0.0781	0.0127		
	0.9996	0.0777	0.0135		
	0.9997	0.0779	0.0134		

TABLA III

Repetibilidad del método analítico para cuantificar Sulfametazina libre en orina.

C mcg/ml	Media $\bar{X}$	Desviación estandar $\sigma$	Coefficiente de variación en (%)
2	0.1675	0.00008	0.5
4	0.3210	0.00007	0.2
6	0.4850	0.00240	0.5
8	0.6422	0.00120	0.2
10	0.7860	0.00150	0.2



**FIG. 6** Concentracion SMZ libre (mcg/ml) curva patron de SMZ libre en orina (n = 4).

TABLA IV

Linealidad del método analítico para determinar la Sulfametazina total en orina.

Concentración SMZ total mcg/ml.            2            4            6            8            10

Absorbancias

Curva

I            0.131        0.278        0.422        0.590        0.713

II           0.133        0.286        0.441        0.582        0.714

III          0.139        0.279        0.440        0.585        0.711

IV          0.130        0.278        0.404        0.577        0.726

          r            m            b

0.9991        0.075        -0.0226

0.9995        0.072        -0.0017

0.9993        0.072        -0.0036

0.9992        0.076        -0.0334



TABLA V

Repetibilidad del método analítico para cuantificar Sulfametazina total en orina (n=4).

C mcg/ml	Media $\bar{X}$	Desviación estandar $\sigma$	Coefficiente de variación en (%).
2	0.13325	0.00403	3.024
4	0.2802	0.00386	1.370
6	0.4267	0.01750	4.100
8	0.5837	0.00544	1.000
10	0.7142	0.00387	0.600

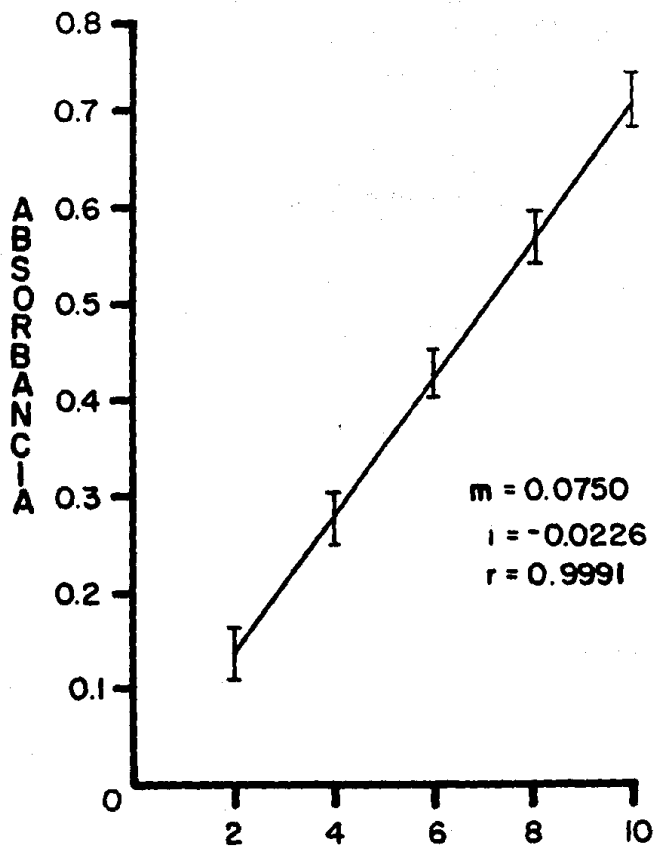


FIG. 7 Concentracion SMZ total (mcg/ml)  
curva patron de SMZ total en orina (n=4).

## ESTUDIO FARMACOGENETICO.

Con el fin de determinar el fenotipo acetilador se determinó la cantidad de sulfametazina libre y sulfametazina total excretada en orina a las 8 horas y por diferencia entre la SMZ libre y la SMZ total se obtuvo el valor de la Sulfametazina acetilada para cada voluntario.

En la tabla VI se presentan los valores individuales del porcentaje de sulfametazina acetilada para cada voluntario, después de la administración de una dosis oral única de 160 mg por kg de masa metabólica activa, así como los cocientes de la relación entre; sulfametazina libre/sulfametazina acetilada y sulfametazina acetilada/sulfametazina libre, en orina.

TABLA VI

Valores individuales del porcentaje de sulfametazina acetilada, así, como los cocientes: sulfametazina libre/sulfametazina acetilada y sulfametazina acetilada/sulfametazina libre.

Individuo	% AcSMZ	SMZ libre/AcSMZ	AcSMZ/SMZ libre
1	11.01	0.1503	0.124
2	12.01	0.1549	0.136
3	13.80	0.1760	0.160
4	15.59	0.1764	0.184
5	16.52	0.2013	0.197
6	21.40	0.2101	0.270
7	21.41	0.2172	0.271
8	22.74	0.2269	0.272
9	23.81	0.2321	0.290
10	24.43	0.2330	0.310
11	25.72	0.2461	0.330
12	25.95	0.2697	0.340
13	26.13	0.2753	0.350
14	26.30	0.2836	0.360
15	27.61	0.2962	0.380
16	28.69	0.3047	0.402
17	29.24	0.3272	0.413
18	30.19	0.3296	0.432
19	30.81	0.3342	0.445
20	31.10	0.3514	0.452
21	31.96	0.3679	0.469
22	32.05	0.3769	0.471
23	32.09	0.3790	0.473
24	33.32	0.3862	0.502
25	33.51	0.4051	0.504
26	35.01	0.4085	0.539
27	39.56	0.4138	0.654
28	43.47	0.4158	0.772

Individuo	% AcSMZ	SMZ libre/AcSMZ	AcSMZ/SMZ libre
29	44.96	0.4167	0.926
30	45.54	0.4287	0.938
31	48.40	0.4386	0.987
32	48.67	0.4441	0.998
33	49.68	0.4444	1.090
34	52.23	0.4542	1.163
35	53.76	0.4564	1.186
36	54.28	0.4612	1.220
37	54.89	0.4681	1.247
38	55.02	0.4684	1.290
39	55.51	0.4871	1.317
40	56.31	0.4892	1.349
41	56.88	0.5154	1.352
42	57.46	0.5227	1.379
43	57.70	0.5440	1.393
44	57.97	0.5453	1.400
45	58.22	0.5635	1.458
46	59.34	0.5716	1.459
47	59.36	0.5809	1.536
48	60.14	0.5826	1.648
49	62.21	0.6065	1.710
50	63.18	0.6509	1.720
51	63.25	0.6850	1.740
52	63.62	0.6851	1.770
53	63.95	0.7174	1.830
54	64.71	0.7248	1.836
55	65.67	0.7392	1.913
56	65.97	0.7409	1.939
57	67.14	0.7577	2.040
58	67.24	0.7748	2.050
59	68.10	0.8014	2.130
60	68.11	0.8172	2.136
61	68.23	0.8192	2.168
62	68.60	0.8424	2.190
63	68.63	0.8592	2.201
64	69.23	0.9146	2.250
65	69.24	1.0010	2.251
66	69.50	1.0126	2.279
67	69.99	1.0657	2.330
68	70.17	1.0792	2.399
69	70.59	1.2952	2.400
70	70.63	1.5275	2.416
71	71.16	1.8536	2.447
72	71.48	1.9830	2.468

Individuo	% AcSMZ	SMZ libre/AcSMZ	AcSMZ/SMZ libre
73	72.13	1.9914	2.580
74	72.51	2.1132	2.630
75	72.62	2.1198	2.650
76	73.08	2.1279	2.718
77	73.18	2.2099	2.844
78	74.93	2.2453	2.991
79	75.20	2.3110	3.033
80	75.68	2.4154	3.055
81	76.63	2.4858	3.281
82	77.14	2.6206	3.370
83	77.90	2.7257	3.525
84	78.39	2.8544	3.632
85	78.75	2.8870	3.706
86	81.06	3.0179	4.060
87	81.16	3.2000	4.290
88	81.24	3.3994	4.308
89	81.50	3.6688	4.406
90	82.13	3.6719	4.600
91	82.60	3.6722	4.753
92	83.24	5.0540	4.960
93	83.90	5.4105	5.660
94	84.96	6.2420	5.670
95	85.03	7.3221	6.454
96	86.58	8.0508	6.652

a) Histogramas de frecuencia.

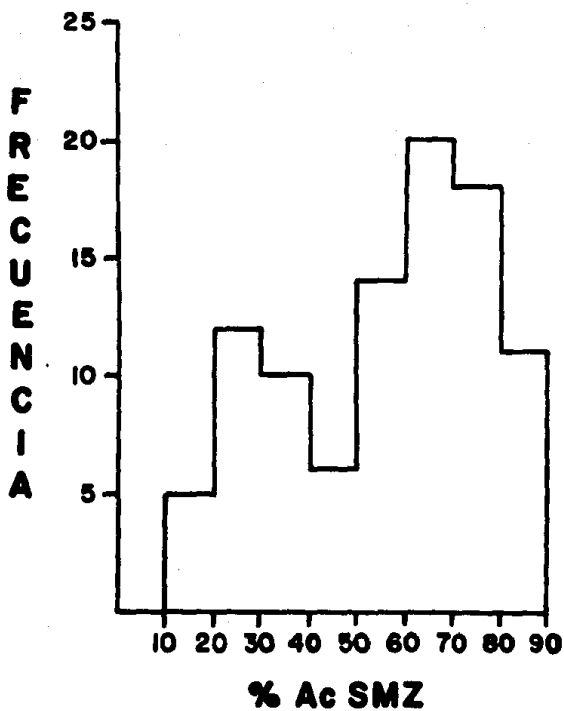
En las figuras 8, 9 y 10 se presentan los histogramas de frecuencia de; %AcSMZ, AcSMZ/SMZ libre y SMZ libre/AcSMZ, estos muestran las diferencias en los resultados obtenidos usando las tres conversiones expresadas en actividad de acetilación de la sulfametazina.

b) Curvas Probit

En las figuras 11, 12, y 13 muestran las curvas que relacionan;

- 1) El cociente de SMZ libre/AcSMZ (cociente de concentración del medicamento entre el metabolito) contra unidades Probit (distribución de las frecuencias acumuladas).
- 2) Cociente de AcSMZ/SMZ libre (índice de inactivación del medicamento) contra unidades Probit.
- 3) Porcentaje acetilado de la SMZ contra unidades Probit.

La curva SMZ libre/AcSMZ contra Probit, se utilizó como criterio de diferenciación de los fenotipos.



**FIG. 8.** HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DEL POLIMORFISMO DEL % DE SULFAME-TAZINA ACETILADA (n=96)



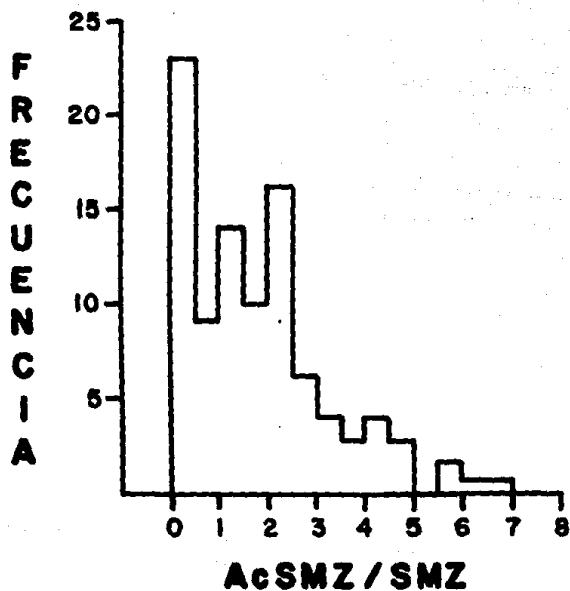
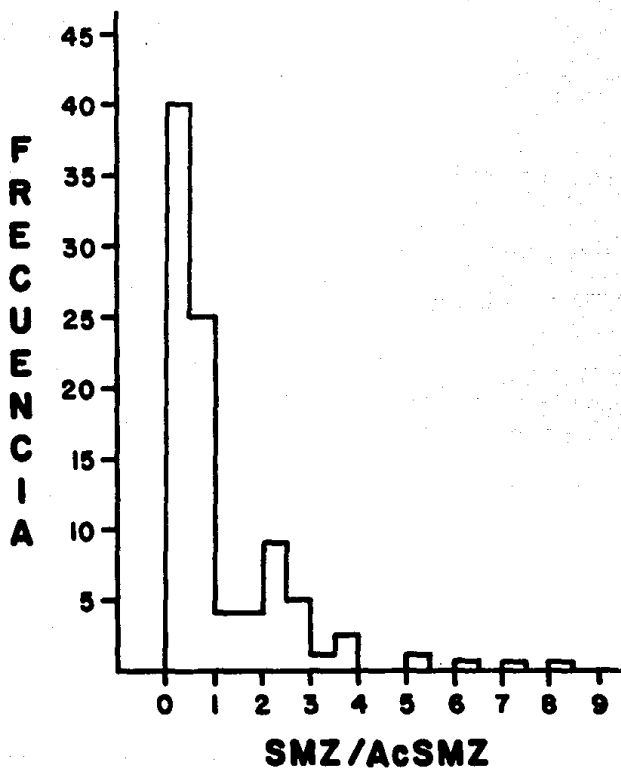
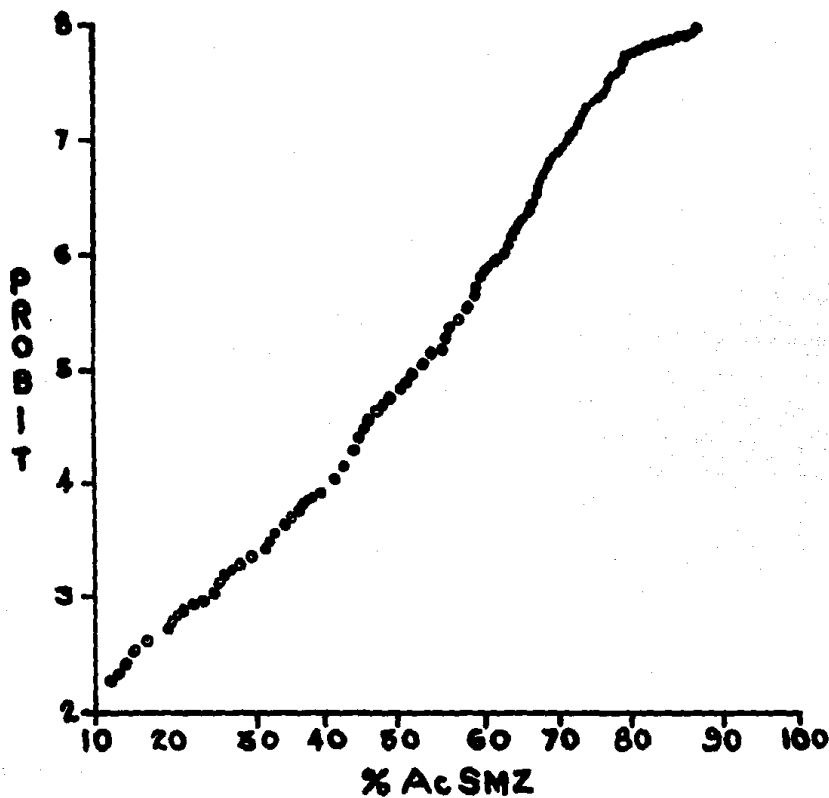


FIG. 9

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DEL  
POLIMORFISMO DE SMZ: COCIENTE  
DE CONVERSION  $\text{AcSMZ/SMZ}$  LIBRE



**FIG. 10** HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DEL POLIMORFISMO DE LA ACETILACION DE SMZ; COCIENTE SMZ LIBRE /AcSMZ (n=96)



**FIG. II CURVA DEL PORCIENTO DE ACETILACION:  
% Ac SMZ (AR 96 VOLUNTARIOS)**

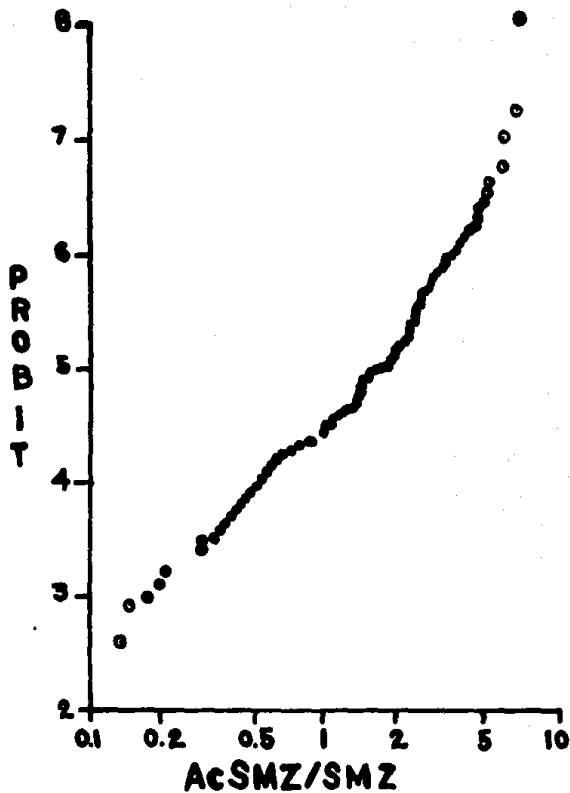


FIG.12 .CURVA DEL COCIENTE DE ACETILACION:  
AcSMZ/SMZ LIBRE (n=66 VOLUNTARIOS)

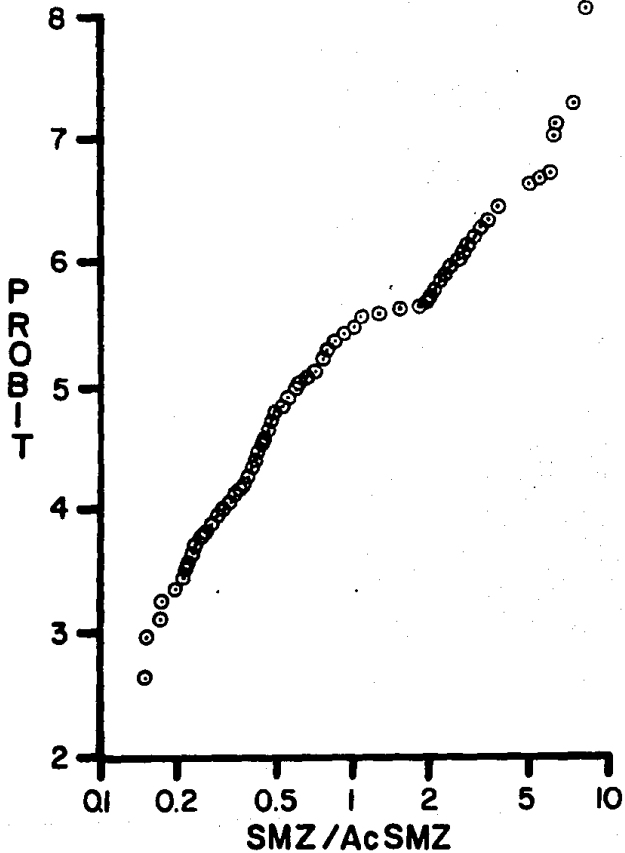


FIG. 13 Curva del cociente de acetilacion:  
SMZ libre/Ac SMZ (n=96 voluntarios)

## ANALISIS DE RESULTADOS

## ANÁLISIS DE RESULTADOS.

1) Validación del método analítico para cuantificar SMZ libre.

a) Linealidad

La figura 6 muestra una curva típica en la que se observa linealidad.

Mediante el análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados, se obtuvo la ecuación de la línea recta con pendiente 0.01287, intercepto 0.0778 y coeficiente de determinación 0.99983.

De los resultados obtenidos en la tabla II, puede observarse que los coeficientes de correlación son adecuados, con un promedio de 0.9999, lo cual indica que el método es lineal en un rango de concentración de 2 a 10 mcg/ml.

b) Repetibilidad.

Es la concordancia respecto al valor central entre los resultados sucesivos, obtenidos en un método sobre iguales condiciones de trabajo.

En la tabla III se puede observar que en general, los coeficientes de variación de las diferentes concentraciones se encuentran entre 0.2 y 0.5 % por lo que el método se considera repetible.

2) Validación del método analítico para cuantificar SMZ total.

a) Linealidad

De los resultados obtenidos en la tabla IV, se puede observar que los coeficientes de correlación son adecuados, con un promedio de 0.9994 lo cual indica que el método es lineal en un rango de concentración de 2 a 10 mcg/ml.

Los valores promedio de pendiente e intercepto son de 0.07385 y -0.015 respectivamente.

La figura 7 muestra una curva típica en la que se observa linealidad.

b) Repetibilidad

En los resultados obtenidos en la tabla V, se puede observar en general que los coeficientes de variación entre las diferentes concentraciones son pequeños ( 2.018% valor promedio ), por lo cual el método es confiable y repetible.

En base a los resultados de linealidad y repetibilidad, el método se consideró adecuado para ser utilizado en el estudio.



## ESTUDIO FARMACOGENETICO.

Caracterización del fenotipo en la población en estudio.

Existen diferentes reportes en la literatura (6,29,42), en los que se ha demostrado una importante variabilidad en la respuesta terapéutica de algunos fármacos debido a factores de tipo hereditario, encontrándose que estos factores influyen en el metabolismo y la respuesta terapéutica de los medicamentos.

El área que combina la genética (herencia), la bioquímica y la farmacología para el estudio de todos estos factores se le ha llamado Farmacogenética (6,42).

La constitución genética de un individuo puede influir en la respuesta y duración del efecto de un medicamento.

Algunas veces el material genético heredado puede causar alteraciones en la cantidad, composición así como modificaciones en las proteínas específicas, teniendo como consecuencia que la respuesta terapéutica no sea del todo favorable, algunos ejemplos de estas alteraciones proteicas se localizan en las enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos, así como en las proteínas que se unen al fármaco.

También tienen importancia en el transporte y distribución en los tejidos y en los componentes proteicos de las células receptoras.

La Farmacogenética contribuye en la evaluación de factores hereditarios determinando el modelo hereditario: ( dominante o

recesivo, ligado al sexo o ligado a los autosomas ).

Para expresar la actividad del polimorfismo de la enzima N-acetiltransferasa se utilizaron tres conversiones relacionadas con la actividad de esta enzima, dos de ellas tienen en común la expresión del fenotipo de las cuales son: el porcentaje acetilado de la sulfametazina ( % AcSMZ ) y el índice de inactivación ( AcSMZ/SMZ libre ).

El tercer criterio de conversión fue determinar el cociente de acetilación molar ( SMZ libre/AcSMZ ), el cual demostró ser más útil que los otros dos.

Una conversión análoga de este tercero fue utilizado satisfactoriamente para clasificar una población en donde se estudio el polimorfismo oxidativo del desbrisoquin y la aspartina ( 38,39 ).

#### Evaluación del cociente SMZ/AcSMZ.

Analizando los histogramas de frecuencia, se observa un contraste en los resultados obtenidos usando las tres conversiones. En la figura (8) se presenta el histograma de frecuencias que relaciona el % acetilado de SMZ, el cual clasifica a la población en estudio en un rango del 10 % al 90%.

En esta figura se observa una distribución bimodal en donde

aparentemente predominan los acetiladores rápidos, sin embargo a partir del punto de inflexión era difícil establecer el porcentaje para distinguir entre acetiladores rápidos y lentos.

Al analizar los histogramas de las figuras (9) y (10), se observa claramente la pérdida de bimodalidad a pesar que se utilizaron mayor número de intervalos de clase por lo cual se obtuvo mayor variabilidad, y fué difícil dividir a la población en dos subgrupos fenotípicamente diferentes.

Al comparar las tres distribuciones ( fig, 8, 9 y 10 ) correspondientes a la población en estudio se observa que ninguna de ellas es útil para definir a las poblaciones fenotípicamente diferentes.

En el presente estudio el uso de histogramas de frecuencia se vió limitado debido al número de sujetos que participaron, de manera que la interpretación de los fenómenos hereditarios que están presentes se ve restringida, ya que la construcción del diagrama de distribución normal varía de acuerdo al tamaño de los intervalos de clase escogidos.

#### EVALUACION DE CURVAS PROBIT.

Otro criterio para clasificar la población en estudio fué utilizar los puntos llamados PROBIT.

Estos puntos relacionan la distribución de las frecuencias

acumuladas con la proporción de acetilación de SMZ en orina para cada voluntario.

También agrupan y registran cada uno de los datos individualmente, evitando que alguno de ellos sea nulificado (20,41).

El uso de este criterio de clasificación sirvió para mostrar el cambio de dirección (desviación) en la distribución normal en la población así como estimar el antimoda ( punto de inflexión ) para la distribución bimodal, delimitando el tamaño de la muestra.

La bimodalidad de la distribución es muy clara en la conversión SMZ libre entre AcSMZ fig (13), lo que no se observa en las otras dos: %AcSMZ y AcSMZ/SMZ libre, figs (11) y (12), en ellas no se ve una inflexión en las curvas, tampoco muestran pendientes diferentes que pudieran asociarse con dos poblaciones fenotípicamente distintas.

Al utilizar el cociente SMZ libre/AcSMZ de la figura (13), se puede observar dos curvas distintas que corresponden a dos poblaciones diferentes con pendientes y puntos de inflexión desiguales.

Teóricamente los puntos graficados representan las antimodas de la distribución de los histogramas.

Estas antimodas empleadas constituyen los límites de los subgrupos de la población total.

ANTIMODA ( PUNTOS DE INFLEXION ).

Para calcular el punto de inflexión en las curvas SMZ libre / Ac SMZ contra Probit se llevo a cabo una regresión múltiple analizando los cambios de pendiente que presentaba la curva.

El criterio para calcular el punto fue el siguiente:

FORMULA;

CRITERIO:

$$\frac{\partial y}{\partial x} = mx + b$$

$m_1 - m_2 = 0$   
no significativa.

$m_1 - m_2 \neq 0$   
significativa.

$$\frac{\partial y'}{\partial x} = m$$

Diferencia de las (m) mediante la fórmula t

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\Delta \beta}$$

$$\frac{m_1 - m_2}{\Delta \beta_m}$$

El valor obtenido del punto de inflexión fue:

( 5.41 , 0.9146 )  
Probit cociente

Este valor se tomó para dividir en dos subgrupos a la población.

Puntos por arriba del punto de inflexión acetiladores lentos.

Puntos por abajo del punto de inflexión acetiladores rápidos.

## FRECUENCIA DE LOS TRES FENOTIPOS.

El modelo genético utilizado postula dos genes alelos autosomales, R y r, determinando los siguientes fenotipos:

GENOTIPO	FENOTIPO	Velocidad de acetilación de SM2
RR	R	Rápido
Rr	R	Rápido
rr	r	Lento

Las probabilidades de los tres fenotipos se calculan mediante la expresión  $(p + q)^2$ ; para RR =  $p^2$ ; para Rr =  $2pq$  y para rr =  $q^2$ . La aplicación de la ley Hardy-Weinberg descrita anteriormente, permite conocer las frecuencias de los genes R y r y la incidencia de el % de acetiladores lentos en la población (6).

La tabla VII muestra los resultados obtenidos de las frecuencias de los tres fenotipos.

TABLA VII

Frecuencias obtenidas en la población en estudio.

Población	Numero total de acetiladores lentos y rápidos.
n	
96	64 rápidos 32 lentos
acetiladores rápidos homocigotos RR (p) <sup>2</sup>	acetiladores rápidos heterocigotos Rr (2pq)
17.9 %	48.8 %
acetiladores lentos homocigotos rr (q) <sup>2</sup>	
33.3 %	

De los acetiladores rápidos el  $48.8 / (17.9 + 48.8) \times 100 = 73.16 \%$  serán heterocigotos dominantes (Rr) y el 27.84 % serán homocigotos dominantes (RR).



## CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

-El método analítico utilizado para cuantificar sulfametazina en orina fue un método espectrofotométrico el cual fue validado en cuanto a sus características de linealidad y repetibilidad.

-En la caracterización del fenotipo acetilador participaron 96 voluntarios 51 del sexo masculino y 45 del sexo femenino.

Los resultados demostraron que se presenta una distribución bimodal, en la que fue difícil determinar el punto de división entre ambos grupos.

-El criterio de clasificación para agrupar en dos subgrupos a la población fue utilizando curvas Probit, en la que se encontró que la frecuencia de los tres fenotipos fue la siguiente: número total de acetiladores lentos 33.33 %, número total de acetiladores rápidos 66.6 % .

De donde, en los acetiladores rápidos el 73% son heterocigotos dominantes (Rr) y el 27 % son homocigotos dominantes (RR).

-En la población estudiada predominan los acetiladores rápidos.

## BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Alfred P. Dufour, Ralph A.Knight, H.William Harris. Genetics of Isoniazid Metabolism in Caucasian, Negro and Japanese Populations.Woman's Medical College of Pennsylvania, Philadelphia 29: 391 1964.
- 2.-Alvan G; Individual differences in the disposition of drugs metabolized in the body.Clin.Pharmacokinet. 3: 155-175, 1978.
- 3.-Arias TD, Jorge LF.Lee D, Barrantes R, Inaba T.Absence of "Caucasian type polymorphism in the oxidative metabolism of spartine in the Cuna Amerindian group of Panama "(submitted for publication) 1988.
- 4.-Auran Goldstein, Lewis Aronow et.al.Farmacologia.Ed. Limusa. México, 1985, pag 311-14.
- 5.-Baher Foad, Allen Litwin, Hans Zimmer and Evelyn V.Hess.Acetylator Phenotype in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rhes.20: 815-18 1977.
- 6.-Bert N:La Du. Pharmacogenetics.Toxicology and Pharmacology. 7: 27-38 1965.
- 7.-Bertram G.Katzung.Farmacologia Básica y Clínica.Ed.El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1984, pag. 538-41.
- 8.-Beyer K.H., Russo HF. Patch E.A.,Peters L.Sprague L; The formation and excretion of acetylated sulfonamidas. J. Clin.Med. 31: 65-71, 1946.

- 9.-Bratton., AC. and Marshall, E.K, Jr. A new coupling component for sulfanilamida determination. J.Biol,Chem. 128: 537-550 1939.
- 10.-Brown G.M.The biosynthesis of folic acid II.Inhibition by sulfonamidas.J.Biol.Chem. 237-536, 1962.
- 11.-Dennis E.Drayer.,Reindenberg M.M.Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs.Clin Pharmacol.Ther. 22: 251-8 1977.
- 12.-Dennis J.C.,M.Robert Blum and Paul A.Kramer.Evidence for a Trimodal Pattern of Acetylation of Isoniazid in uremic subjects.J Pharma.Sci. 67: 1018-1019 1978.
- 13.-Dennis J.C., Paul A. Kramer, and Susan A. Mercik B.S. Kinetic discrimination of three sulfametazine acetylation phenotypes.Clin.Pharm.Ther. 27 (1): 104-113, 1980.
- 14.-Dennis J.C. and M.Robert Blum. Relationship of sulfametazine disposition Kinetics to Acetylator Phenotype in man.J.Clin.Pharmacol. 16: 338-44 1976.
- 15.-Ellard G.A. Variations between individuals and populations in the acetylation of izoniacid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis.Clin.Pharmacol.Ther. 19 (5): 610-25 1976.
- 16.-Ellard G.A. and Gammon P.T.J. Pharmacokinet. Biopharm 4: 83 1975.
- 17.-E.K. Marsahall et.al. Experimental basis of chemotherapy in the tratment of bacterial infections.Acad.Med. 16: 722-741 1940.

- 18.-Evans D.A.P. Manley K.A. and Mc Kusick, V.A. Genetic control of isoniazid metabolism in man. Brit. M.J. 2: 484-491 1960.
- 19.-Evans D.P.A. Davison.K.,and Pratt, R.T.C. The influencia of acetylador phenotype with phenelzine.Clin.Pharmacol.Ther. 6 (4); 430-35 1965.
- 20.-Finney D.J.Probit analysis ed.3.Cambridge 1971.University press.
- 21.-Fishbein, E.,Alarcón-Segovia, D: Phenotypically low. acetyl transferasa activity; A characteristic of SLE.Arthritis Rheum; 19: 796 1976.
- 22.-Gibaldi, Milo.Pharmacokinitics 3a.Edición, Marol Rebber 1980.
- 23.-Goodman and Gilman.Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.septima edición Ed:Panamericana, S.A. México 1986. pag: 1047-1053.
- 24.-John A.Bevan et.al. Fundamentos de Farmacología, segunda edición. ed:Harla Harper and Row Latinoamericana,México 1982. pag: 609-20.
- 25.-J.H.Peters, G.R. Gordon and B.A. Karat. Polymorphic Acetylation of the antibacterials, Sulfametazine and Dapsone, in South Indian subjects.American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 24: 641-48 1975.
- 26.-Kohn, H.I., J.S. Harris. Specific antagonism betwen metionine and sulfanilamide in E.coli. Am. J. Physiol. 133: 354 1941.

- 27.-Long, PH and E.A. Bliss.The clinical and experimental use of sulfanilamida, sulfapiridine and Allied compounds.Macmillan, N.Y. 1939.
- 28.-MC.B.Van Oudtshoorn and F.J. Potgieter. Determination of Pharmacokinetic parameters for rapid and slow acetylators of sulphadimidine. J.Pharm.Pharmac. 24; 357-60 1972.
- 29.-Motulsky A.G. Pharmacogenetics. Toxicology and Pharmacology. 7; 27-38 1965.
- 30.-Northey E.H. (ED).The sulfonamidas and Allied compounds. Reinhuld, N.Y. 1948.
- 31.-Patrick du Souich.David Lalka, Richard Slaughter, Alfred T.Elvin and Allan J.McLean.Mechanisms of nolinear disposition Kinetics of sulfametazine.Clin.Pharmacol.Ther. 25(2):172-183 1979.
- 32.-Patrick du Souich, Allan J.MacLean, Klaus Stoeckel, Dieter Ohlendorf and Milo Gibaldi. Screening methods using sulfametazine for determining acetylador phenotype. Clin. Pharmacol. Ther. 6:757-765 1979.
- 33.-Peters, J.H.; Gordon,G.R. and Brown, P. The relationship between the capacities of human subjects to acetylate, isoniazid, sulfanilamide and sulfamethazine.Life Sci. 4 (1) : 99-107, 1965.
- 34.-Shigeichi Sunahara, Motoyuki Urano, Masatoshi Ocawa.Genetical and Geographic Studies of Isoniazid Inactivation. Tokyo national Sanatorium, Kiyosemachi, Tokyo National Japan. Abstract. 1530, 1964.

- 35.-Shive W: B-vitamins and the biosyntheses of purines and pyrimidines. *O. cell: and Comp Physiol.* 38, Supl. 1:203-226, julio 1951.
- 36.-T.A. White. A R I C., and D.A. Price Evans, M.D. Acetylation of sulfamethazine and sulfamethoxypyridazine. *Clin. Pharmacology and Ther.* 9: 80-88 1968.
- 37.-T. Inaba, L.F., Jorge and T.D. Arias. Mephenytoin hydroxylation in the Cuna Amerindians of Panama. *Br. J. Clin.Pharmac.*25:75-79 1988.
- 38.-T. Inaba, L.F., Jorge and T.D. Arias. No evidence for the presence of poor metabolizer of spartine in an Amerindian group: The Cunas of Panama. *Br. J. Pharmac.* 21: 547-548 1986.
- 39.-T. Inaba, Otton SV, Kalow.W. Desbrisoquin hidroxylation capacity problems of assesment in two populations.*Clin.Pharmacol. Ther.* 29: 218-23 1981.
- 40.-T.Inaba and T.D. Arias. On phenotyping with isoniazid: The use of urinary acetylation ratio and uniqueness of antimodes.Study of two Amerindian populations.*Clin Pharmacol.Ther.* 42: 493-7 1988.
- 41.-W.Kalow B.K. Tang D. Kadar, L. Endrenyi and F.Y. Chan.A method for studying drug metabolism in populations: Racial differences in amobarbital metabolism. 26: 766-776 1979.
- 42.-West. G.B. and Harris J.M. Pharmacogenetics. A fresh approach to the problem of allergy. *Ann. N.Y. Acad.Sci.* 118: 439-452 1965.



- 43.-William Olson, Joseph Micelli and Wendell Weber. Dose-dependent, changes in sulfamethazine Kinetics in rapid and slow isoniazid acetylators. Clin.Pharmac. Ther 23 (2) : 204-211 1978.
- 44.-Wyss, O: The effect of pH on the wailability of p-aminobenzoic acid and of Neurospora crassa. Science. 99: 18-19 1944.
- 45.-Wyss, O: The nature of sulfonamidas inhibition Proc.Soc.Exper. Biol Med. 48:122-126 1941.

			Página
APENDICE	I	HOJA DE CONSENTIMIENTO	75
APENDICE	II	PROTOCOLO	76
APENDICE	III	REACCIONES DE LA SULFAMETAZINA	77
APENDICE	IV	ARBOL GENEALOGICO	78



75

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

INSURGENTES SUR No. 3677  
MEXICO 22, D. F.  
TEL. 973-26-22

UNIDAD DE INVESTIGACIONES CEREBRALES  
LABORATORIO DE NEUROPSICOFARMACOLOGIA

HOJA DE CONSENTIMIENTO  
\*\*\*\*\*

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que he sido informado sobre los riesgos en que puedo incurrir al participar en el estudio de variaciones en metabolismo de sulfametazina.

Asi mismo, me comprometo a seguir fielmente todas las instrucciones recibidas en el protocolo de dicho estudio.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Estatura: \_\_\_\_\_

Responsable:

Helgi Jung Cook

*Helgi Jung Cook*

GUSTAVO DIAZ LABASTIDA.

*Gustavo Diaz Labastida*

## INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA



INSURGENTES SUR No. 2877  
MEXICO 22, D. F.  
TEL. 573-28-22

UNIDAD DE INVESTIGACIONES CEREBRALES  
LABORATORIO NEUROPSICOFARMACOLOGIA

P R O T O C O L O  
\*\*\*\*\*

ESTUDIO DE VARIACIONES EN METABOLISMO DE SULFAMETAZINA.

- 1.) Para participar en el estudio, es necesario que el voluntario no haya padecido reacción alérgica o idiosincrasia a medicamentos.
- 2.) No tomar medicamento o alcohol por lo menos una semana antes del estudio ni durante el mismo. Notificar al responsable del estudio en caso contrario.
- 3.) No tomar alimento después de las 11:00 P.M. un día antes del estudio. El voluntario podrá tomar un desayuno ligero 4 horas después de la administración del medicamento.
- 4.) No tomar café durante las 4 primeras horas del estudio.
- 5.) El voluntario tomará el medicamento a las 8:00 A.M. que consistirá de TABLETAS de sulfametazina y se colectará todo el volumen de orina durante las 8 horas siguientes a la toma del medicamento en un mismo recipiente.
- 6.) Las muestras, se mantendrán en congelación para su posterior análisis en el laboratorio.



## INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

INSURGENTES SUR No. 3677  
MEXICO 22. D. F.  
TEL. 573-26-25

UNIDAD DE INVESTIGACIONES CEREBRALES  
LABORATORIO NEUROPSICOFARMACOLOGIA

**REACCIONES DE LA SULFAMETAZINA**  
\*\*\*\*\*

**INDICACIONES:** La sulfametazina, es una sulfamida de eliminación rápida, indicada en el tratamiento de infecciones intestinales e infecciones urinarias.

- **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:** Esta contraindicada en personas hipersensibles a las sulfas, con insuficiencia hepática o renal, displasia, medular, así como en mujeres embarazadas y niños menores de 2 meses de edad.
  
- **REACCIONES ADVERSAS:** Puede provocar náuseas, vómito, erupciones cutáneas, cristaluria, hematuria.

La frecuencia general de reacciones desfavorables es aproximadamente del 5%.

FAVOR DE ANOTAR EN EL ESPACIO CORRESPONDIENTE EL LUGAR DE NACIMIENTO DE USTED Y SUS PARIENTES (por ejemplo: Veracruz, Sonora, Distrito Federal, España, Francia, etc.)

Nombre del Voluntario: \_\_\_\_\_

## VOLUNTARIO

