

38
20je



Universidad Nacional
Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLAN



“ESTUDIO DE LAS REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR
QUINFAMIDA Y SECNIDAZOL EN COMPARACION CON LAS REACCIONES
ADVERSAS PROVOCADAS POR DIYODOHIDROXIQUINOLEINA EN
RATAS WISTAR”

T E S I S
Que para obtener el Título de
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P r e s e n t a
Delia Méndez Gómez

ASESOR: Q. F. B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA
COASESOR: M.V.Z. JORGE TORRES MARTINEZ

Cuautitlán, Izcalli, Edo. de México

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Estudio de las reacciones adversas provocadas por
Quinifamida y Secnidazol en comparación con las
reacciones adversas provocadas por Divalprohidrato de
quinidina, en ratas Wistar.

que presenta la pasante: Delia Méndez Gómez
con número de cuenta: 8754101-E para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Biológica

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Mex., a E de Febrero de 1994

PRESIDENTE Q.F.B. Maricela Nol Martínez *[Firma]*
VOCAL M.en C. Luisa Martínez Aguilar *[Firma]*
SECRETARIO Q.F.B. Mg. Eugenio P. Posada Galarraga *[Firma]*
PRIMER SUPLENTE M.en C. Francisco López Mejía *[Firma]*
SEGUNDO SUPLENTE C.F.P. Lidia Rangel Trujano *[Firma]*

A MIS PADRES

Por todo el amor y apoyo que siempre
me han brindado.

A MIS HERMANOS

Maribel, Carlos y Edith.

A MIS MAESTROS

Que de alguna u otra forma contribu-
yeron a mi formación académica.

A MIS AMIGOS

Por todos los momentos agradables que
compartimos.

AGRADECIMIENTOS :

- A la profesora Ma. Eugenia Fosada Galarza gracias maestra por brindarme su apoyo y amistad en todo momento.
- Al profesor Jorge Torres Martínez por su tiempo y conocimientos invertidos en la realización de este trabajo.
- Al MUZ Jose Francisco Garcia Montoya, Jefe del Bioterio de FES-Zaragoza, por la donación de los animales utilizados.

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVO	3
III. AMIBIASIS	4
III.1. IMPORTANCIA DE LA AMIBIASIS	5
III.2. ENTAMOEBA HISTOLYTICA	7
2.1. PAPEL PATOGENO	7
2.2. CICLO VITAL	8
2.3. DATOS CLINICOS	13
AMIBIASIS INTESTINAL	13
AMIBIASIS EXTRAINTestinal	14
2.4. TRATAMIENTO	15
IV. REACCIONES ADVERSAS	17
IV.1. CONSIDERACIONES GENERALES	17
1.1. DEFINICION	19
1.2. CLASIFICACION	20
1.3. PREDISPOSICION	22
V. FARMACOLOGIA DE LOS AMEBICIDAS	23
V.1. CARBARSONA	23
V.2. CLOROQUINA, CLORHIDRATO DE	24
V.3. EMETINA, CLORHIDRATO DE	26
V.4. METRONIDAZOL	28
V.5. OXANINQUINA	29

V.6. PAROMOMICINA	30
VI. DESCRIPCION FARMACOLOGICA DE FARMACOS EMPLEADOS	32
VI.1. DIYODOHIDROXIQUINOLEINA	32
1.1. DESCRIPCION Y SOLUBILIDAD	32
1.2. FARMACODINAMIA	33
1.3. FARMACOCINETICA	34
1.4. TOXICIDAD	35
1.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	36
1.6. EFECTOS SECUNDARIOS	36
1.7. CONTRAINDICACIONES	37
1.8. INDICACIONES Y DOSIFICACION	38
VI.2. SECNIDAZOL	40
2.1. DESCRIPCION Y SOLUBILIDAD	40
2.2. MECANISMO DE ACCION	41
2.3. ACCION FARMACOLOGICA	41
2.4. FARMACOCINETICA	42
2.5. EFECTOS SECUNDARIOS	43
2.6. CONTRAINDICACIONES	44
2.7. INDICACIONES Y DOSIFICACION	44
VI.3. QUINFAMIDA	45
3.1. ACCION FARMACOLOGICA	45
3.2. REACCIONES SECUNDARIAS	46
3.3. INDICACIONES	47
3.4. CONTRAINDICACIONES Y DOSIFICACION	47
3.5. ESTUDIOS CLINICOS	48

VII. PARTE EXPERIMENTAL	51
VII.1. MATERIAL	51
VII.2. METODO EXPERIMENTAL	51
2.1. DISTRIBUCION	51
2.2. DOSIFICACION	52
2.3. MUESTREO	54
3. PERFUSION CARDIACA Y FIJACION CON BOUIN	55
3.1. PERFUSION Y ENVIO DE MUESTRAS	57
4. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	59
4.1. METODO POR INFILTRACION EN PARAFINA	59
5. COLORACION DE LAS MUESTRAS	62
5.1. COLORACION HEMATOXILINA-EOSINA	63
5.2. COLORACION CON PAS	65
VIII. RESULTADOS Y OBSERVACIONES	67
VIII.1. OBSERVACION MACROSCOPICA	67
VIII.2. OBSERVACION MICROSCOPICA	74
2.1. APARATO DIGESTIVO	83
2.2. RIFON	84
2.3. HIGADO	85
VIII.3. ANALISIS ESTADISTICO	86
IX. DISCUSION	90
X. CONCLUSIONES	94
XI. BIBLIOGRAFIA	95

INTRODUCCION

La capacidad de proveer los medios para alterar el curso de muchas enfermedades, ha contribuido al gran adelanto en la cantidad y calidad de fármacos que se usan en la práctica médica. Este acontecimiento favorable, empero, no ha sido del todo benigno porque los fármacos además de sus efectos beneficiosos también producen otros adversos. (1)

Este trabajo se realizó con la finalidad de estudiar las posibles reacciones adversas de los fármacos amebicidas Quinfamida y Secnidazol, que son relativamente nuevos y de los cuales aún no se tiene suficiente información reportada acerca de reacciones adversas a ellos, por lo que se pretende comparar sus reacciones adversas con las producidas por fármacos amebicidas generalmente utilizados (Diyodohidroxiquinoleína).

En la práctica médica se emplea gran número de medicamentos, sin que muchas veces se considere perfectamente su acción, absorción y excreción, así como su toxicidad; debido a la gran influencia comercial existente en el mercado. Las reacciones adversas de los medicamentos constituyen un problema sanitario grave y se ha avanzado relativamente poco en el descubrimiento y demostración de sus efectos tóxicos en los pacientes. (2)

Al ampliarse los conocimientos de ciertos efectos perjudiciales conocidos de los medicamentos, debería ser posible descubrir determinadas reacciones con anterioridad a su manifestación clínica. No obstante la administración al hombre de todo nuevo medicamento conserva la posibilidad de reacciones adversas inesperadas, aun en los casos en que los estudios en animales vayan acompañados de estudios farmacológicos sobre el hombre. (2)

El incremento en el uso de los medicamentos lleva inevitablemente al aumento en el número de reacciones adversas. Ningun medicamento está exento de la producción de estos efectos; algunos son de poca importancia, pero muchas son graves y aún fatales, de manera que el estudio de dichas reacciones es de primordial importancia.

O B J E T I V O

ESTUDIAR LAS REACCIONES ADVERSAS DE QUINFAMIDA, SECNIDAZOL Y DIYODOHIDROXIQUINOLEINA EN RATAS WISTAR, PRODUCIDAS EN EL APARATO DIGESTIVO, HIGADO Y RINON COMPARANDO LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS TRES FARMACOS, MEDIANTE UNA OBSERVACION MACROSCOPICA, UNA OBSERVACION MICROSCOPICA (Microscopia Optica) Y UN ANALISIS ESTADISTICO.

AMIBIASIS

Se da el nombre de amibiasis a la infección del organismo humano con *Entamoeba histolytica* y también más comunmente a las manifestaciones patológicas de tal infección. Es uno de los mayores problemas de salud en muchos países subdesarrollados. Esta infección afecta primariamente poblaciones que viven en malas condiciones de sanidad y falta de una adecuada educación en higiene. (3)

En México las infecciones gastrointestinales son desde hace muchos años una de las principales enfermedades que afectan a toda la población provocando pérdida de miles de días de trabajo, además de convertirse en una de las principales causas de mortalidad en el país (4).

La amibiasis es la forma más frecuente de este tipo de infecciones; la incidencia difiere de una a otra área, pero se ha estimado que afecta un 10% de la población mundial. (7) (15) (33)

Debido a la incidencia de la amibiasis en este país, el sector salud ha tratado de buscar el mejor control de esta enfermedad administrando tratamientos adecuados para los dos tipos en que se presenta: Intestinal y Extraintestinal. (4)

IMPORTANCIA DE LA AMEBIASIS EN LAS ENFERMEDADES INTESTINALES SEVERAS

La prevalencia de la amebiasis en todo el mundo es aproximadamente de 480 millones de portadores asintomáticos y alrededor de 36 millones de casos clínicos, de los cuales el 79% presentan la forma invasiva de la amebiasis intestinal. Anualmente se producen alrededor de 40 000 muertes debidas a formas severas y complicadas de amebiasis. Estas cifras suponen, que tras la malaria y la esquistosomiasis, la amebiasis es la tercera causa más frecuente de muerte debida a parasitosis en los países tropicales(15).

En México , se le adjudica una de cada 10 muertes a la amebiasis. Debido al sesgo de la muestra y a las diferentes tecnologías de las que se dispone para realizar el diagnóstico biológico, las comparaciones epidemiológicas se hacen sumamente difícil(15).

Los factores clave que determinan la diseminación del parásito son la urbanización incontrolada, la migración y las malas condiciones higiénicas(3).

Cerca del 10% de toda la población mundial está infectada por Entamoeba histolytica. Otros 36 millones más de personas desarrollan una forma invasiva de la enfermedad intestinal o extraintestinal (7.5% de los portadores de un quiste). El número de muertes anuales que pueden ser atribuidas a la amebiasis es de cuarenta mil, lo cual da una tasa de mortalidad de aproximadamente el 0.1% que hace que ésta patología sea la tercera causa más común de muerte debida a parasitosis después de la malaria y de la esquistosomiasis(13). Ver Cuadro 1.

Continento	Infeccion (x 10 000 000)	Enfermedad (abscesos y colitis x 10 000 000)	Muerte (x 10 000)
América	95	10	10-30
Asia	300	20-30	20-50
África	05	10	10-30
Europa	20	0.1	-
Total	500	40-50	40-110

Cuadro 1: Prevalencia global de la amebiasis.

ENTAMOEBIA HISTOLYTICA

Entamoeba histolytica es parásito obligatorio del hombre. Habita en el colon, en su luz y en el espesor de sus paredes; es más abundante en el ciego, en la porción inicial del colon ascendente y en el recto. Se la puede encontrar en las demás porciones del intestino grueso, en la terminal del ileon y en el apéndice. También puede vivir y multiplicarse en los tejidos del hígado, de los pulmones, del cerebro, de otras vísceras y en la piel. Esta especie ha sido hallada algunas veces parasitando a simios, ratas, perros y cerdos. Experimentalmente se puede infectar con ella a varios mamíferos. (5)

PAPEL PATOGENO .- La infección con Entamoeba histolytica de cepas virulentas produce en el individuo humano receptivo un conjunto de lesiones y trastornos varios que se hacen patentes como enfermedad, la amebiasis más comunmente en forma de colitis amebiana o amebiasis intestinal, la cual puede ser aguda, sub-aguda y crónica. La infección amebiana del hígado y de otros órganos suscita en ellos procesos patológicos que a menudo conducen a la formación de focos necróticos o de abscesos; la

invasión de la piel, con esta especie, es causa de ulceración con caracteres peculiares. (5)

MORFOLOGIA, BIOLOGIA Y CICLO VITAL

Entamoeba histolytica pasa por las siguientes fases en su ciclo vital; trofozoito, prequiste, quiste, metaquiste y trofozoito metaquistico (Esquema I). (6)

TROFOZOITO .- Los trofozoitos vivos tienen dimensiones variables que fluctúan entre 10 y 60 micras de diámetro, según el grado de actividad y varias otras condiciones. La locomoción del trofozoito activo es bastante notable, los movimientos se deben a la formación de prolongaciones pseudopódicas digitiformes largas o redondeadas anchas del ectoplasma, en cuyo interior fluye el endoplasma. Aunque la dirección de los movimientos cambia con rapidez en respuesta a las variaciones del microclima, en un momento dado un pseudópodo progresa en una dirección y

casi de manera instantánea se retrae, mientras se forman otros y cambia el sentido del desplazamiento. El movimiento puede ser continuo o intermitente, tal vez parezca errático y rara vez se mantiene en línea recta. (6)

ENQUISTAMIENTO .- En condiciones naturales no se produce enquistamiento en los tejidos. En la luz del colon, en condiciones aún no conocidas, el trofozoito amebiano elimina alimentos no digeridos y se condensa en una masa esférica que constituye el prequiste. Secreta luego una cubierta resistente y relativamente delgada y queda formado el quiste inmaduro. En este estadio se forma un solo núcleo similar al del trofozoito y el prequiste. Los quistes de *E. histolytica* maduran por dos divisiones mitóticas consecutivas del núcleo que dan lugar a 4 núcleos, cada uno de los cuales es una réplica en miniatura del núcleo original al iniciarse el enquistamiento. Durante este proceso de maduración se consume el glucógeno y los cromatoidales se hacen menos visibles o desaparecen por completo. En raras ocasiones se encuentran hasta 8 núcleos en los quistes maduros. (6)

Los trofozoitos no se enquistan en las heces una vez evacuadas. En las materias fecales semiformadas se encuentran a veces prequistes uninucleados, binucleados y en ocasiones con 3 ó 4 núcleos, mientras que en las heces formadas lo normal es encon-

trar los quistes maduros (4 núcleos). Los quistes con 1, 2 y 4 núcleos son infecciosos y constituyen la forma infectante para el siguiente huésped. (6)

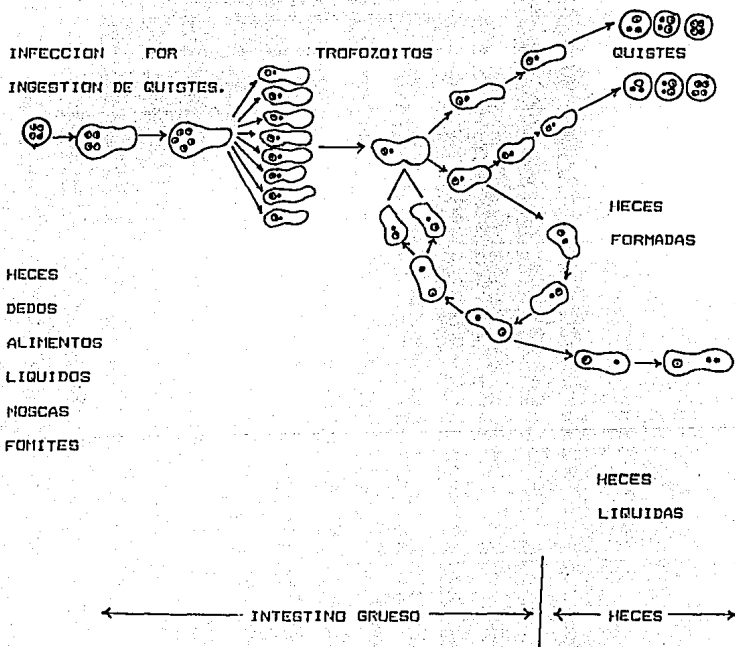
DESENQUISTAMIENTO .- El desenquistamiento se ha observado in vitro en condiciones que se aproximan a las que encuentra la ameba en el aparato digestivo del huésped adecuado. Una vez que el quiste llega a la boca y es deglutido, pasa por el estómago y penetra en el intestino delgado. No experimenta cambios aparentes mientras se encuentra en lugares donde la reacción del medio es ácida, pero tan pronto como el medio en que se encuentra es neutro o ligeramente alcalino, adquiere una gran actividad, que, combinada posiblemente con el efecto de los jugos digestivos, debilita la pared del quiste y permite que la ameba multinucleada (metaquiste) emerja del quiste. De forma casi inmediata, el citoplasma se divide en tantas partes como núcleos tiene, de forma que cada núcleo pasa a ser el centro de un pequeño trofozoito metaquístico. Así del proceso de desenquistamiento derivan cuatro pequeñas amebas. (6)

COLONIZACION .- Los trofozoitos metaquísticos de *E. histolytica* no colonizan el intestino delgado, sino que son transportados con el contenido fecal hacia el ciego, donde pueden llegar a establecerse si su número es suficiente para que uno o varios de

ellos entren en contacto con la mucosa o se alojen en las criptas glandulares. Una vez que las pequeñas amebas comienzan a alimentarse y crecer, se transforman en trofozoitos normales y se completa el ciclo de desarrollo. (6)

PATOGENESIS .- *E. histolytica* es única entre las amebas parásitas del hombre por su poder invasor de los tejidos, de donde se desprende lo adecuado del nombre de especie, *histolytica*. Una vez que los pequeños trofozoitos metaquisticos se han desarrollado a partir del metaquiste, después de haber escapado del quiste, su crecimiento y reproducción comienzan probablemente en el ciego, donde los datos clínicos, patológicos y experimentales con que se cuenta hasta el momento, indican que las amebas tienen la primera oportunidad de colonización. (6)

ENTANDEBA HISTOLYTICA



Esquema I. Ciclo vital de E.histolytica

DATOS CLINICOS : SINTOMAS Y SIGNOS

La amibiasis tiene manifestaciones clinicas diversas que pueden clasificarse en lesiones intestinales y extraintestinales y subdividirse además en sindromes clinicos. Algunos pacientes tienen una diarrea intensa de inicio agudo desde los ocho días después de la infección. Otros pueden tener una infección intestinal asintomática durante meses a varios años antes de comenzar con síntomas intestinales ó con un absceso hepático. La transmisión puede ocurrir desde un tipo de infección intestinal a otro y cada uno puede dar lugar a absceso hepático, o la infección intestinal puede ceder en forma espontánea. (39)

AMIBIASIS INTESTINAL.

a) Infección asintomática.- En la mayoría de las personas infectadas el organismo vive como un comensal y el paciente esta asintomático. (39)

b) Colitis leve o moderada.- Esta puede presentarse después de una infección aguda ó ser la manifestación inicial. Hay algunas

defecaciones al día, que consisten en heces semiformadas y con un olor intensamente fétido; puede haber moco, pero las heces no contienen sangre. Puede haber calambres abdominales, flatulencia, fatiga crónica y pérdida de peso. (39)

c) Colitis grave (Colitis disintérica).- A medida que aumenta la gravedad de la infección intestinal, aumenta el número de evacuaciones, éstas se vuelven líquidas con olor desagradable y comienzan a aparecer estrias de sangre y moco. (39)

AMIBIASIS EXTRAINTESTINAL

a) Amibiasis hepática.- El absceso hepático amibiano, aunque es una consecuencia relativamente rara de la amibiasis intestinal, se puede presentar dado el gran número de infecciones intestinales. (39)

Un gran porcentaje de los pacientes con absceso hepático no tienen síntomas intestinales concomitantes ni tampoco recuerdan haber tenido síntomas intestinales crónicos. El inicio de los síntomas puede ser súbito o gradual, fluctuando desde algunos días hasta muchos meses. Las manifestaciones fundamentales son

fiebre alta, dolor y un hígado aumentado de tamaño y doloroso. Los pacientes también pueden experimentar malestar o postración, sudoración, escalofríos, anorexia y pérdida de peso. El hígado crecido puede palparse bajo los bordes costales, en el epigástrico, con una masa localizada de la parrilla costal, o como resultado de crecimiento hacia la cúpula del diafragma, puede producir tos y manifestaciones clínicas en la base del pulmón derecho. Es común el dolor intercostal. Los signos de localización pueden ser una zona de edema a un punto de dolor máximo. Sin el tratamiento inmediato, el absceso hepático puede romperse hacia los espacios pleural, peritoneal o pericárdico u otros órganos contiguos y puede sobrevenir la muerte del paciente. (39)

TRATAMIENTO

Para tratar la amibiasis intestinal y extraintestinal se utilizan distintos métodos terapéuticos. El tratamiento depende del cuadro clínico, ya que la forma del parásito (quiste o trofozoito) determina la sensibilidad a los agentes farmacológicos. El acceso del fármaco al parásito varía en relación con la tasa de absorción, el ritmo peristáltico y la presencia o ausencia de ulceraciones intestinales. (2) (39)

El tratamiento de la amibiasis clinica es dificil y no siempre se tienen resultados satisfactorios, según se requiere puede ser clinico y/o quirúrgico. En el tratamiento clinico se trata de erradicar del hospedero la fase de trofozoito tanto de la luz intestinal y/o su localización extraintestinal, la fase quística parece ser altamente resistente a fármacos antiamibianos debido a su bajo metabolismo. (8)

Los productos utilizados contra la amibiasis se dividen en dos grupos principales. El primer grupo está integrado por aquellos medicamentos eficaces contra la forma quística del parásito y se denominan agentes intraluminales. El segundo grupo está compuesto por los medicamentos eficaces contra el trofozoito y se clasifican como amebicidas tisulares. (9)

REACCIONES ADVERSAS

CONSIDERACIONES GENERALES.

Todos los medicamentos son capaces, de provocar efectos perjudiciales a las personas a las que son administrados, pero dichos efectos pueden ser de distinta naturaleza, habiéndose creado una serie de términos cuyo significado no está muy bien establecido. Los que más se aceptan son los siguientes:

1) Reacciones adversas se designan a las producidas por un fármaco que no son las que el médico busca y, por el contrario son perjudiciales para el paciente. (11)

2) Efectos colaterales o secundarios son aquellos que se producen con las dosis comunes del medicamento, que corresponden a su acción farmacológica, que son inevitables, pero que no son deseables. (11)

3) Intolerancia o hipersusceptibilidad, es decir una respuesta muy exagerada de un individuo a la dosis ordinaria de un medicamento, es un fenómeno de origen genético pero que da lugar a fenómenos correspondientes a la acción farmacológica del fármaco. (11)

4) La idiosincrasia es un fenómeno diferente; es una respuesta anormal, cualitativamente distinta de los efectos farmacológicos característicos del fármaco, también es de origen genético, y se trata de una forma inesperada de reacciones adversas. (11)

5) Hipersensibilidad, es también inesperada, se trata de una respuesta anormal, distinta de la acción farmacológica del medicamento, se produce con pequeñas dosis, aparece después de varias administraciones, e implica una reacción inmunológica. (11)

El incremento en el uso de los medicamentos lleva inevitablemente al aumento en el número de reacciones tóxicas, todos los medicamentos son tóxicos a dosis elevadas y prolongadas. Habiendo una variación muy grande en la sensibilidad de la gente a los medicamentos, aun dentro de los límites normales de dosificación

terapéutica muchos medicamentos tienen efectos tóxicos colaterales que no se pueden evitar. (35)

Ningún medicamento está exento de la producción de efectos tóxicos; algunos de ellos son de poca importancia, pero muchos son graves y aún fatales, de manera que el estudio de dichos efectos es de primordial importancia. (2)

La búsqueda de nuevos medicamentos con efectos hasta ahora no logrados llevan a un estudio exhaustivo de fármacos que aumenten los efectos deseados y disminuyan sus efectos adversos en su uso terapéutico. (7) (36)

DEFINICION

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha sugerido como definición de reacción adversa de un medicamento a "cualquier respuesta perjudicial que no es buscada y que aparece a las dosis empleadas habitualmente en el hombre para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico". En consecuencia no se consideran como reacciones adversas medicamentosas, las intoxicaciones provocadas por la ingestión voluntaria o involuntaria de dosis excesivas de un medicamento. (24)

CLASIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS

Teniendo en cuenta su naturaleza, y su mecanismo de producción Plutarco Naranjo (25) ha agrupado dichas reacciones en las siguientes categorías:

I. Reacciones de tipo tóxico

1. Reacciones por intoxicación
2. Reacciones idiosincráticas

II. Efectos colaterales o secundarios

1. Un mismo efecto producido por distintos fármacos
2. Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico

III. Reacciones por distorsión del metabolismo normal

1. Por alteraciones enzimáticas
2. Por deficiencias inducidas

IV. Reacciones por acostumbamiento

1. Hábito (dependencia psíquica)
2. Adicción (dependencia física)

V. Reacciones por sensibilización

1. Reacciones alérgicas

- a) reacciones de tipo inmediato
- b) reacciones de tipo tardío

2. Reacciones anafilácticas

3. Trastornos alérgicos por liberación de histamina

VI. Reacciones fotoinducidas

1. Fenómenos fototóxicos

2. Fotosensibilización

VII. Reacciones teratógenas y embriotóxicas

1. Efectos teratógenos

2. Toxicidad embriotrópica

3. Toxicidad neonatal

4. Toxicidad selectiva en el recién nacido.

PREDISPOSICION A LAS REACCIONES ADVERSAS

Los factores fisiológicos en la salud y en la enfermedad influyen sobre los efectos (beneficiosos y adversos) de los fármacos. La respuesta ante muchas clases de fármacos es distinta en pacientes pediátricos y geriátricos, en comparación con el "adulto usual". Se comprobó que en muchas series de pacientes, la incidencia de toxicidad por fármacos predominan en los muy jóvenes y en los muy viejos. Muchas veces se puede apelar a principios farmacocinéticos para explicar las diferencias en el metabolismo y excreción de los fármacos en relación con la edad.

En efecto, sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción de algunos fármacos influyen el peso corporal, sexo y características raciales y genericas y por ende, sobre la toxicidad. (1)

Los estados patológicos modifican la respuesta a los fármacos. La ausencia ó deficiencia hereditaria de determinados sistemas enzimáticos específicos, que se pone de manifiesto por la exposición a los fármacos, puede hacer que éstos surtan efectos disminuidos o exagerados.

La farmacogenética es la disciplina que estudia las variaciones hereditarias en el manejo corporal de los fármacos y las respuestas a ellos. (1)

AMEBICIDAS

Los amebicidas curan o controlan enfermedades causadas por infección amibiana. A continuación se menciona brevemente algunos de los más importantes, para posteriormente hablar de los fármacos empleados en este trabajo. (2)

CARBARSONA

MECANISMO DE ACCION

La carbarsona es un derivado arsenical orgánico. Su actividad amebicida en el lumen intestinal se debe posiblemente, a la inhibición de enzimas sulfhidrúlicas. (2)

FARMACOCINETICA

La carbarsona es absorbida con facilidad en el aparato digestivo, después de la administración oral y rectal, pero es excretada con lentitud en la orina. El medicamento puede acumularse y producir intoxicación. (2) (12)

EFFECTOS SECUNDARIOS

Hematológicos : agranulocitosis.

SNC : neuritis, convulsiones, encefalitis hemorrágica.

OONG : garganta inflamada, edema retiniano, trastornos visuales.

GI : dolor y quemadura epigástrica, irritación, náusea, vómito, diarrea, anorexia, estreñimiento, aumento de la motilidad.

Hepáticos : hepatomegalia, ictericia, hepatitis.

Cutáneos : erupciones, dermatitis exfoliativa, prurito.

INDICACIONES Y DOSIFICACION

En amibiasis intestinal.

Adultos : 250 mg por via oral dos o tres veces al día, durante 10 días.

Niños : La dosis total promedio es de 75 mg/kg por via oral diariamente, en 3 dosis divididas en 10 días.

CLOROQUINA, CLORHIDRATO DE
Aralen HCL

CLOROQUINA, FOSFATO DE
Fosfato de Aralen, Chlorocon, Roquine

MECANISMO DE ACCION

La cloroquina se usa, principalmente como antipalúdica. Aunque se desconoce su mecanismo de acción como amebicida útil en el tratamiento de la amibiasis extraintestinal. (2)

FARMACOCINETICA

Es absorbida casi por completo en el intestino delgado, después de su ingestión.

Aproximadamente, 55% del medicamento está unido a las proteínas plasmáticas y se encuentra, en concentraciones altas en los tejidos. Es excretado lentamente en la orina; es posible descubrir cantidades pequeñas del medicamento después de haber suspendido el tratamiento. (2) (42)

EFFECTOS SECUNDARIOS

Hematológicos : agranulocitosis

SNC : cefalea leve y transitoria, neuromiopatía, estimulación psicológica, fatiga, irritabilidad, convulsiones, vértigo.

OONG : trastornos de la visión, ototoxicidad, sordera nerviosa vértigo, tinnitus.

GI : anorexia, calambres abdominales, diarrea, náusea y vómito.

Cutáneos : prurito, erupciones, cambios pigmentarios en la piel y en las mucosas.

INDICACIONES Y DOSIFICACION

En amibiasis enteraintestinal.

Adultos : 160-200 mg de cloroquina base por vía intramuscular diariamente durante 10 a 12 días, no más. Tan pronto como sea posible substitúyase por 1 g de fosfato de cloroquina por vía oral por 2 días ;después 500 mg diariamente durante 2-3 semanas, por lo menos.

EMETINA, CLORHIDRATO DE

MECANISMO DE ACCION

La emetina, por inhibir de manera indirecta la síntesis proteica, mata a E.histolytica. (2)

FARMACOCINETICA

La emetina es absorbida en sitios parenterales, eliminada lentamente por el hígado y excretada principalmente por medio de los riñones. Se descubre en la orina de 40-60 días después del tratamiento. La emetina se concentra en el hígado, riñones y bazo. (2)

EFFECTOS SECUNDARIOS

SNC : vértigo, cefalea, ligeros trastornos sensoriales, cambios funcionales de los nervios centrales o periféricos.

CV : intoxicación aguda.

GI : náusea, vómito, diarrea, calambres abdominales.

Metabólicos : disminución de la concentración de potasio.

Cutáneos : lesiones purpúricas eccematosas, tipo urticaria.

INDICACIONES Y DOSIFICACION

Disenteria amibiana fulminante.

Adultos : 1 mg/kg diariamente hasta un máximo de 65 mg al día en inyección subcutánea o intramuscular profunda 3-5 días para controlar los síntomas. Administrar simultáneamente otro medicamento antiambiano.

Niños : Mayores de 8 años.- no más de 20 mg diarios en inyección subcutánea o intramuscular profunda por 3-5 días.

Menores de 8 años.- dosis menores de 10 mg diarios por 3-5 días.

METRONIDAZOL

Flagyl, Neo-Tric, Novonidazol, Trikacida

MECANISMO DE ACCION

El metronidazol es un amebicida de acción directa, que trabaja en el intestino y en sitios extraintestinales. (2) (42)

FARMACOCINETICA

El metronidazol es absorbido bien en forma primaria, en el intestino delgado, después de que se le administra en forma oral. La distribución en el organismo es amplia, y hay concentraciones importantes en abscesos, bilis, líquido cefalorraquídeo y en numerosos tejidos. De 60-70% es excretado en la orina, sin cambio; el resto es metabolizado en hígado. (2)

EFFECTOS SECUNDARIOS

Hematológicos : leucopenia, neutropenia.

SNC : vértigo, cefalea, ataxia, falta de coordinación, confusión, irritabilidad, depresión, debilidad, insomnio.

OONG : visión borrosa, dificultad para enfocar, congestión nasal.

GI : calambres abdominales, náusea, vómito, anorexia, diarrea.

Cutáneos : prurito enrojecimiento.

INDICACIONES Y DOSIFICACION

Absceso hepático amibiano.

Adultos : 500-750mg por vía oral 3 veces al día, de 5-10 días.

Niños : 35-50 mg/kg al día (en 3 dosis) durante 10 días.

Amibiiasis intestinal.

Adultos : 750 mg por vía oral 3 veces al día, durante 10 días.

Niños : 35-50 mg/kg al día (en 3 dosis) durante 10 días.

OXAMNIQUINA

MECANISMO DE ACCION

Reduce la reproducción de *Schistosoma mansoni*; se desconoce su mecanismo. (2)

FARMACOCINETICA

La oxamniquina, es bien absorbida cuando se administra por vía oral, es metabolizada a metabolitos inactivos y excretada en la orina. (2)

EFFECTOS SECUNDARIOS

SNC : convulsiones, vértigo, somnolencia, cefalea.

GI : náusea, vómito, dolor abdominal, anorexia.

Cutáneos : urticaria.

INDICACIONES Y DOSIFICACION

Tratamiento de esquistosomiasis producida por *Schistosoma mansoni*.

Adultos : 12-15 mg/kg administrados como dosis oral única.

Niños : 20 mg/kg administrados en dos dosis iguales, a intervalos de 2-8 horas.

PAROMOMICINA, SULFATO DE Humatin

MECANISMO DE ACCION

Es un antibiótico aminoglucósido que actúa como amebicida en algunos sitios del intestino; es eficaz en presencia y en ausencia de bacterias. Se desconoce su mecanismo específico de acción. (2)

FARMACOCINETICA

La paromomicina es mal absorbida en el aparato digestivo después de que se administra por vía oral; casi todo el medicamento es eliminado sin cambio, en las heces. (2) (42)

EFECTOS SECUNDARIOS

Hematológicos : eosinofilia.

SNC : cefalea, vértigo.

OONG : ototoxicidad.

GI : anorexia, náusea, vómito, dolor y sensación de quemadura gástrica, calambres abdominales, diarrea, estreñimiento.

Cutáneos : eritema, exantema, prurito.

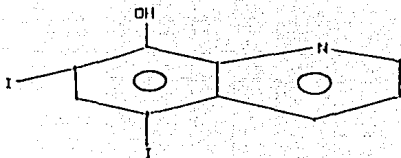
INDICACIONES Y DOSIFICACION

Amibiasis intestinal, aguda y crónica.

Adultos y niños : 25-35 mg/kg diariamente por vía oral, en 3 dosis durante 5-10 días, después de los alimentos.

DESCRIPCION FARMACOLOGICA DE FARMACOS EMPLEADOS

DIYODOHIDROXIQUINOLEINA



5,7-Diyodo-8-quinolinol, Diyodohidroxiquinolina

DESCRIPCION Y SOLUBILIDAD

Polvo microcristalino amarillento claro o ante que se moja con dificultad con agua, inodoro o casi inodoro y estable al aire; funde con descomposición.

Es practicamente soluble en agua y escasamente soluble en alcohol y eter. (1) (10)

FARMACODINAMIA

Acción parasiticida y antibacteriana:

In vivo este fármaco es amebicida, siendo la concentración activa de alrededor de 9 mcg/ml. In vivo es eficaz para curar las infecciones experimentales en los animales; por ser poco tóxicas poseen un índice quimioterápico mucho más elevado que la Emetina. (11)

En la amibiasis humana actúan favorablemente tanto en las formas intestinales agudas como crónicas, en las primeras producen su efecto en forma más lenta que la Emetina, pero tienen la ventaja de llegar a la curación parasitológica muchas veces. Su acción amebicida se ejerce tanto sobre los trofozoitos como sobre los quistes, haciéndolos desaparecer de las heces de los pacientes, pero dicho efecto se produce únicamente en la luz del intestino (amebicidas luminales) o sobre la superficie de la mucosa, debido a la limitada absorción de éste fármaco y a su escasa concentración en los órganos internos; por consiguiente, no tiene acción en la amibiasis extraintestinal. (11)

Acción sobre el organismo:

Debido a su poca adsorción, este fármaco es de escasa toxicidad, sin embargo la administración de iodoquinolinas en dosis altas en los animales (conejo) puede provocar infiltración grasa y necrosis hepática; y a veces de los túbulos renales. (12)

En el hombre las iodoquinolinas, son capaces de provocar una neuropatía mielo-óptica subaguda, que se caracteriza por lesiones espinales y del nervio óptico. Las hidroxiquinolinas halogenadas fueron los primeros medicamentos sintéticos activos contra la amibiasis.

La DIYODOHIDROXIQUINA fué sintetizada en 1935. (12)

El mecanismo de acción de la diyodohidroxiquina contra las amibas no se conoce. Las opiniones varían entre si el medicamento actúa contra los trofozoitos o también contra los quistes. (12)

FARMACOCINETICA

Por vía bucal (la única utilizada), se absorbe poco en el

intestino y la mayor parte del fármaco administrado aparece en heces.

Un estudio en algunos humanos no demostró diyodohidroxiquina libre, sino solo conjugados del medicamento, con ácido glucurónico y ácido sulfúrico en la orina después de su administración por vía bucal. (11) (13)

El uso de la diyodohidroxiquina puede interferir con algunas pruebas de función tiroidea al aumentar los valores séricos de yodo unido a proteínas, lo cual disminuye la captación de ^{131}I .

TOXICIDAD

Las hidroxiquinolinas halogenadas son poco tóxicas, sin embargo son capaces de provocar ardor epigástrico, náuseas, cólicos y diarrea, pues son algo irritantes. En dosis elevadas se puede presentar la neuropatía mielo-óptica subaguda que comienza con diarrea y dolor abdominal intenso y luego aparecen los trastornos nerviosos en forma de parestesias en los miembros inferiores, paresia en los mismos, después disminución de la

visión (atrofia óptica) que puede llegar en el 2 a 3 % de los casos a la ceguera. (32)

El **iodismo** puede observarse con las iodoquinolinas, pero en general es leve y más frecuente con los compuestos con más **iodo** (diyodohidroxiquina).

Estos efectos ceden rápidamente (excepto la neuropatía) al suspender el tratamiento y no requieren medidas especiales. (14)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han presentado reacciones importantes.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- 1) Hematológicos; agranulocitosis.
- 2) SNC; Neurotoxicidad, disestesia, debilidad, vértigo, malestar, cefalea, agitación, amnesia retrógrada, neuropatía perifé-

rica.

- 3) Neuritis óptica, atrofia ocular, perdida de la visión.
- 4) GI; Anorexia, nausea, vómito, calambres abdominales, diarrea, incremento de la motilidad, estreñimiento, quemadura y dolor epigástrico, gastritis, irritación anal y comezón. (40)
- 5) Cutáneos; Prurito, urticaria, erupciones papulares y con pústulas, decoloración del pelo y de las uñas.
- 6) Otros; Crecimiento de tiroides, fiebre, escalofríos, furunculosis generalizada, caída del cabello. (2)

CONTRAINDICACIONES

No utilizarlos cuando existen lesiones hepáticas y en los pacientes sensibles al Iodo.

Los medicamentos se deben descontinuar cuando produzcan diarrea persistente o signos de sensibilidad al yodo.

Está contraindicada en la enfermedad hepática grave no debida a la amibiasis.

Cuando los medicamentos se usan en niños pequeños, una cuidadosa exploración oftalmológica se debe hacer antes y durante el curso del tratamiento. (12)

INDICACIONES Y DOSIFICACION

A) Amibiasis intestinal.

La diyodohidroxiquina no es eficaz en enfermedad intestinal grave, pero se usan para erradicar de manera subsiguiente la infección. Tampoco actúan sobre amebomas, ni sobre formas extra-intestinales de la enfermedad, incluyendo amibiasis hepática, pero se utiliza en estos casos para eliminar infección intestinal concurrente.

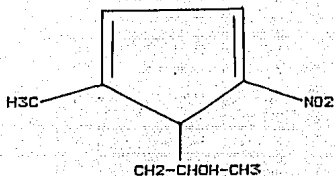
B) Diarrea del "viajero" y Diarrea Inespecifica.

Este fármaco no debe usarse en la prevención o tratamiento de ninguno de los dos tipos de diarrea de niños y adultos. (12) (13)

Amibiasis intestinal.

- Adultos: 630-650 mg por vía oral 3 veces al día durante 20 días. La dosis diaria total no deberá exceder de 2g.
- Niños: (dosis habitual) 30-40 mg/Kg peso corporal; diariamente, en 2-3 dosis divididas, durante 20 días.c
No deberán repetirse periodos adicionales de tratamiento con la diyodohidroxiquina antes de un intervalo de descanso de a 3 semanas.

SECNIDAZOL



El secnidazol es un derivado de los 5-nitroimidazoles, cuyo nombre químico es (hidroxi-2-propil)-1 metil-2 nitro-5-imidazol.

DESCRIPCION Y SOLUBILIDAD

Es un polvo cristalino, blanco amarillento, con olor nulo o muy débil y muy higroscópico. (1)

Tiene la característica de ser muy soluble en metanol y dimetilformamida; fácilmente soluble en etanol y acetona, soluble en agua y cloroformo y poco soluble en benceno y éter. (10)

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción parasiticida de los nitroimidazoles no ha sido dilucidado completamente. En el caso del secnidazol se cree que el fármaco penetra dentro de los microorganismos mediante un proceso de difusión simple. A nivel intracelular, es reducido por la ferredoxina de bajo potencial oxido-reducción lo cual incrementa el gradiente de concentración transmembrana y esto conlleva a su vez a una mayor captación. Producen la degradación del DNA e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, siendo igualmente efectivo contra células que están en fase de división o que no lo estén. (16)

ACCION FARMACOLOGICA

En los animales de experimentación, los nitroimidazoles no provocan respuesta orgánica importante evidenciable, aún con tratamientos prolongados. (17)

FARMACOCINETICA

El secnidazol como los demás nitroimidazoles se absorbe bien cuando se administra por vía oral, pero no lo hace en forma rápida, lo cual le permite actuar en la luz intestinal. Ensayos experimentales mostraron que el secnidazol permanece en el organismo durante mucho tiempo, de hecho, una vez transcurridas 30h de la administración de la dosis vía oral, más del 50% de la cantidad de secnidazol absorbido permanece todavía en el plasma.

La distribución de este fármaco no se extiende a través de todo el organismo y las concentraciones locales permanecen altas en los espacios de distribución. Al igual que el metronidazol, el secnidazol se une escasamente a las proteínas plasmáticas; menos del 10% de las concentraciones plasmáticas terapéuticas de secnidazol están unidas a la albúmina y a la globulina. (18)

De forma análoga al metronidazol, el secnidazol se metaboliza, posiblemente en el hígado, dando un producto de oxidación, el metabolito hidroxilado (derivado "hidroxi" o "alcohol"). Tanto el secnidazol no modificado (compuesto inicial) como los derivados hidroximetilo se hallan también en la orina en forma de conjugados del ácido glucurónico. Así pues, la vía de bio-

transformación del secnidazol en el hombre incluye procesos oxidativos y de conjugación con el ácido glucurónico.

El secnidazol tiene un bajo valor de aclaramiento plasmático, lo que refleja una velocidad metabólica baja (y amplia) y una velocidad de excreción también baja. (18)

EFFECTOS SECUNDARIOS

El secnidazol es un fármaco que produce trastornos secundarios de tipo gastrointestinal, nerviosos, cutáneos y la reacción disulfirámica dentro de los que destacan los del primer tipo presentándose en forma de vértigo, náuseas, anorexia, cefalea, espasmos intestinales, vomitos y diarrea. Todas estas reacciones son de intensidad leve a moderada, no siendo necesaria la supresión del tratamiento. (16)

En general, el secnidazol es bien tolerado, pero se pueden producir ardor epigástrico y mal sabor de boca. (17)

CONTRAINDICACIONES

Al igual que otros derivados imidazoles está contraindicado en discracias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, primer trimestre del embarazo, lactancia y durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. (17)

INDICACIONES Y DOSIFICACION

Tratamiento en un solo día de la amebiasis, tricomoniasis y giardiasis. En niños, el Secnidazol está indicado en el tratamiento de amebiasis y giardiasis. (17)

- Adultos : 2 comprimidos en la mañana y 2 en la noche.

Cada comprimido contiene 500mg.

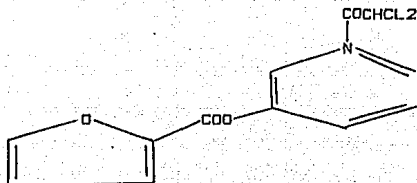
- Niños : de 1 año, 5ml en la mañana y 5ml en la noche

de 2-6 años, 10ml en la mañana y 10ml en la noche

de 7-10 años, 15ml en la mañana y 15ml en la noche.

O bien 30 mg/kg. de peso/día.

QUINFAMIDA



El dicloroacetilquinolínol, químicamente es el 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolínol-2-furancarboxilato.

ACCION FARMACOLOGICA

La quinfamida actúa directamente sobre la E.histolytica en la luz intestinal, impidiendo la propagación de los trofozoitos en aquellos casos en los que no se ha presentado disentería, observándose gran efectividad profiláctica y/o terapéutica en 24 horas. (19)

REACCIONES ADVERSAS

Se han hecho investigaciones en humanos adultos con dosis orales de 100 a 400mg, tres veces al día, mostrando que el fármaco tiene buena tolerancia y no produce efectos secundarios(22).

En un estudio comparativo de Quinfamida frente a Metronidazol para el tratamiento de la Amibiasis Intestinal crónica, haciendo la evaluación desde el punto de vista sintomático y a través de exámenes coproparasitológicos por toma directa, los efectos secundarios con Quinfamida fueron nulos, en tanto que con Metronidazol, el 100% de los pacientes presentaron sabor metálico acentuado y estado nauseoso(20).

La mayoría de estudios hechos con Quinfamida para el tratamiento de la Amibiasis Intestinal en humanos, han reportado que las reacciones adversas no fueron significativas(23) ó que éste nuevo fármaco está exento de toxicidad y efectos colaterales(21).

INDICACIONES

Amebiasis intestinal aguda ó crónica.

CONTRAINDICACIONES Y DOSIFICACION

En hipersensibilidad a la quinfamida, no está indicado en casos de amebiasis extraintestinal o disentérica.

- Adultos : 1 tableta cada 8 horas, hasta 300mg en un día
- Niños : hasta 6 años, 1/2 tableta cada 12 horas, hasta 100mg.
de 7-9 años, 1 tableta cada 12 horas, hasta 200mg.

ESTUDIOS CLINICOS SOBRE QUINFAMIDA

- La sal conocida como Quinfamida que es un dicloroacetilquinolinol, ha sido estudiada por el Dr. Luis Guevara así como por otros investigadores en Brasil y Colombia, habiendo comprobado su efectividad como amebicida intraluminal. De las distintas dosis empleadas, se ha podido observar que las dosis de 100mg tres veces al día durante un día han mostrado elevados porcentajes de efectividad. (29)

Los efectos secundarios que se presentaron fueron mínimos y de poca intensidad, apareciendo con una frecuencia sensible igual a las diferentes dosis utilizadas (200 y 300 mcg). (20)

- Los doctores Nieto Silva y Maldonado Gómez (23), evaluaron a la quinfamida para conocer su tolerancia y efectividad mediante un estudio doble ciego, administrando dosis de 200 mgr. y 300 mgr., en un solo día en dosis única, también se administró un placebo. Los índices de curación fueron del 68.42% para la dosis de 200mgr y del 90% para la dosis de 300mgr. Las reacciones secundarias fueron descritas como de poca importancia.

- Recientemente, un estudio realizado por Huggins (21) en pacientes portadores de amibiasis intestinal crónica, en el que fueron administrados varios esquemas terapéuticos (300mg, 600mg y 100mg), se observaron índices de cura parasitológica de 95%, 95% y 75% respectivamente. Por otro lado en cuanto al porcentaje verificado de 71% (43 pacientes) de reacciones colaterales en sus enfermos es muy superior al encontrado en un ensayo clínico doble-ciego para el tratamiento de amibiasis intestinal crónica en el que compararon a 72 pacientes que recibieron WIN 40.014 con 24 que recibieron placebo, a dosis de 100mg, 200mg y 300mg. (21)

Por lo expuesto anteriormente Huggins acredita a Quinfamida como un potente amebicida exento de toxicidad y de efectos colaterales graves. En tretanto juzga necesario un mayor número de investigaciones en el sentido de procurar una posología más adecuada así como la duración del tratamiento. (21)

- Cuervo de Torres y Vizcaino V. (22) utilizaron quinfamida en suspensión, para el tratamiento de amibiasis intestinal en niños en un solo día de tratamiento. Se estudiaron 50 pacientes entre 0 a 12 años de edad dividiéndolos en 5 grupos según la edad y dosis de 50mg/día hasta 300 mg/día. Los pacientes permanecieron bajo supervisión médica el tiempo requerido para la ingestión del medicamento. Se demostró efectividad del fármaco en un 92%

de los casos. No se observaron reacciones colaterales, ni rechazo alguno a la droga. Se requiere continuar la investigación de este amebicida para incrementar los casos tratados y así llegar a una conclusión definitiva sobre la dosis mínima efectiva.

- Rojas y cols.(39) emplearon a la quinfamida, en forma de suspensión oral, en niños, desde recién nacidos hasta 12 años de edad. Las dosis oscilaron desde 50 hasta 300 mg/día en una sola dosis o en dosis fraccionadas. En todos los pacientes, la quinfamida administrada en varias dosis en un solo día resultó ser muy eficaz para eliminar los trofozoitos de las heces. Los porcentajes de curación oscilaron del 77.8 al 100%.

PARTE EXPERIMENTAL

1.- MATERIAL

- Material Biológico : 60 ratas Wistar
- Material de Laboratorio : jeringas desechables, balanza granataria, canastilla para pesar y ácido picrico.
- Fármacos : Diyodohidroxiquinoleina
Secnidazol
Quinfamida

2.- METODO EXPERIMENTAL

a) DISTRIBUCION

Los animales se distribuyeron en cuatro lotes de 15 ratas cada uno de la siguiente manera:

Lote 1 .- control, sin fármaco.

Lote 2 .- administración con Diyodohidroxiquinoleína.

Lote 3 .- administración con Secnidazol.

Lote 4 .- administración con Quinfamida.

Todos los animales se pesaron y se marcaron de acuerdo a un código de nomenclatura para evitar confusiones entre uno y otro lote.

b) DOSIFICACION

Dentro de los márgenes de seguridad se dosificó cada uno de los fármacos aplicando la posología adecuada, se administraron por vía oral en todos los casos y se manejaron cada una de las terapias con la duración recomendada (2). Repitiendo cinco veces consecutivas la misma terapia dando un descanso entre cada una de ellas de aproximadamente dos a tres días; esto con el fin de no provocar una intoxicación debida a la acumulación del fármaco.

La dosificación de cada fármaco fué la siguiente :

- Diyodohidroxiquinoleina : 40 mg/kg. peso
Terapia de 10 días.

- Secnidazol : 30 mg/kg. peso
Terapia de 2 días.

- Quinfamida : 3.75 mg/kg. peso
Terapia de 2 días.

La dosis terapéutica de cada uno de los fármacos empleados fué quintuplicada, porque el objetivo no era usar las dosis terapéuticas para curar, sino elevarlas sin llegar a dosis tóxicas y así poder observar reacciones adversas a ellos; además de que el metabolismo de las ratas es sumamente acelerado, en comparación con el metabolismo del humano.

c) MUESTREO.

El muestreo de los animales se llevó a cabo al azar, sacrificando 3 ratas de cada lote al terminar cada una de las terapias propuestas, con la finalidad de valorar la presencia de efectos adversos tanto en forma intermedia como al final del experimento.

1.- Toma de muestras.

Es esencial que el material a estudiar sea preservado inmediatamente después del sacrificio del animal, por lo que la extirpación de los diferentes órganos se realizó inmediatamente después de la muerte del animal en un máximo de 5 minutos y previa perfusión intracardiaca con fijador de Bouin, para de ésta manera evitar al máximo la autólisis celular que se inicia luego de su muerte.

La técnica empleada para la toma de muestras fué la de
PERFUSION CARDIACA Y FIJACION CON BOUIN y fué la siguiente:

- Preparación de formol al 10% y fijador de Bouin

MATERIAL.

- a) Cristaleria :
- Probetas de cristal
 - Vasos de precipitado de cristal
 - Matraces de cristal
 - Agitadores de cristal
 - Frascos de cristal
- b) Reactivos :
- Formol al 100% (comercial)
 - Acido picrico
 - Acido acético glacial al 100%

PREPARACION DE FORMOL AL 10%.

A 90 ml de agua, agregar 10 ml de formol al 100% y mézclase. Debe recordarse que el formol proviene del formaldehído, que es un gas cuya solución acuosa es la que recibe el nombre de formol.

Se considera formol puro a la solución comercial que viene al 40%.

Se utiliza en soluciones acuosas que varían del 3 al 25%. La solución al 10% se usa por sus excelentes resultados. Una vez colocada la muestra en el fijador, deberá permanecer en el un tiempo mínimo de 24 horas.

PREPARACION DEL FIJADOR DE BOUIN

A 75 ml de una solución saturada de ácido picrico, agréguese 25 ml de formol al 100%, mézclase y en el momento de utilizarse, se deben agregar 5 ml de ácido acético glacial por cada 100 ml de la solución antes preparada.

La muestra deberá permanecer en este fijador un tiempo mínimo de 8 horas y un máximo de 24 horas, después del cual

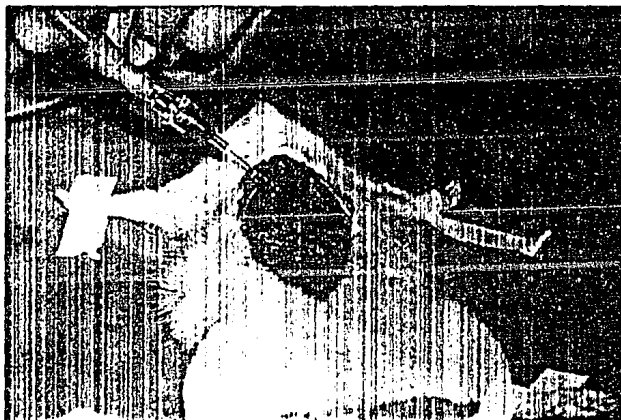
deberá efectuarse un lavado con agua corriente , finalmente deberá colocarse en alcohol etílico al 70%, donde podrá permanecer por tiempo prolongado, hasta su procesamiento.

- Perforación y envío de muestras

- a) Reactivos : Hidrato de cloral al 55%
 Fijador de Bouin
- b) Cristalería : Frascos de cristal con tapa de
 rosca.
- c) Instrumental : Pinzas de disección
 Pinzas de disección con dientes de
 ratón.
 Tijeras
 Mango y hoja de bisturí
- d) Otros : Guantes, algodón, gasas, un frasco
 vacío de suero, mangueras para ve-
 nálisis y agujas.

METODO.

- 1) Se anesteciaba a los animales con Hidrato de cloral al 55% en una dosis de 0.2 ml por cada 100g. de peso.
- 2) Se sujetó a los animales como se muestra en el esquema II.
- 3) Previamente se había colocado en el frasco de suero reactivo de Bouin y preparado una venoclisis con una aguja al final de ésta, para poder hacer la perfusión.
- 4) Se abrió al animal de modo que quedara al descubierto el corazón, aún bombeando sangre.
- 5) Se introdujo la aguja en el corazón y se abrió la venoclisis con el fin de sustituir a la sangre por el reactivo de Bouin (el corazón tiene que estar latiendo).
- 6) Cuando el corazón dejaba de latir se retiraba la aguja y se procedía a tomar las muestras de los órganos lo más rápido posible, sin excederse de cinco minutos.
- 7) Las muestras se colocaban en frascos de cristal previamente etiquetados que contenían reactivo de Bouin.
- 8) Las muestras se mantuvieron en reactivo de Bouin durante 24 horas. Después de ese tiempo se enjuagaron en agua corriente du-



Esquema II. Técnica de Perfusión Cardíaca

rante media hora y se colocaron en alcohol etílico al 70%. De esta manera podían conservarse hasta que fueran procesadas.

2.- Procesamiento de las muestras.

El examen microscópico de material biológico requiere que la sustancia en estudio sea tan delgada como para dejar pasar la luz y dado que los órganos son por lo general muy gruesos, necesitan ser reducidos a cortes muy finos. Para lograrlo se requiere que los órganos sean sometidos a una serie de tratamientos, para éste trabajo se utilizó el método por infiltración en parafina, el cual se describe a continuación.

METODO POR INFILTRACION EN PARAFINA

Con este método se obtienen preparados permanentes (laminillas ó láminas) y es el más comunmente empleado en los laboratorios de histología.

Para que el tejido pueda ser infiltrado en parafina debe pasar antes por los siguientes tratamientos:

a) FIJACION.- Para evitar la autólisis del tejido.

b) DESHIDRATACION.- El agua que contienen los tejidos es extraída de manera gradual por medio de inmersiones en concentraciones crecientes de etanol, generalmente desde 60 o 70% hasta el alcohol absoluto (100%).

c) ACLARACION.- El etanol que está ahora presente en los tejidos debe ser sustituido por un líquido miscible tanto en el mismo alcohol como en la parafina: este líquido es por lo general xileno, benceno o tolueno. Cuando las muestras son embebidas por estas sustancias se vuelven traslúcidas, por lo que esta etapa recibe el nombre de aclaración o diafanización. También se realiza por medio de inmersiones de la muestra en alguno de estos líquidos. La deshidratación y la aclaración se pueden lograr simultáneamente con inmersiones en dioxano.

d) INFILTRACION.- Las muestras son colocadas en recipientes que contienen parafina fundida a 60c (punto de fusión de la parafina), por lo que por diferencia de concentración, el xileno o benceno es sustituido y los espacios ocupados por ellos lo son

ahora por la parafina, que al solidificar confiere al tejido consistencia suficiente para ser cortado. La deshidratación, aclaración e infiltración pueden realizarse de manera manual o mecánica en un aparato denominado Histokinette.

e) INCLUSION.- Ya que la muestra está infiltrada, se coloca en un recipiente cúbico o rectangular (similar a los usados en la elaboración de cubitos de hielo) que contiene parafina fundida, dejándose solidificar a temperatura ambiente. Se obtiene de esta manera un bloque de parafina que sirve de protección y soporte a la muestra de tejido y facilita además su manejo.

Esta etapa puede efectuarse de manera manual o con ayuda de un aparato que recibe el nombre de dispensador de parafina.

f) CORTE.- Una vez que se tiene el bloque de parafina con la muestra de tejido incluida, se lleva al proceso de corte que se realiza en un aparato llamado microtomo, que cuenta con una cuchilla de acero que nos permite realizar cortes entre los 4 y 8 micrometros de espesor.

g) MONTAJE.- Los cortes obtenidos con el microtomo se extienden sobre agua caliente a 40c que contiene grenetina diluida y después se adhieren a portaobjetos. Esta etapa se realiza con la ayuda de dos aparatos, baño de flotación de tejidos y platina

térmica. Una vez realizado lo anterior, queda lista para el siguiente proceso que es la coloración.

3.- Coloración de las muestras.

Se utilizó la coloración de hematoxilina-eosina (H-E), que es una tinción por afinidad química o selectiva en la cual solo determinados elementos celulares son afines a uno de los colorantes. Aunado a esta propiedad, los colorantes soportan la prueba del tiempo, es decir son permanentes. Este método emplea dos colorantes:

El primero es la hematoxilina de Harris, colorante básico que confiere un tono azul a púrpura intenso; el segundo empleado es la eosina un colorante ácido que produce un matiz rosado, naranja o rojo a los componentes citoestructurales que no capta la hematoxilina.

TREN DE COLORACION HEMATOXILINA-EOSINA

1. Desparafinar en xilol	5 minutos
2. Desparafinar en xilol	5 minutos
3. Rehidratar en alcohol absoluto	5 minutos
4. Rehidratar en alcohol 90	5 minutos
5. Rehidratar en alcohol 90	5 minutos
6. Rehidratar en alcohol 80	5 minutos
7. Rehidratar en alcohol 70	5 minutos
8. Lavado en agua corriente	2 minutos
9. Colorante hematoxilina	5-10 minutos
10. Lavado en agua corriente	2 minutos
11. Decoloración en alcohol ácido	5-30 segundos
12. Lavado en agua corriente	" Hasta que el tejido se observe de color azul intenso.
13. Colorante eosina	3-5 minutos
14. Deshidratar en alcohol 96	5 minutos
15. Deshidratar en alcohol 96	5 minutos
16. Deshidratar en alcohol absoluto	5 minutos
17. Deshidratar en alcohol absoluto	5 minutos
18. Aclarar en xilol	5 minutos
19. "Mantener" en xilol limpio	" Por lo menos 5 minutos antes de la conservación ".

Para la conservación de la muestra coloreada se utiliza una gota de resina sintética, posteriormente se pone encima un cubreobjetos, haciendo presión para lograr la distribución uniforme de la resina, evitando así la formación de burbujas; finalmente, se deja secar 15-30 días antes de observar con el objetivo 100 (inmersión).

Como en las muestras del aparato digestivo se observó que el epitelio se encontraba intacto a pesar de que estaba totalmente desprendido de la lámina propia, se realizó una tinción con PAS (ácido peryódico de Schiff) para observar si las glucoproteínas de la membrana basal sufrieron degeneración o si ésta permanecía intacta, y el epitelio sólo se había desprendido.

Preparación del reactivo de Schiff :

Se disuelve 1 g de fucsina básica en 200 ml de agua destilada hirviente; se agita cinco minutos, se enfría hasta 50C y se filtra. Se añade al filtrado caliente 20 ml de HCl normal. Se enfría hasta 25C y se añade 1 g de metabisulfito anhidro de sodio o potasio. Se deja en la obscuridad durante 10 a 24 horas, tiempo después del cual la solución es anaranjada o de color paja. Se añaden entonces 2 g de carbón activado, se agita un minuto y se filtra, recogiendo el colorante en un frasco ambar. Se conserva en la obscuridad entre 0 y 4C. Antes del uso, el volumen por utilizar debe alcanzar la temperatura ambiente.

Coloración PAS

1. Se oxida durante cinco minutos con ácido peryódico al 0.5 por 100 en agua.
2. Se enjuaga con agua y agua destilada.
3. Se deja 15 minutos e reactivo de Schiff.
4. Se enjuaga en tres baños de solución fresca de sulfito, dos minutos cada vez.

5. Se lava durante cinco a 10 minutos en agua corriente.
6. Se diferencia de la hematoxilina sumergiendo rápidamente de tres a cinco veces el portaobjetos en alcohol ácido al 1 por 100, lavando después con agua corriente.

El PAS no sólo constituye una reacción histoquímica verdadera, cuya intensidad es proporcional a la concentración de grupos reactivos en las substancias que tiñe, sino que también representa una de las técnicas más versátiles y nobles.

El procesamiento de todas las muestras se llevó a cabo en el laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina veterinaria y zootecnia (FES-Cuautitlán, Campo 4), bajo la supervisión del MVI Jorge Torres Martínez.

RESULTADOS Y OBSERVACIONES

OBSERVACION MACROSCOPICA :

La observación macroscópica en cuanto al aspecto de las ratas se realizó a lo largo de todo el experimento y la observación de los órganos a estudiar se realizaba in situ en el momento de abrirlos para hacer la perfusión cardíaca. Los resultados obtenidos de esa observación fueron los siguientes.

Pérdida de peso

Se pesó a los animales al principio del experimento y se pesaban cada vez que terminaba la administración de un tratamiento. Al momento de su sacrificio su peso había disminuido en comparación con el grupo control, en el cual lo mantenían constante ó había aumentado. Ver Tablas I, II, III y IV.

Control	
Peso Inicial(g)	Peso final(g)
229.8	238.2
264.1	264.8
249.1	248.8
237.1	237.8
263.2	268.8
248.3	248.8
214.8	215.4
228.6	227.9
219.6	216.3
237.4	237.8
264.1	263.8
251.8	253.8
249.8	249.8
227.8	229.1

Tabla I: Variacion de peso en las ratas del grupo control, al inicio y al final del experimento.

Secnidazol		
Peso Inicial(g)	Tratamiento	Peso final(g)
242.2	1	248.8
229.7	1	224.5
225.2	1	232.8
219.2	2	216.3
225.2	2	219.2
234.7	2	228.1
247.3	2	245.8
218.3	3	216.1
229.2	3	236.8
216.2	4	214.1
226.2	4	222.6
221.2	4	228.8
211.2	4	228.8
241.2	5	244.8
228.2	5	225.3

Tabla III: Variacion de pesos de las ratas que fueron administradas con Secnidazol, al inicio y al final del tratamiento.

Diyodohidroxiquinoleina		
Peso Inicial(g)	Tratamiento	Peso final(g)
214.6	1	218.8
195.1	1	193.8
211.6	1	288.3
188.9	2	189.7
187.7	2	197.8
183.1	3	185.8
195.8	3	192.5
169.2	3	167.8
166.8	4	168.2
282.1	4	288.5
173.8	5	178.8
168.5	5	158.1
188.5	5	185.8
224.1	5	228.8

Tabla II: Variacion de pesos de las ratas que fueron administradas con diyodohidroxiquinoleina, al inicio y al final del tratamiento.

Quinfamida		
Peso Inicial(g)	Tratamiento	Peso final(g)
252.8	1	258.8
238.6	1	236.2
236.3	1	233.7
227.2	1	224.5
229.2	2	234.8
229.2	2	239.1
217.6	3	213.8
237.2	3	236.8
248.2	3	241.1
218.7	4	215.4
284.2	4	288.8
236.1	4	235.1
241.8	5	238.2
239.2	5	236.8
222.2	5	228.4

Tabla IV: Variacion de pesos de las ratas que fueron administradas con Quinfamida, al inicio y al final del tratamiento.

Pelo hirsuto

El lote control tenía el pelo normal, mientras que las ratas de los lotes administrados tenían el pelo disperso y erizado(41).

Las ratas presentaron este problema hasta el 4. y 5. tratamiento. En el lote administrado con Quinfamida fueron 12 de 15 ratas, con Secnidazol 7 de 15 ratas y con Diyodohidroxiquinoleina únicamente 2 ratas tenían el pelo hirsuto

Presencia de nódulos a lo largo del intestino

Los nódulos son acumulaciones de linfocitos que se encuentran en el tejido conjuntivo de las mucosas (26)(41). Estos nódulos aparecieron en los tratamientos 4. y 5. viéndose más cantidad de éstos en las ratas administradas con Quinfamida y Secnidazol que las que fueron administradas con Diyodohidroxiquinoleina (Foto 1a). Todas las ratas tenían nódulos.

Gastritis

En algunos casos se observó inflamación del estómago(41) casi desde el 1er. tratamiento, aunque en el último tratamiento(5.) todas las ratas presentaron inflamación. Microscópicamente se veía inflamada la mucosa del estómago.

Colitis

La inflamación de colon(41) lo presentaron casi todas las ratas desde los primeros tratamientos, siendo más los casos en las ratas que habían sido administradas con Quinfamida y menos casos en aquellas que fueron administradas con Diyodohidroxiquinoleína (Foto 1a).Ver Tabla IV.

Hematuria

La emisión de sangre por el conducto de la orina(41) sólo se observó en las ratas que fueron administradas con Quinfamida y Secnidazol en los tratamientos 3. y 4. Las ratas administradas con Diyodohidroxiquinoleína no presentaron este problema ni aun en el último tratamiento.Ver Tabla V.

Hepatitis

La hepatitis es la inflamación del hígado(41), macroscópicamente se observó el hígado con bordes redondeados y aumentado de tamaño. Muy pocas ratas presentaron este problema (Foto 1a),incluso en el último tratamiento. Ver Tabla VI.

Colitis			
Tratamiento	Diyodohidroxiquina (ratas)	Secnidazol (ratas)	Quinfamida (ratas)
1	2	3	3
2	2	2	3
3	2	3	3
4	3	3	3
5	2	2	3

Tabla IV: Ratas que presentaron inflamacion de colon cuando se hizo el sacrificio. Se sacrificaron 3 ratas en cada tratamiento.

Hematuria			
Tratamiento	Diyodohidroxiquina (ratas)	Secnidazol (ratas)	Quinfamida (ratas)
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	1	1
4	-	1	2
5	-	2	2

Tabla V: Ratas que presentaron sangre en la orina cuando se hizo el sacrificio. Se sacrificaron 3 ratas en cada tratamiento.

Hepatitis			
Tratamiento	Diyodohidroxiquina (ratas)	Secnidazol (ratas)	Quinfamida (ratas)
1	-	-	-
2	-	-	1
3	-	1	1
4	-	1	2
5	-	1	1

Tabla VI: Ratas que presentaron un problema de hepatitis cuando se hizo el sacrificio. Se sacrificaron 3 ratas en cada tratamiento.



Foto 1a: Aspecto de una rata administrada con Quinfamida, se observa la presencia de nódulos en el intestino, inflamación de ciego y colon, hígado aumentado de tamaño y con bordes redondeados; comparandola con el aspecto de una rata control, en la cual no se observa ninguna alteración(Foto 1b).



Foto 1b

En general, el comportamiento de los animales fué normal hasta el 4. y 5. tratamiento en que empezaron a comportarse de manera agresiva.

Estos resultados obtenidos de la observación macroscópica nos estaban indicando que si había daño en los órganos pues la presencia de sangre en la orina mostraba que quizá había una lesión renal y la presencia de nódulos a lo largo del intestino nos indicaba que se estaba presentando una respuesta inmunológica.

Para corroborar estas observaciones se procedió al análisis histológico.

OBSERVACION MICROSCOPICA :

Histológicamente, las muestras estudiadas del 1. y 2. tratamientos presentaron daños; La Foto 2a. nos muestra la histología normal del intestino y comparándola con las otras fotos se observó que muy pocas vellosidades presentaban adelgazamiento en la parte apical y aún no se observaba un marcado desprendimiento del epitelio de la lámina propia, como en las muestras del 4 y 5 tratamientos en las que ya se encontraba totalmente desprendido (Foto 2b y 2d).

La hipersécración mucosa por parte de los exocriocitos caliciformes se observó desde el principio, y fué más severa en muestras de ratas administradas con Quinfamida (Foto 2d). Todas las muestras presentaron infiltración de células inflamatorias.

En Hígado y Riñón no se observaron daños aparentes en las muestras del 1. y 2. tratamientos.

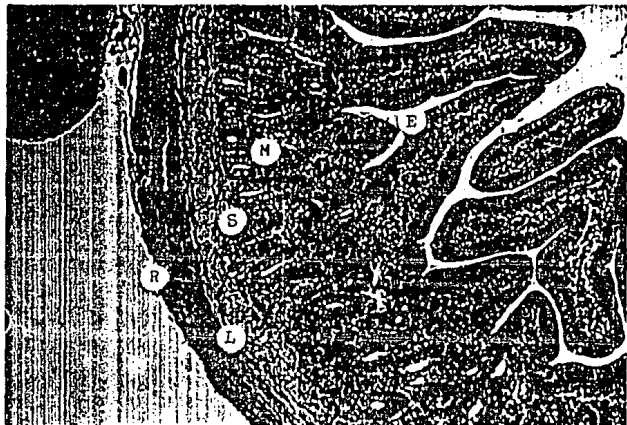


Foto 2a: Porción del intestino delgado en la que se observa la arquitectura general normal. Se aprecia el epitelio columnar simple (E) y bien definidas sus capas: Mucosa (M), submucosa (S), Muscular (L) y serosa (R). Tinción H-E. 10X.



Foto 2b: Porción de intestino grueso de una rata tratada con Quinimida. Se observa la infiltración de células inflamatorias (I) y áreas con el epitelio erosionado en la superficie (E). Tinción PAS. 100X.



Foto 2c: Porción de intestino delgado de una rata tratada con Dihidroxiquinoleína. Se observa una infiltración eosinofílica severa (I) y separación del epitelio. H-E. 40X.

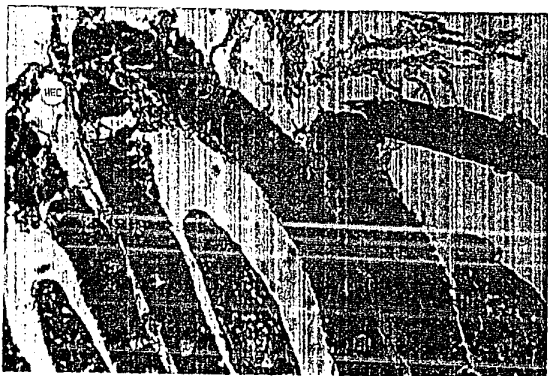


Foto 2d: Porción del intestino delgado de una rata tratada con secnidazol. Se observa hipersécración mucosa por parte de los exocrinocitos caliciformes (NEC) y separación del epitelio de la lámina propia. H-E. 100X.

Las muestras de Riñón del 4. y 5. tratamientos, presentaron problemas de glomerulitis, lo que se observó perfectamente comparando las muestras de una rata control en la que se observa al glomérulo con su cápsula glomerular (cápsula de Bowman) bien definida (Foto 3a) y la de una rata administrada con Quinfamida, que es el fármaco que presentó los daños más severos en la que se observa el espacio que había entre el glomérulo y la cápsula, totalmente ocupado por el glomérulo aumentado de tamaño (Foto 3b)

La presencia de células inflamatorias en tejido intersticial se observó en las muestras de ratas administradas con Quinfamida, Secnidazol y Diyodohidroxiquinoleína.

En las muestras de Hígado se observó que los hepatocitos estaban reducidos de tamaño, para posteriormente verse destruidos (Foto 4b).

Se perdió la estructura normal del hígado (Foto 4a) al ya no observarse la forma polihédrica de los hepatocitos ni el espacio de los sinusoides hepáticos entre los hepatocitos.



Foto 3a: Corte longitudinal del riñón de una rata control. Se observa la arquitectura general normal: glomerulo(G), capsula de Bowman(B) y Tubulos renales(T). Tinción H-E, 40X.



Foto 3b: Aspecto de una porción del riñón de una rata tratada con Quinifamida. Se aprecia el aumento de tamaño del glomerulo(glomerulitis) de tal modo que el espacio entre el glomerulo y la capsula de Bowman, ha desaparecido. Tinción con PAS, 100X.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Foto 3c: Aspecto de una porción del riñón de una rata tratada con Secnidazol, comparando con la Foto 3a, se observa la presencia de células inflamatorias en tejido intersticial(i) y glomerulos reducidos de tamaño. Tinción H-E. 40X.



Foto 4a: Porción del hígado de una rata control: Hepatocitos(H), Sinusoides hepáticos(S), bien delimitados. Tinción H-E, 100X.

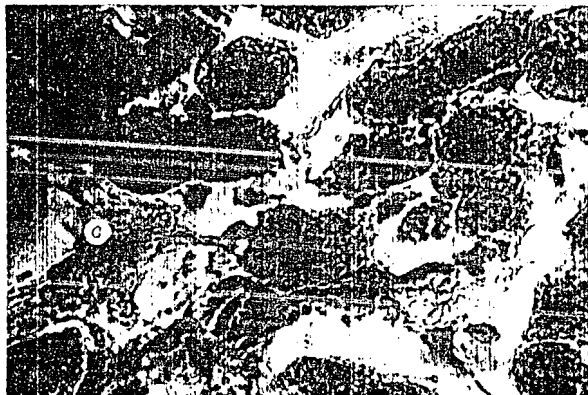


Foto 4b: Porción del hígado de una rata tratada con Secnidazol. Se observan áreas en donde se han destruido los hepatocitos por lo que hay procesos de reparación por parte del tejido conectivo(C). Tinción H-E, 100X.

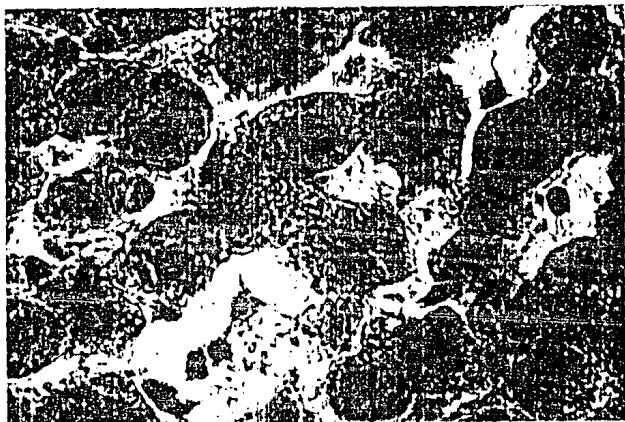


Foto 4c: Porción del hígado de una rata tratada con Quinifamida. Se observan áreas con hepatocitos redondeados y el citoplasma con áreas ópticamente vacías, generalmente alrededor del núcleo. Tinción H-E. 100X.

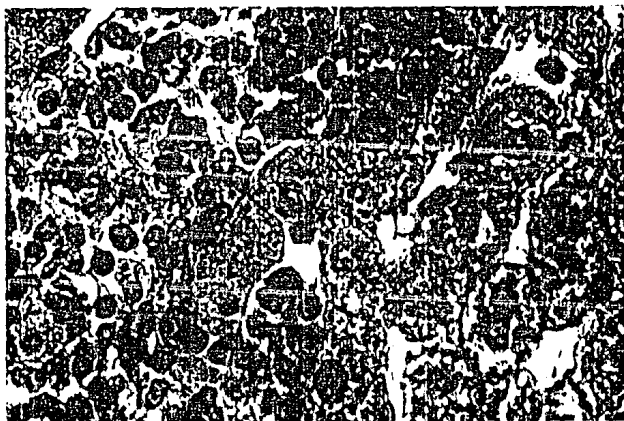


Foto 4d: Porción del hígado de una rata tratada con Dihydrodihydroquinolone. Se aprecia la presencia de células inflamatorias en tejido intersticial. Tinción H-E. 100X.

Los daños se fueron haciendo más severos conforme aumentaba el número de tratamientos; hasta llegar a observarse a los hepatocitos con aspecto redondeado y áreas ópticamente vacías de forma irregular, distribuidas en todo el citoplasma, algunos ya con núcleos de forma irregular. En proceso de cariólisis (Foto 4c).

La comparación de los resultados obtenidos de todas las muestras, en todos los tratamientos, de cada uno de los fármacos utilizados (Quinfamida, Secnidazol y Diyodohidroxiquinoleína) se muestran en los Cuadros 2,3 y 4. En los que puede observarse que los daños aunque eran los mismos, fueron más severos los causados por Quinfamida y menos severos los causados por Diyodohidroxiquinoleína.

Los resultados histológicos estuvieron limitados a porciones de las muestras de los órganos estudiados, por lo que no precisamos exactamente las dimensiones del daño, ni sabemos si todas las estructuras de los órganos en cuestión (vellosidades, epitelio, glomérulos, hepatocitos, etc) estaban dañadas. Únicamente el estudio estuvo enfocado a estudiar si los fármacos utilizados, producían algún efecto indeseable a nivel microscópico.

LESION	DIYODOHIDRO- XITIMOLEINA	SECNIDAZOL	QUINFAMIDA
Destruccion de vellosidades.	X	XX	XX
Desprendimiento de epitelio.	XX	XXX	XXX
Presencia de nodulos linfoides.		XX	XXX
Infiltracion de celulas inflamatorias.	XX	XXX	XXX
Hipersecrecion mucosa.		XXX	XX

Acotaciones: X= leve, XX= moderada, XXX= severa

Cuadro 2: Comparacion de los resultados obtenidos de los tres farmacos, de lesiones causadas en el aparato digestivo.

LESION	DIYODONITRO- XIQINOLEINA	SECTIDAZOL	QUINFAMIDA
Glomerulitis	X	X X	X X
Celulas in- flamatorias en tejido intersticial	X X	X X	X X X
Glomerulos destruidos.	X	X X	X X X

Anotaciones: X= leve, XX= moderada, XXX= severa

Quadro 3: Comparacion de los resultados obtenidos de los tres farmacos, de lesiones causadas en el riñon.

LESION	DIYODOCIDRO- XIQUNOLEINA	SECNIDAZOL	QUINFAMIDA
Hepatocitos reducidos de tamaño.	X	X X	X X
Focos infla- matorios di- fusos.	X X	X X	X X X
Hepatocitos destruidos.		X X	X X X

Acotaciones: X= leve, XX= moderada, XXX= severa

Cuadro 4: Comparacion de los resultados obtenidos de los tres farmacos, de lesiones causadas en el higado.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó una prueba de hipótesis de proporciones bilateral. La distribución muestral de p (proporción poblacional) es aproximadamente normal, de acuerdo con el Teorema del Límite Central. Se tomó un valor del 1% como porcentaje normal ó proporción poblacional, para evitar la indeterminación y la posibilidad de que existiera al menos un animal enfermo.

Hipótesis :

$H_0 : p = 0.01$ El porcentaje de lesiones encontradas en « órgano no son debidas al fármaco

$H_1 : p \neq 0.01$ El porcentaje de lesiones encontradas en « órgano son debidas al fármaco

Estadística de prueba :

$$Z = \frac{\bar{p} - p}{\sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}}$$

$Z = Z$ experimental
 $Z_{\alpha/2} = Z$ tablas

Distribución de la estadística de prueba :

Si la hipótesis nula es verdadera, la estadística de prueba está distribuida normalmente.

Regla de decisión :

Sea $\alpha = 0.05$, los valores críticos de $Z_{\alpha/2}$ son ± 1.96 .

No se rechaza si $Z_{exp} \notin (-1.96, 1.96)$.

Los resultados utilizados para el análisis estadístico, son los siguientes:

DIYODOHIDROXIQUINOLEINA				
Tratamiento	Intestino delgado	Intestino grueso	Higado	Rinon
1	4	5	5	3
2	5	5	5	5
3	5	6	5	6
4	6	5	6	6
5	6	6	6	6

Muestras de los diferentes organos estudiados que presentaron lesion a lo largo del experimento en ratas administradas con Diyodohidroxiquinoleina.

SECNIDAZOL				
Tratamiento	Intestino delgado	Intestino grueso	Higado	Rinon
1	5	5	4	5
2	5	6	5	5
3	5	5	6	5
4	6	6	6	6
5	6	6	6	6

Muestras de los diferentes organos estudiados que presentaron lesion a lo largo del experimento en ratas administradas con Secnidazol.

QUINFAMIDA				
Tratamiento	Intestino delgado	Intestino grueso	Higado	Rinon
1	5	5	5	5
2	6	5	5	5
3	5	6	6	6
4	6	6	6	6
5	6	6	6	6

Muestras de los diferentes organos estudiados que presentaron lesion a lo largo del experimento en ratas administradas con Quinfamida.

NOTA: El numero total de muestras considerado para el analisis estadistico fue 30.

Nota: Las muestras obtenidas de estómago no se consideraron ya que casi todas presentaron severos artefactos.

ORGANO	FARMACO		
	DIYODOHIDROXIQUINA	SECHIDAZOL	QUINFAMIDA
Intestino delgado	86%	98%	93%
Intestino grueso	98%	93%	93%
Higado	98%	98%	93%
Riñones	86%	98%	93%

Cuadro 5: Porcentaje de lesiones debidas al farmaco en los diferentes organos estudiados.

Se acepta H₁ : El porcentaje de lesiones encontradas en todos los órganos son debidas al fármaco.

DISCUSSION

La comparación de las reacciones adversas producidas por estos tres fármacos se llevó a cabo dado el hecho de que Quinfamida y Secnidazol tienen una duración de tratamiento tan corto, que permite suponer que las reacciones adversas que se pudieran esperar sean de menor importancia comparadas con las producidas por Diyodohidroxiquinoleína que tiene una duración de tratamiento de 10 a 21 días., pues dentro de los factores que pueden favorecer la presencia de reacciones adversas, están el tiempo de duración de una terapia y/o la dosis administrada.

A pesar de los medicamentos existentes en el cuadro terapéutico de antiamibianos el ensayo con el derivado halogenado quinolinico del Instituto Sterling Winthrop, tuvo el objeto de ampliar las investigaciones de esta nueva sustancia con respecto a pruebas de laboratorio y reacciones adversas en el empleo de quinfamida. Este es uno de los pocos medicamentos que proporcionan en corto periodo, elevados índices de cura parasitológica y mínimos efectos colaterales. (21)

Las propiedades antiambianas del Secnidazol son reconocidas desde la época de su descubrimiento, aunque el producto se desarrolló varios años después cuando se reveló como un fármaco prometedor para el tratamiento de la amibiasis sistémica e intestinal. El secnidazol como los demás nitroimidazoles se absorbe bien cuando se administra por vía oral, pero no lo hace en forma muy rápida, lo cual le permite actuar en la luz intestinal; Y el hecho de que los efectos secundarios reportados sean mínimos lo ponen con una amplia ventaja sobre los demás antiambianos. (19)

La comparación se realizó con Diyodohidroxiquinoleína porque es uno de los antiambianos más antiguos, clásicos y se considera eficaz dentro del grupo de las hidroxiquinolinas halógenadas.

La excelencia de los antiambianos nuevos ha llevado a su empleo con éxito, pero existen algunos antiambianos insustituibles por su mayor efectividad.

En cuanto a los resultados obtenidos nos dimos cuenta que al momento de hacer el sacrificio de los animales se observó que a simple vista los órganos a estudiar no presentaban cambios pato-

lógicos aparentes excepto inflamación y presencia de nódulos linfoides. Haciendo el estudio histológico pudimos comprobar que los daños empezaban a manifestarse en cada uno de los órganos estudiados. Desde el primer tratamiento de cada uno de los fármacos.

Histológicamente, en las muestras del sistema digestivo correspondientes a los 1o y 2o tratamientos, ya se observaba que las vellosidades presentaban adelgazamiento en la parte apical, había secreción mucosa y aún no se observaba un marcado desprendimiento del epitelio, de la lámina propia. La infiltración de células inflamatorias aunque no muy severa se observó desde el principio. Los daños en Hígado y Riñón aun no se manifestaban.

Durante el transcurso del estudio nos dimos cuenta que los daños se iban acrecentando tanto en el tubo digestivo como en hígado y riñones, presentándose en estos últimos un problema inicial de glomerulitis y posteriormente destrucción de glómerulos con presencia de células inflamatorias en tejido intersticial. En el caso del hígado también se observó que los hepatocitos estaban inflamados, luego se redujeron de tamaño y finalmente fueron destruidos.

Todos estos daños iban aumentando gradualmente conforme aumentaba el número de tratamientos administrados.

Tanto en el sistema digestivo como en hígado y riñón, los daños fueron más severos en las ratas a las que se les administró Quinfamida y menos severos en las ratas que fueron administradas con Diyodohidroxiquinoleína.

A pesar de que en el número de muestras estudiadas, las diferencias entre los tres medicamentos fueron estadísticamente significativas, cabe señalar, que los efectos indeseables con Quinfamida fueron más graves y frecuentes que los producidos por Secnidazol, y éstos a su vez más que los producidos por Diyodohidroxiquinoleína.

De acuerdo a las lesiones que los fármacos estudiados presentaron, se recomienda que éste trabajo sea complementado con estudios enzimáticos para valorar la función de los órganos en estudio.

Nuevas investigaciones podrán definir luego de un mayor número de estudios, conclusiones más exactas con relación al producto y tiempo de tratamiento, pues es bien conocido que los humanos presentan características especiales respecto a resistencia y sensibilidad a diferentes tipos de medicaciones. (23)

CONCLUSIONES

Los tres fármacos provocaron alteraciones en los órganos estudiados. En mayor o menor grado dependiendo del número de tratamientos.

Tanto en el tubo digestivo como en hígado y riñón, las lesiones fueron más severas en las ratas a las que se les administró Quinfamida y menos severas en las ratas que fueron administradas con Diyodohidroxiquinoleína.

De acuerdo a la prueba de hipótesis por proporciones realizada, los resultados muestran que estadísticamente las lesiones obtenidas son debidas a los tres fármacos empleados (Quinfamida, Secnidazol y Diyodohidroxiquinoleína).

El estudio de las reacciones adversas es muy importante ya que los fármacos estudiados presentaron al menos una reacción adversa, por lo que se recomienda que éste tipo de estudios se tome en cuenta al momento de realizar una terapia con este tipo de medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Remington. Farmacología, Vol 2. 17a. edición. Edit. Médica Panamericana. México, 1970. 1790-1793.
- 2.- Guía profesional de Medicamentos. 2a. edición. El Manual moderno. México, D.F. 1984. 38-44.
- 3.- Trissi D. Immunology of Entamoeba histolytica in human and animal host. Rev. Inf. Dis. 4(6):1154-1184. 1982.
- 4.- Biagi, Francisco. Enfermedades parasitarias. Edit. La prensa medica mexicana S.A., México 1974. 55-71.
- 5.- Martínez Baez, Manuel. Manual de Parasitología Médica. 2a. edición. Edit. La prensa médica mexicana S.A. México D.F., 1976. 94-122.
- 6.- Beaver, Jung, Cupp. Parasitología clínica. 2a. edición. Edit. Salvat. Barcelona España, 1986. 115-117.
- 7.- Van Nostrand's. Scientific Encyclopedia. Seventh Edition. Van Nostrand Reinhold. New York, 1989. 121.
- 8.- Carneri, de I, Carnevali, C. Resultados y obstáculos en el estudio de Nuevas drogas antiamebianas. Arch. Invest. Med (Mex) 9 (Supl.1) : 381-386, 1978.
- 9.- Youmans, Paterson y Sommers. Infectología Clínica. 2a. edición. Nueva editorial Interamericana. México, D.F. 1984. 634-635.
- 10.- The Merck Index. an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals Tenth Edition. Published by Merck and Co., Inc. Rahway, N.J., USA. 1983. 4707, 8270.

- 11.- Litter, Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. 5a. edición. Edit. El Ateneo. Buenos Aires Argentina, 1979.
- 12.- Meyers. Manual de Farmacología Clínica. 4a. edición. México, 1980. 717-720.
- 13.- Katzung Bertram G. Farmacología básica y clínica. 2a. edición. Edit. El manual moderno. México, 1986. 649-655.
- 14.- Litter Manuel. Compendio de Farmacología. 2a. edición. Edit. El Ateneo. Buenos Aires Argentina, 1981. 811.
- 15.- Brucker G. Prevalencia de la amibiasis y la giardiasis en las enfermedades intestinales severas en los países intertropicales. Departamento de Sanidad Pública y Medicina tropical, Hospital de Pitié Salpetriere, París, Francia. 4.
- 16.- Katz N. y Willis A.T. Secnidazol, Un nuevo enfoque en el tratamiento con 5-nitroimidazol. XVI Congreso Internacional de Quimioterapia. Jerusalem, Israel. Junio, 1987.
- 17.- Rhone-Phoulenc Rorer. Secnidazol, amebicida-giardicida-tricomonicida. Un día de tratamiento, 98% de éxito.
- 18.- A.M.Frydman, M.Lemar, et al. Revisión de la farmacocinética del Secnidazol en el hombre Departamento de Biodinámica y Departamento de Desarrollo Clínico y científico. Rhone-Poulenc Santé, París, Francia 1989. 13-29.
- 19.- FLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 33a. edición Mexicana, 1987. 35.
- 20.- Guevara Luis. Estudio Comparativo de Quinfamida frente a Metronidazol en la Amibiasis Intestinal. AMX-02.R. Jul 87
- 21.- Huggins D. Ensaio clínico duplo-cego como Win 40.014 no tratamento da amebiose intestinal cronica. F med (BR), 85(Supl 1) : 869-870, 1982.

- 22.- Cuervo de Torres Erika. Dicloroacetilquinolínol suspensión un día de tratamiento en amebiasis intestinal en niños. Hosmil Médica. Vol.5 No. 1 Abril, 1984.
- 23.- Nieto, J.A. Maldonado, I. Ensayo terapéutico con Dicloroacetilquinolínol en el tratamiento de la Amebiasis Intestinal en Humanos. Hosmil Médica. Vol.3 No.2 65-69.
- 24.- Ainsa B, Miguel S., Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrogenas. Toroy, España 1980. 2-30.
- 25.- Naranjo, Plutarco. Manual de Farmacología. Edit. La prensa médica mexicana. México, 1986. 8-12.
- 26.- Higashida Hirose., Ciencias de la salud. 3a edición. Edit. McGraw-Hill. México 1985. 153-157, 183-187.
- 27.- Finn Geneser. Atlas color de histología. 2a reimpresión Edit. Médica Panamericana. Argentina 1987.
- 28.- Difiore, Mariano S.H. Atlas de Histología Normal. 7a. edición. Edit. El Ateneo. Buenos Aires Argentina, 1981.
- 29.- Guevara, L. Tsao, G.G. Uzcanga, L.F. Study of quinifamide in the treatment of chronic amebiasis in adults. Clin. Ther. 6 : 43-46. 1. 1983.
- 30.- Rojas, Ledezma, Martínez., Treatment of chronic amebiasis in pediatric patients with a suspension of quinifamide. Clin. Ther. 6 47-51 1. 1983.
- 31.- Soedin, K. Syukran, O.K. Fadillah, A. Comparison between the efficacy of a single dose of secnidazole with a 5-day course of tetracycline and clioquinol in the treatment of acute intestinal amebiasis. Pharmatherapeutica 4. 251-254. 4 . 1985.
- 32.- Pharmacy practice. Subcute myelo-optic neuropathy and the halogenated hidroxiquinolines. Aust. J. Hosp. Pharm 2. 33-35. 1. 1972.

- 33.- Harron, D.H.G. DNarcy, P.F. Amebiasis. Phinbo 4. 114-117. May, 1983.
- 34.- Ham, Arthur W. Tratado de Histología. 6a edición. Edit. Interamericana, S.A. México, 1970.
- 35.- Levy N, et al. Hospital admissions du to adverse drug reaccions: A comparative study from Jerusalem and Berlin Europ J. Clin Pharmacol. 1980. 170: 25-31.
- 36.- Haffener, C.O. Main A,. Adverse drug reactions and elderly. J.Clin Pharm and Ther. 1990. 15: 77-79.
- 37.- Bevan, John A. Fundamentos de Farmacología. 2a edición. Edit. Haria. México, 1982. 62-81.
- 38.- Lambert, R.O. Parasitología. Edit. El manual moderno. México, 1976.
- 39.- Perches, A. Estado actual de diagnóstico y el tratamiento de la amebiasis invasora por Entamoeba histolytica. Arch. Invest. Med. 7: Supl.1. 407-417. México, 1978.
- 40.- Craig Charles R. Farmacología médica. Nueva editorial Interamericana. México. D.F. 1985.
- 41.- Reader's Digest. Diccionario Enciclopédico Ilustrado. Editado por Reader's Digest México, 1988. Tomos 3, 5, 6, 8.
- 42.- Loschl, Epratto. Manual de Farmacología. Edit. Limusa 1a. edición. México, D.F. 1986.