



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"ESTUDIO DE LAS REACCIONES ADVERSAS
PROVOCADAS POR SECNIDAZOL Y QUINFAMIDA
EN COMPARACION CON LAS REACCIONES
ADVERSAS PROVOCADAS POR EMETINA EN
RATAS WISTAR"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIA GUADALUPE FLORES BONILLA

DIRECTOR: Q.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

ASESOR: M.V.Z. JORGE TORRES MARTINEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

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 secnidazol y quinfamida
en comparación con las reacciones adversas provocadas por emetina en ratas
Wistar ".

que presenta la pasante: María Guadalupe Flores Bonilla.
con número de cuenta: 8754105-6 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

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"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 7 de Julio de 1994.

PRESIDENTE Q.F.B. Maricela Noé Martínez.

VOCAL Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza.

SECRETARIO M. en C. Luisa Martínez Aguilar.

PRIMER SUPLENTE M. en C. Francisco López Mejía.

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Lidia Rangel Trujano.

[Handwritten signatures and initials corresponding to the list of officials]

A MI PADRE:

Si acaso estuviera mi Padre a mi lado, podría agradecerle su preocupación por mí... sus tiernas caricias siempre sinceras.

Si acaso tuviera a mi Padre conmigo le daría las gracias por estar aquí, le agradecería mis grandes tristezas, sus sabios regaños, sus muchos consejos y los grandes valores que sembró en mí.

Si acaso tuviere a mi Padre a mi lado ¡ le daría las gracias por haberme engendrado !

Aunque ya no estas presente, sigues viviendo en el corazón de cada uno de nosotros por todos los valores que nos inculcaste: Amor, respeto, comprensión, apoyo. Gracias por enseñarme a no ser conformista y a saber afrontar los pequeños y grandes tropiezos de la vida, en fin. por estar conmigo en todo momento. A Ti que fuiste y seguiras siendo una parte esencial en mi vida.

A MI MADRE:

A la mejor mujer que me ha dado su vida entera sin pedir nada a cambio. Por darnos su amor, amistad y confianza, por ser simplemente una amiga incondicional. Por estar con nosotros en todos los buenos momentos y en las situaciones difíciles que se han presentado en nuestra vida.

A MIS HERMANOS:

Alfonso, Lety y Guille. Por brindarme su apoyo y cariño incondicional. Porque se que a pesar de todos los tropiezos que hemos tenido, siempre estaremos juntos.

A MIS ABUELOS:

Por ser los seres que les inculcaron a mis Padres los más valiosos valores del mundo. Por aguantar mis desplantes y mi mal carácter.

A MIS FAMILIARES:

A todos y cada uno de ellos, por ser un pequeño pero sólido eslabón que forma parte esencial de una gran cadena, una familia siempre unida. Gracias.

¡ A TODOS ELLOS LES DEDICO ESTA TESIS CON AMOR !

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

A la Profesora MARU:

Por brindarme su amistad y confianza en todo momento. Por el tiempo que me dedicó y por transmitirme sus conocimientos. Por su ayuda siempre incondicional. Por ser una persona con principios sólidos.

Al Profesor JORGE:

Por las horas compartidas observando al microscopio. Por los conocimientos que me enseñó. Por su amistad y ayuda.

A la Sra. MARTHA:

Por ayudarnos en todo momento a sacar nuestro trabajo adelante. Por su tiempo y conocimientos. Por su amistad sincera.

Al Sr. J. FRANCISCO GARCIA MONTOYA:

Jefe del bioterio de FES-Zaragoza. Por la donación de los animales de experimentación.

A MIS MAESTROS:

Por ayudarme a mi formación profesional. Por enseñarme un poco de sus conocimientos.

A MIS AMIGOS:

Por estar siempre conmigo y ayudarme en todos momentos. Por ser tan especiales. Por hacer más agradable mi estancia en la FES-C. Por ser como son todos y cada uno de ellos.

I G R A C I A S I

I N D I C E

	pag
INTRODUCCION	1
OBJETIVO	3
GENERALIDADES	5
1. Reacciones Adversas.	
1.1. Definición de Reacción Adversa	6
1.2. Clasificación de Reacciones Adversas	7
1.3. Prevención de las Reacciones Adversas (Farmacovigilancia)	13
2. Amebiasis.	
2.1. Definición de Amebiasis	14
2.2. Microorganismo que Produce la Amebiasis (Entamoeba hystolitica).	
2.2.1. Morfología y Fisiología	16
2.2.2. Ciclo Vital	17
2.3. Formas de la Amebiasis	22
2.4. Tratamiento	22
2.5. Prevalencia	26
3. Fármacos Amebicidas.	
3.1. Definición	27
3.2. Clasificación	27
4. Farmacología de los Amebicidas (Emetina, Secnidazol y Quinfamida).	

4.1. Emetina (Diclorhidrato de Deshidroemetina).	
4.1.1. Química y Origen	30
4.1.2. Farmacodinamia	32
4.1.3. Farmacocinética	33
4.1.4. Toxicidad (reacciones Adversas)	33
4.1.5. Contraindicaciones	35
4.1.6. Indicaciones y Dosificación	36
4.1.7. Preparados	36
4.2. Secnidazol.	
4.2.1. Química y Origen	37
4.2.2. Farmacodinamia	38
4.2.3. Farmacocinética	39
4.2.4. Toxicidad (Reacciones Adversas)	41
4.2.5. Contraindicaciones	42
4.2.6. Indicaciones y Dosificación	42
4.2.7. Preparados	43
4.3. Quinfamida.	
4.3.1. Química y Origen	44
4.3.2. Farmacodinamia	45
4.3.3. Farmacocinética	45
4.3.4. Toxicidad (Reacciones Adversas)	45
4.3.5. Contraindicaciones	46
4.3.6. Indicaciones y Dosificación	47
4.3.7. Preparados	47
TRABAJO EXPERIMENTAL	48
1. Materiales.	
1.1. Material Biológico	49
1.2. Material de Laboratorio (Cristalería)	49
1.3. Otros Materiales	50
1.4. Reactivos	51
2. Metodología.	
2.1. Distribución de los Animales de Laboratorio	52
2.2. Dosificación de los Animales	53
2.3. Tipo de Muestras	54

2.4. Toma de Muestras.

2.4.1. Procedimiento para la Toma de Muestras	55
2.4.2. Técnica de Perfusión Cardíaca	57
2.4.3. Procesamiento de una Muestra para su Estudio Microscópico	59

RESULTADOS Y OBSERVACIONES60

1. Resultados y Observaciones Macroscópicas61

2. Resultados y Observaciones Histológicas
(Microscópicas)68

2.1. Comparación de las Lesiones Obtenidas76

2.2. Analisis Estadístico81

2.3. Tablas de Resultados83

DISCUSION86

CONCLUSIONES91

APENDICES94

Apéndice A95

Apéndice B97

Apéndice C100

Apéndice D103

REFERENCIAS104

INTRODUCCION

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

No hay duda de que la frecuencia de las Reacciones Adversas a los fármacos ha ido en aumento en estos últimos tiempos, lo que se debe a la multiplicidad de los fármacos y sobre todo al empleo de estos farmacológicamente, en la actualidad dichas reacciones constituyen un grave problema (29).

Una reacción adversa, es aquella reacción nociva y no intencional que ocurre con dosis terapéuticas que se usan en el humano para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. El riesgo de producir reacciones adversas por el empleo terapéutico de medicamentos es inevitable, y éste riesgo forma parte inherente del uso de todo fármaco (37).

Por lo tanto, al estudiar los medicamentos, sobre todos los nuevos, es necesario establecer la relación beneficio/riesgo, es decir, la proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento teniendo en cuenta su eficacia y su inocuidad o tolerabilidad.

Debido a lo anterior, es de gran importancia estudiar y evaluar este tipo de reacciones, que en éste caso serán provocadas por dos fármacos amebicidas relativamente nuevos y poco estudiados, Secnidazol y Quinfamida, para posteriormente compararlas con las reacciones adversas provocadas por un fármaco tradicional del mismo tipo, Emetina, y de ésta forma poder evaluar que fármaco es menos nocivo y pueda en un futuro ser utilizado como una alternativa para el tratamiento de la amibiasis, tomando en cuenta todos los beneficios y riesgos que provoque el fármaco seleccionado.

OBJETIVO

OBJETIVO

Llevar a cabo la inducción de Reacciones Adversas, en ratas Wistar, provocadas por SECNIDAZOL Y QUINFAMIDA, así como por EMETINA y comparar los efectos o lesiones debidas a éstos fármacos en el Aparato Digestivo y en los Sistemas Hepático y Renal, desde el punto de vista macroscópico y microscópico.

GENERALIDADES

GENERALIDADES

1. REACCIONES ADVERSAS.

1.1. DEFINICION DE REACCION ADVERSA.

Junto con los factores que pueden influir en la acción de un medicamento, también es importante la posibilidad de que surja una respuesta adversa del sujeto al producto farmacéutico, que suele ser impredecible y a veces inexplicable. La reacción señalada puede aparecer en la primera vez que el sujeto reciba el fármaco, o después de administrar varias veces (39).

Con el nombre de efectos o reacciones adversas indeseables, nocivas o tóxicas se designan las producidas por un fármaco que no son las que el médico busca y, por el contrario, son perjudiciales para el paciente. En este sentido, todos los medicamentos son potencialmente peligrosos. Considerada en tal forma, esta definición cubre todos los tipos de la llamada intoxicación por fármacos, es decir, todos los efectos que son indeseables para el paciente (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1969, consideró necesario el definir lo que significa una Reacción Adversa ante un medicamento como " el efecto que no es intencional y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento " (2).

La Administración de Alimentos y Drogas (FDA) define a la reacción adversa a un fármaco como " una reacción que es nociva y no intencional y ocurre con dosis terapéuticas que se usan normalmente en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades " (37).

1.2. CLASIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS.

Los fármacos pueden provocar diferentes tipos de reacciones indeseables o adversas. Ciertas reacciones pueden ser, en sentido estadístico, fácilmente previsibles en tanto que otras pueden ser difícilmente previsibles o inesperadas. Pero previsibles o inesperadas, lo que tienen de común es que son indeseables por inconvenientes, peligrosas y nocivas (35).

Algunas de éstas reacciones son de carácter tóxico y dependen más del fármaco en sí y de su dosis, que del paciente mismo, en cambio otras dependen más bien del paciente en sí, como las reacciones alérgicas, muchas de las cuales son inesperadas (31).

No existe una Clasificación ya establecida de las reacciones indeseables. Teniendo en cuenta su naturaleza, su mecanismo de producción, podrán dichas reacciones agruparse en las siguientes categorías:

I GRUPO:

Reacciones de tipo Tóxico.

1. Reacciones por intoxicación.
2. Reacciones idiosincráticas.

En este grupo se engloban todas aquellas dependientes, por una parte, de la acción de altas dosis de un fármaco, y por otra, de variaciones cuantitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. Esta variabilidad puede deberse a muchas causas. Unas son adquiridas y, por consiguiente pueden ser ocasionales y temporales (35).

II GRUPO:

Efectos colaterales o secundarios.

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

Este grupo, muy rico en reacciones, abarca aquellas dependientes de las propiedades farmacodinámicas de los fármacos, y que, a veces, no están directamente relacionados con sus propiedades terapéuticas (35).

III GRUPO:

Reacciones por distorsión del metabolismo normal.

1. Por alteraciones enzimáticas.
2. Por deficiencias inducidas.

Este grupo corresponde a ciertas reacciones inesperadas con trastornos en apariencia no vinculados a la acción de los fármacos, y que se producen secundariamente a una modificación o distorsión del metabolismo normal inducida por el fármaco (35).

IV GRUPO:

Reacciones por acostumbramiento.

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

Este grupo depende del acostumbramiento y el desarrollo de dependencia, sea de carácter psíquico o de carácter físico (35).

V GRUPO:

Reacciones por sensibilización.

1. Reacciones alérgicas:

- a) Reacciones de tipo inmediato.
- b) Reacciones de tipo tardío.

2. Reacciones anafilácticas.

3. Trastornos alergosimiles por liberación de histamina.

Este grupo está constituido por los trastornos dependientes de variaciones cualitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. En esencia, es el tipo de reacción inesperada. Está condicionada a la sensibilización previa. Es la reacción violenta y a veces fatal, una vez que se produjo la primera reacción alérgica, las subsiguientes son previsibles y deben evitarse.

En las reacciones por sensibilización se agrupan las de naturaleza alérgica y las anafilácticas y, por extensión, se han colocado también las reacciones producidas por simple liberación de histamina, sin que medie un proceso antigénico (35).

VI GRUPO:

Reacciones fotoinducidas.

1. Fenómenos fototóxicos.
2. Fotosensibilización.

En este grupo se ha colocado en grupos aparte a las reacciones fotoinducidas. Tienen en común el que la luz, directa o indirectamente condiciona la producción de la reacción indeseable. Por su naturaleza, en cambio, unas son alérgicas y otras de tipo tóxico (35).

VII GRUPO:

Reacciones teratógenas y embriotóxicas.

1. Efectos teratógenos.
2. Toxicidad embriotrópica.
3. Toxicidad neonatal.
4. Toxicidad selectiva en el recién nacido.

Este grupo incluye fármacos que al administrarse a la madre embarazada o al recién nacido, pueden provocar una variedad de reacciones indeseables, y en extremo, como las alteraciones teratógenas (35).

Las Reacciones Alérgicas o de Hipersensibilidad, se clasifican según la OMS en 4 tipos clínicos principales:

Las Reacciones Tipo 1 (Anafilácticas) :

0 reacciones de Hipersensibilidad inmediata, comprenden la interacción del alérgeno (medicamento) con anticuerpos, lo que causa la liberación de mediadores químicos tales como la Histamina (35).

Las Reacciones Tipo 2 (Citotóxicas) :

Consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células (por ejemplo glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas) produciendo lisis de la célula (35).

Las Reacciones Tipo 3 (Mediadas por Complejo Inmune) :

Las reacciones de complejo inmunológico tóxico, ocurren cuando complejos antígeno-anticuerpo se depositan en células de tejidos blanco, provocando la activación del sistema del complemento y como consecuencia se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales (35).

Las Reacciones Tipo 4 (Mediadas por Células) :

Resultan de una interacción directa entre un medicamento y los linfocitos sensibilizados produciendo la liberación de linfocinas (35).

1.3. PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS (FARMACOVIGILANCIA).

Las reacciones adversas a los fármacos constituyen un grave problema, como ha sido reconocido mundialmente y la Organización Mundial de la Salud ha recomendado la creación de sistemas nacionales e internacionales para la identificación de las reacciones adversas, de manera de poder prevenir las (29).

Con la denominación de Vigilancia Farmacológica se entiende la notificación, registro y evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos, sobre todo para deducir la existencia de una relación de causalidad entre los mismos y dichas reacciones adversas (29).

Los procedimientos principales de la farmacovigilancia son:

- a) Notificación individual de los médicos a los centros de vigilancia farmacológica, ya sea informes individuales aislados o bien informes individuales organizados provenientes de médicos de un servicio de un hospital o grupo de hospitales.
- b) Vigilancia completa: un grupo de médicos de dichos centros de vigilancia reúne los datos y determina su frecuencia.
- c) Vigilancia de la población: se refiere a los datos anteriores correspondientes a un grupo de la población (29).

En cuanto a los centros de farmacovigilancia son de tres clases:

1. Centro nacional de vigilancia farmacológica.
2. Centro de referencia, que es un hospital que se ocupa de la farmacovigilancia en regiones diferentes o de problemas específicos, en colaboración con el centro nacional (29).

3. Centro especial: hospital encargado de la vigilancia farmacológica en un país que carezca de centro nacional.

Todos estos centros deben estar dotados de los medios técnicos y médicos especializados - farmacólogos clínicos - para detectar las reacciones adversas que se manifiesten en los pacientes (29).

2. AMEBIASIS.

2.1. DEFINICION DE AMEBIASIS.

La amebiasis es una infección producida por el microorganismo *Entamoeba histolytica* (34).

La amebiasis es un trastorno intestinal producido por el microorganismo anteriormente mencionado (21).

La amebiasis tiene distribución mundial. Cuando el parásito llega al intestino, la enfermedad recibe el nombre de amebiasis intestinal, pero si se distribuye en órganos y tejidos, recibe el nombre de amebiasis extraintestinal. En este caso la ameba puede estar en hígado, pulmones, corazón y piel (39).

La amebiasis comprende un estado patológico que es primariamente una invasión difusa de la mucosa intestinal acompañada por lisis tisular y reacción inflamatoria mínima. Puede ocurrir también una invasión difusa a formación de abscesos en órganos distantes, principalmente el hígado, pero la más común es la persistencia de *Entamoeba histolytica* en la luz del intestino, solamente en este

último sitio se encuentran quistes así como trofozoitos con bacterias asociadas en el intestino grueso (13).

El principal sintoma de la disenteria amebiana es la diarrea, que se agudiza progresivamente durante tres o cuatro días, acompañada de debilidad, náuseas, vómitos y calambres, sobre todo en el costado derecho. La fiebre aparece con poca frecuencia. El microorganismo causante invade el cuerpo en forma de diminutos quistes que resisten tanto la congelación como el cloro (34).

Al llegar al colon las amebas infectan las mucosas de sus paredes produciendo abscesos de variada importancia. Como el microorganismo puede vivir meses enteros en el intestino sin serias consecuencias, la infección tiene tiempo de extenderse antes de que pueda observarse ningún sintoma evidente de anormalidad. Iniciada la disenteria, puede recurrir a intervalos entre los cuales la persona infectada padece a menudo de trastornos intestinales. De no tratarse la enfermedad puede acarrear anemia y emaciación (34).

Generalmente da resultados satisfactorios el tratamiento con emetina, diyodohidroxiquinoleínas y metronidazol (34).

2.2. ENTAMOEBIA HISTOLYTICA.

2.2.1. MORFOLOGIA Y FISILOGIA.

La Entamoeba histolytica tiene dos formas: 1) una activa móvil conocida como trofozoito y, 2) una quística muy resistente a la destrucción y responsable por la transmisión de la enfermedad (30).

Las amibas se instalan en el bazo, los pulmones y el hígado y forma abscesos que pueden romperse y servir de foco infeccioso (30).

El agente causal de la E. histolytica sólo se vuelve patógeno cuando invade la pared del intestino o bien, cuando produce en los casos clínicos crónicos localizaciones extraintestinales, de manera especial de abscesos hepáticos (15).

En la heces, podemos encontrar Entamoeba histolytica bajo forma de:

- a) Trofozoito
- b) Prequiste
- c) Quiste (5).

2.2.2. CICLO VITAL.

Entamoeba histolytica, pasa por las siguientes fases en su ciclo vital:

1) TROFOZOITO:

El trofozoito es la forma vegetativa activa de E. histolytica, su tamaño oscila entre 10 y 60 μ y más frecuentemente de 15 y 30 μ . El trofozoito vive en la pared y la luz del colon, especialmente el ciego y el rectosigmoide. Se multiplica por fisión binaria, y la división del núcleo corresponde a una mitosis (5).

La locomoción del trofozoito activo es bastante notable, tal como se ve en los microorganismos obtenidos de heces disentéricas o diarreicas recientes o en amebas cultivadas. Los movimientos se deben a la formación de prolongaciones pseudopódicas digitiformes largas o redondeadas anchas del ectoplasma, en cuyo interior fluye en endoplasma. El movimiento puede ser continuo o intermitente, y rara vez se mantiene en línea recta (3).

Los trofozoitos se destruyen con mayor facilidad que los quistes; sobrevive hasta 5 horas a 37°C, y 96 horas a 5°C (5).

2) ENQUISTAMIENTO.

En condiciones naturales no se produce enquistamiento en los tejidos. En la luz del colon, en condiciones aún no conocidas, el trofozoíto 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 sólo núcleo similar al del trofozoíto y el prequiste (5).

Las amebas prequísticas son células incoloras, redondas u ovals más pequeñas que el trofozoíto, pero mayores que el quiste. La formación de pseudópodos es bastante lenta, y el parásito no se desplaza.

Los quistes son redondos u ovals, ligeramente asimétricos, con una pared lisa y refringente (5).

Generalmente, en los quistes inmaduros y maduros hay dos tipos de inclusiones alimentarias:

- a) Una masa de glucógeno de bordes poco definidos y,
- b) Unas estructuras muy refractivas denominadas cromatoidales, que son bastones más o menos largos con los extremos redondeados (3).

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 cromátidos se hacen menos visibles o desaparecen por completo (3). El quiste inmaduro tiene un sólo núcleo, de la tercera parte de su diámetro aproximadamente, mientras que el quiste maduro infectante posee cuatro núcleos más pequeños, rara vez más (5). En raras ocasiones se encuentran hasta 8 núcleos en los quistes maduros (3).

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 o 4 núcleos, mientras que en las heces formadas lo normal es encontrar los quistes maduros (4 núcleos). Los quistes con 1, 2 y 4 núcleos son infecciosos y constituyen la forma infectante para el siguiente huésped (3).

3) DESENQUISTAMIENTO.

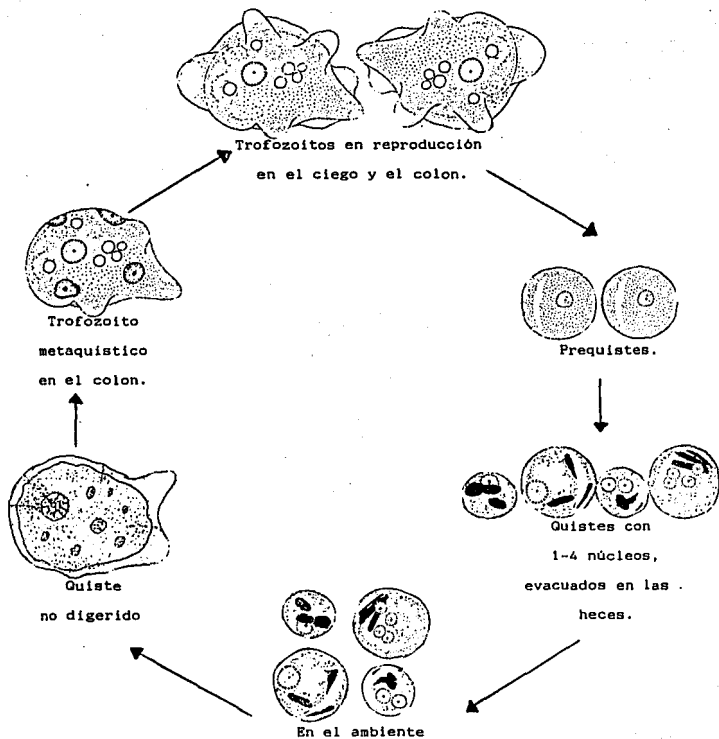
El desenquistamiento se ha observado *in vitro* en condiciones que se aproximan a las que se encuentra la ameba en el aparato digestivo del huésped adecuado. Una vez que el quiste llega a la boca y es deglutido, pasa por el estómago y penetra en el intestino delgado. No experimenta cambios aparentes mientras se encuentra en lugares en 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 4 pequeñas amebas (3).

4) 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 del desarrollo (3).

DIAGRAMA DEL CICLO VITAL DE ENTAMOEBIA HISTOLYTICA



2.3. FORMAS DE LA AMEBIASIS.

La amebiasis puede presentarse dentro del intestino o fuera de él, por lo que se le denomina Amebiasis Intestinal y Amebiasis Extraintestinal, respectivamente, entre las cuales podemos encontrar las siguientes formas:

1. Asintomática.
2. Colitis amebiana moderada.
3. Disentería amebiana.
4. Hepatitis amebiana, absceso hepático, invasión de otros órganos por amebas (39).

2.4. TRATAMIENTO.

Para tratar la amebiasis 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 (3).

Se necesita hacer una cuidadosa selección del fármaco para poder eliminar las amibas del contenido intestinal, así como de los tejidos donde las lesiones se hallan producido (25).

La elección del medicamento depende de la presentación clínica y del sitio de la acción del mismo. El tratamiento puede requerir el empleo concomitante o secuencial de varios medicamentos. No se recomienda medicamento alguno como seguro o eficaz para la quimioprofilaxis (27).

La quimioterapia tiende a:

- 1) Combatir el ataque agudo.
- 2) Destruir los trofozoitos en la mucosa y la luz del intestino.
- 3) Vencer la infección bacteriana secundaria (5).

El tratamiento de formas específicas de amebiasis, se describe a continuación:

A. INFECCIONES INTESTINALES ASINTOMATICAS:

Los individuos con infecciones asintomáticas deben ser tratados, puesto que pueden tornarse sintomáticos o transmitir la infección a otros. Los fármacos de elección, furoato de diloxanida y yodoquinol, poseen índices de curación de 80 a 90% en un solo tratamiento. La diloxanida es preferible porque ocasiona menos efectos secundarios. En infecciones asintomáticas no es necesario agregar un amebicida tisular.

Otras alternativas para el tratamiento o repetición del mismo son paramomicina más yodoquinol (26,32).

B. INFECCIONES INTESTINALES LEVES O MODERADAS:

En esta fase del padecimiento intestinal, es necesario usar amebicidas que actúen tanto en la luz como en los tejidos, puesto que se deben destruir los parásitos en la luz, pared intestinal y el hígado. La combinación terapéutica de elección, metronidazol más un amebicida luminal (furoato de diloxanida o yodoquinol), tiene un índice de curación de más del 90% .

Un tratamiento alternativo consiste en combinar un amebicida luminal (yodoquinol), con una tetraciclina y seguir con una terapéutica corta de cloroquina. La cloroquina se usa para destruir los trofozoitos conducidos al hígado, o para erradicar algún absceso hepático incipiente no diagnosticado (26,32).

C. INFECCIONES INTESTINALES GRAVES (DISENTERIA):

El tratamiento de elección es el metronidazol más furoato de diloxanida o yodoquinol. Para pacientes que requieren tratamiento parenteral inicial, existe la preparación de metronidazol para aplicación intravenosa.

En especial, en casos que sea necesario iniciar el tratamiento por vía parenteral, se puede administrar deshidroemetina (o emetina), por vía intramuscular o subcutánea, durante el tiempo mínimo necesario; para controlar los síntomas graves, en general, tres a cinco días no es usual que se presente toxicidad importante en ese lapso (26,32).

En la disenteria amebiana grave, la administración de líquidos y electrólitos, así como opiáceos para controlar la motilidad intestinal, son medidas coadyuvantes necesarias (26).

D. ABSCESO HEPATICO:

Por lo general se requiere hospitalización y reposo en cama. El tratamiento de elección es metronidazol, que se administra durante diez días, produce curación en más de 95% de los casos no complicados; algunas veces si se presenta ineficacia, durante como después de terminar el tratamiento. Existe una preparación de metronidazol para administración parenteral. Se debe administrar un amebicida luminal, furoato de diloxanida o yodoquinol, para erradicar la infección intestinal, se hayan o no encontrado amibas en las materias fecales. Si no se presenta alguna respuesta clinica satisfactoria, alrededor de tres días, y en especial, si el absceso se ha drenado en forma adecuada, el tratamiento debe cambiarse a deshidroemetina, más cloroquina (26).

Los antibióticos se agregan sólo cuando existe infección bacteriana combinada, lo cual ocurre rara vez. El metronidazol tiene la ventaja de ser muy eficaz contra bacterias anaerobias, causa frecuente de absceso hepático bacteriano (26,32).

E. AMEBOMA O FORMAS EXTRAINTESTINALES DE ENFERMEDADES:

El metronidazol es el fármaco de elección. La deshidroemetina es la alternativa, la cloroquina no debe usarse, porque no alcanza concentraciones tisulares lo suficientemente elevadas para que sean eficaces (excepto en el hígado). Se debe aplicar tratamiento simultáneo con un amebicida luminal (25).

2.5. PREVALENCIA.

La amebiasis está ampliamente extendida por todos los países tropicales. 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 99% presentan la forma invasiva de la amebiasis intestinal. La disenteria representa el 2-14% de los casos de diarrea aguda en adultos y niños. Las formas más severas de amebiasis, tales como la colitis fulminante, son menos frecuentes, sin embargo poseen una tasa de mortalidad muy alta (hasta del 45%). Anualmente se producen alrededor de 40,000 muertes debidas a formas severas y complicadas de amebiasis, estas cifras suponen, que la amebiasis es la tercera causa más frecuente de muerte debida a parasitosis en los países tropicales. En las áreas hiperendémicas (por ejemplo, México) hay que achacar una de cada 10 muertes a la amebiasis (6).

3. FARMACOS AMEBICIDAS.

3.1. DEFINICION.

Son fármacos amebicidas los que destruyen a las amebas en su forma de trofozoito y de quiste (29).

Todos los antiamebianos actúan sobre los trofozoitos de *Entamoeba histolytica*, pero no atacan las formas quísticas (26).

3.2. CLASIFICACION.

Los medicamentos existentes para la terapéutica se pueden clasificar de acuerdo con el sitio de su acción antiamebiana (33).

Estos fármacos se clasifican en tres grupos:

A. AMEBICIDAS TISULARES O DE ACCION SISTEMICA.

Estos son fármacos que actúan en forma primaria en la pared intestinal, hígado y otros tejidos extraintestinales, pero son ineficaces contra microorganismos en la luz intestinal.

1. Nitroimidazoles: El metronidazol, tindazol y el ornidazol son muy eficaces en la pared intestinal y en otros tejidos. Sin embargo, son activos sólo en forma parcial e insuficiente como amebicidas en la luz intestinal (26, 29).

2. Emetinas: En general, la emetina y deshidroemetina son administradas, por vía intramuscular, en esta forma, actúan sobre microorganismos en la pared intestinal y en otros tejidos, pero no sobre amibas en la luz intestinal.
3. Cloroquina: Esta substancia actúa primordialmente sobre amibas localizadas en el hígado (26, 29).

B. AMEBICIDAS LUMINALES O DE ACCION INTESTINAL.

Son fármacos que actúan en forma primaria en el colon en la luz del intestino, pero son ineficaces contra microorganismos en la pared intestinal u otros tejidos.

1. Dicloroacetamidas: Furoato de diloxanida, clefamida, teclozan etofamida.
2. Hidroxiquinolinas halógenadas: Yodoquinol, clloquinol.
3. Antibióticos: Las tetraciclinas bucales, inhiben bacterias combinadas a E. histolytica, en la luz intestinal y, en consecuencia, afectan a las amebas sólo en forma indirecta, en tanto que la paramomicina y la eritromicina, son directamente amebicidas. Con excepción de la paramomicina, ninguno de los antibióticos, es muy eficaz contra microorganismos intestinales y por lo mismo, no deben usarse por si solos en el tratamiento (26).

Los antibióticos cuando se administran por vía parenteral, tiene poca actividad antiamebiana en cualquier sitio.

C. AMEBICIDAS DE ACCION INTESTINAL Y SISTEMICA.

Son los fármacos que actúan en el colon y en los tejidos, llegando a todas las localizaciones de la amebiasis extraintestinales e intestinales: metronidazol y ornidazol (29).

D. OTROS COMPUESTOS.

Los arsenicales pentavalentes, glicobiarsol, carbasona, difertasona y acetarsona no deben usarse más, por la posible toxicidad del arsénico (26).

4. FARMACOLOGIA DE LOS AMEBICIDAS.

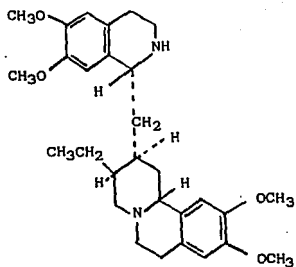
Debido a que en este trabajo se utilizarón sólo 3 amebicidas (Emetina, Secnidazol y Quinfamida), a continuación se describen las características farmacológicas de cada uno de ellos.

4.1. EMETINA (DICLORHIDRATO DE DESHIDROEMETINA).

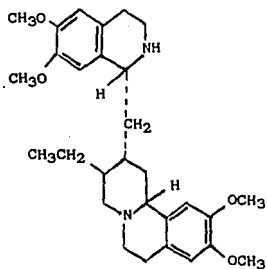
4.1.1. QUIMICA Y ORIGEN.

Diclorhidrato de 2,3-deshidroemetina - $C_{29}H_{38}N_2O_4 \cdot 2HCl$ - , es el nombre que se le da químicamente.

La estructura de la deshidroemetina sólo difiere de la de la emetina, en que tiene dos átomos de hidrógeno menos, en las posiciones 2 y 3, de modo que el enlace simple de la estructura de la emetina está reemplazado por un enlace doble (37), lo que se puede observar en las estructuras que a continuación se presentan:



EMETINA



DICLORHIDRATO DE 2,3-DESHIDRO-
EMETINA

Cuando esté disponible, debe usarse deshidroemetina en lugar de emetina, puesto que ambas son de igual eficacia y el derivado deshidrogenado puede ser menos tóxico (27).

La deshidroemetina, es un polvo amorfo de color blanco. 1 g de sal hidratada se disuelve en aproximadamente 7ml de agua, por lo que es soluble en alcohol (44).

4.1.2. FARMACODINAMIA (MECANISMO DE ACCION Y ACCION FARMACOLOGICA).

La deshidroemetina afecta a casi todos los tejidos, al igual que la emetina. En cuanto a su Mecanismo de Acción, estos fármacos bloquean en forma irreversible la síntesis de proteínas en eucariotas inhibiendo el desplazamiento del ribosoma a lo largo del RNA mensajero; la síntesis del DNA se bloquea en forma secundaria (7).

En lo referente a su Acción Farmacológica, en animales de experimentación, la deshidroemetina administrada por vía parenteral, deprime la conducción y contractilidad cardíaca, lo cual puede llevar a diversidad de arritmias auriculares y ventriculares, dilatación cardíaca, y la muerte (26).

En dosis terapéuticas, este fármaco afecta sólo a trofozoitos, sobre los que ejercen efecto mortal directo. En dosis altas (más de las toleradas por el hombre), pueden tener actividad sobre quistes (26).

Como la emetina actúa sobre los parásitos tisulares (amebicida de acción sistémica), es capaz de prevenir la formación del absceso amebiano del hígado en su comienzo (hepatitis amebiana) y aún llegar a su curación una vez formado, en cuyo caso es mejor asociarla con cloroquina (29).

4.1.3. FARMACOCINETICA.

La deshidroemetina, al igual que la emetina, se administra por vía parenteral; las preparaciones bucales absorbidas en forma errática, pueden producir vómitos, y es poco eficaz (26).

Cuando se administran por vía parenteral, la deshidroemetina y la emetina se almacenan primordialmente en el hígado, pulmones, bazo y riñones; sólo una cantidad pequeña es localizada en otros tejidos, incluyendo músculo cardíaco, estriado e intestinal.

Los fármacos se acumulan debido a que son eliminados con lentitud por el riñón, y se pueden detectar huellas en la orina uno o dos meses después de haberlos suspendido (26).

En los animales de experimentación, la deshidroemetina desaparece más rápidamente del corazón - pero no del hígado- que la emetina y es excretada más rápidamente. Si esto también sucede en el hombre, se explicaría el hecho observado en algunos estudios de que a iguales dosis, la deshidroemetina produce menos cambios electrocardiográficos que el alcaloide natural, Emetina (26,33).

4.1.4. REACCIONES ADVERSAS.

Entre las reacciones adversas provocadas por la emetina y deshidroemetina, se encuentran reacciones tóxicas y efectos secundarios. La deshidroemetina y emetina son acumulativas en sus

reacciones tóxicas. Los efectos secundarios son escasos y por lo general leves, con 3 a 5 días de tratamiento; leves a graves con 10 días de administración y es frecuente la toxicidad grave con más de 10 días de aplicación. Por lo tanto, está contraindicado el uso de estos fármacos por más de este periodo. No se ha sabido de muertes después de una dosis única. Del reducido número de muertes ocasionadas por dosis repetidas de emetina, la mayoría fueron en pacientes que recibieron dosis totales mayores de 1,200 mg, aunque algunas se presentaron cuando la dosis total, no había sobrepasado el límite recomendado de 650 mg en 10 días (26,42).

Reacciones Locales: Son frecuentes dolor, hipersensibilidad y debilidad muscular, en el sitio de la inyección; estos trastornos aparecen de 24 a 48 horas después de la aplicación y pueden persistir de una a dos semanas. En forma ocasional se desarrollan lesiones eczematosas o purpúricas o bien abscesos estériles (26).

Efectos Gastrointestinales: Alrededor del 30% de pacientes experimentan náuseas pasajeras; los vómitos son poco frecuentes. En muchos casos se induce o exacerba la diarrea, lo cual ocurre, unos días después de iniciado el tratamiento. Por lo regular, éste puede completarse a pesar de los síntomas gastrointestinales, pero si son demasiado intensos, debe suspenderse la administración.

Efectos Cardiovasculares: Con frecuencia aparecen cambios electrocardiográficos leves, pero la toxicidad cardíaca grave con

importantes deficiencias de conducción es rara. Los síntomas y signos más graves son taquicardia y otras arritmias, e insuficiencia cardíaca congestiva con disnea e hipotensión (26).

Efectos Neuromusculares: Muchos pacientes experimentan debilidad muscular generalizada a veces acompañada de hipersensibilidad, rigidez, dolor o temblor. Por lo común, en dosis terapéuticas la debilidad es leve y reversible; pero puede persistir por varias semanas después de suspender el tratamiento. Estos síntomas se atribuyen a la acción directa de fármacos sobre los músculos, y no a neuritis (26).

Otros Efectos Secundarios: Muchos otros efectos secundarios leves y con frecuencia pasajeros se pueden presentar tales como fatiga, cefalea, mareos y lesiones dermatológicas tipo urticaria, eccema o púrpura. Quizá también se presente proteinuria (26).

4.1.5. CONTRAINDICACIONES.

La deshidroemetina y la emetina no deben usarse en pacientes con padecimientos o afecciones orgánicas del corazón, riñón e hígado excepto en los casos de absceso hepático amebiano en que estén indicados (29,42), en aquellos con antecedentes de polineuritis o en niños pequeños a menos que otros fármacos hayan sido ineficaces para controlar la disentería grave o el absceso hepático. Tampoco durante el embarazo deben usarse (26).

4.1.6. INDICACIONES Y DOSIFICACION.

Dehidroemetina:

1) Enfermedad intestinal grave:

La dosis de 1mg/kg por vía intramuscular o subcutánea diariamente, durante el menor número de días necesarios para controlar los síntomas -usualmente 4-6 días; máximo 10 días). La dosis máxima diaria es de 0.1 g (23,33).

La oxitetraciclina y la diyodohidroxiquina se deben dar junto con la dehidroemetina y se debe continuar con cloroquina si la dehidroemetina se ha usado por menos de 10 días (33).

2) Absceso hepático:

Para el absceso hepático, la dehidroemetina se da junto con cloroquina y diyodohidroxiquina (10,33).

La dosificación de la dehidroemetina es de 1mg/kg diariamente, por vía intramuscular o subcutánea durante 10 días. La dosis máxima diaria es de 0.1 g (33).

4.1.7. PREPARADOS.

La dehidroemetina se encuentra inyectable en ampollitas de 1 y 2ml con 30mg/ml (33,37).

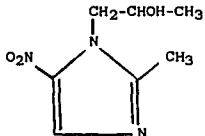
4.2. SECNIDAZOL.

4.2.1. ORIGEN Y QUIMICA.

El Secnidazol es un derivado de los 5-nitroimidazoles cuyo nombre químico es (hidroxi-2-propil)-1-2-nitro-5-5imidazol (28).

El secnidazol, presenta en la posición 1 un grupo hidroxipropilo ($-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$). Parece ser que es este grupo, en la posición número 1, el que determina las propiedades farmacocinéticas de los nitroimidazoles, mientras que su actividad antimicrobiana puede ser atribuida al grupo nitrogenado que habitualmente aparece en las posiciones 2 y 5 (43).

Su fórmula estructural se presenta a continuación:



SECNIDAZOL

El secnidazol es un polvo cristalino, blanco amarillento, con olor nulo o muy débil y muy higroscópico, 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 (28).

4.2.2. FARMACODINAMIA (MECANISMO DE ACCION Y ACCION FARMACOLOGICA).

El mecanismo de acción parasiticida de los Nitroimidazoles (entre los cuales se encuentra el secnidazol), no ha sido dilucidado completamente. Se cree que el secnidazol 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 inhiben la síntesis de ácidos nucleicos, siendo igualmente efectivo contra células que están en fase de división o que no lo estén (43).

En lo referente a su acción farmacológica, el secnidazol y los nitroimidazoles en general, no provocan respuesta orgánica importante evidenciable, aún con tratamientos prolongados en los animales de experimentación.

Los nitroimidazoles muestran una actividad antiprotozoaria (43).

El secnidazol no ejerce acción significativa sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El secnidazol, en perros, no ejerce acción neta sobre los sistemas: cardiovascular, respiratorio y neurovegetativo (28).

La administración de secnidazol es altamente efectiva en el tratamiento de la amibiasis intestinal aguda y en los portadores de trofozoítos y quistes amibianos (28,41).

4.2.3. 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, siendo además muy importante su acción tisular frente a amibas, en la pared intestinal y en los demás sitios del organismo en donde se presente amibiasis sistémica (28).

El secnidazol, después de ser administrado por vía oral, es absorbido de una forma rápida, consiguiendo altas concentraciones tisulares a los 10 minutos de ser tomado (43).

La rápida absorción del secnidazol, que comporta unos altos niveles plasmáticos, junto con la hipervascularización existente en la proximidad de las colitis amebianas y de los abscesos amebianos hepáticos, son factores que contribuyen al éxito de la pauta en forma de dosis única diaria, la cual supone ventajas obvias para todo tipo de paciente (28).

El secnidazol, es un fármaco que se une poco a las proteínas plasmáticas (menos del 15% del total de la concentración plasmática).

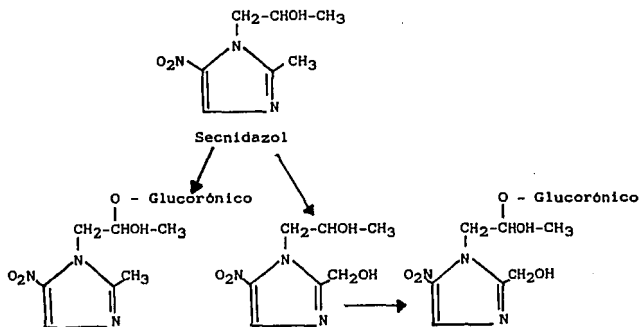
Su distribución por todo el organismo es rápida y alcanza altas concentraciones en los órganos y tejidos. El tiempo medio de distribución del secnidazol se aproxima a los 10 minutos (15).

Después de la administración del secnidazol, la concentración sérica máxima aparece cerca de la 3ra. hora. El secnidazol, tiene una vida media de 20 horas.

El secnidazol es metabolizado posiblemente a nivel hepático (15).

La biotransformación es relativamente simple y comprende dos procesos: Oxidación (productos como los derivados hidroxilos y ácidos) y Conjugación. El metabolito principal está identificado como un derivado hidroximetilo en la posición 2. Los conjugados son glucuroconjugados (en el hombre y el perro) y sulfuroconjugados (en el conejo). En la rata no se detectan conjugados en la orina (15).

VIAS METABOLICAS SUGERIDAS DEL SECNIDAZOL EN EL HOMBRE



Oxidación → Metabólitos hidroximetilos.

Conjugación → Glucuroconjugados (Conjugados con el ácido glucorónico).

Después de la administración única de secnidazol, la excreción urinaria global del secnidazol y sus metabolitos se lleva a cabo en 72 horas, después de este tiempo, el 10% de la dosis administrada del fármaco se encuentra en el organismo de la rata, del 16 a 22% de la dosis en el Hombre, del 30 a 40% en el perro y casi un 80% en el conejo (28).

El Secnidazol por su perfil farmacocinético -contribuye así a su eficacia contra la Entamoeba histolytica- en conjunto y en particular su larga vida media de eliminación (aproximadamente 20 horas), permite una terapéutica efectiva mediante una dosis única diaria, así mismo, es un tratamiento seguro y tolerado (4,40,43).

El mecanismo de acción parasiticida de los nitroimidazoles no ha sido delucidado completamente. En experimentos in vitro, se ha observado que estos fármacos producen la degradación del DNA, así como la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, siendo igualmente contra células que estén en fase de división o que no lo estén.

4.2.4. REACCIONES ADVERSAS.

El secnidazol es bien tolerado en general, pero puede producir:

- a) Vómito
- b) Náuseas
- c) Ardor epigástrico
- d) Mal sabor de boca (28,43).

4.2.5. CONTRAINDICACIONES.

Al igual que otros derivados imidazólicos, el secnidazol está contraindicado en:

1. Discrecias sanguíneas
2. Enfermedades del S.N.C.
3. Primer trimestre del embarazo
4. Lactancia

Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas (8).

4.2.6. INDICACIONES Y DOSIFICACION.

Secnidal:

Tratamiento en un sólo día de la amibiasis. La dosificación del secnidazol es de 30mg/kg de peso por día.

NIÑOS DE 1 AÑO: 250mg de secnidazol en dos tomas de 5ml cada una, 5ml de la mezcla de secnidal contienen el equivalente a 125mg de secnidazol.

NIÑOS DE 2-6 AÑOS: 500mg de secnidazol, en dos tomas de 10ml cada una.

NIÑOS DE 7-10 AÑOS: 750mg de secnidazol, en dos tomas de 15ml cada una (28).

4.2.7. PREPARADOS.

El secnidazol, se encuentra en dos diferentes presentaciones:

- 1) Caja con 4 comprimidos de 500mg.
- 2) Frasco con polvo para reconstituir a 30ml y cuchara dosificadora (28).

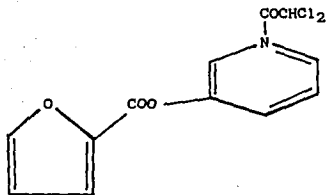
4.3. QUINFAMIDA.

4.3.1. ORIGEN Y QUIMICA.

La sal conocida como Quinfamida es un derivado halogenado quinolinico (dicloroacetilquinolinol), sintetizado y probado en el Instituto Winthrop de Investigación (8,14,19,24).

El dicloroacetilquinolinol (quinfamida), químicamente se llama 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil-2-furancarboxilato (36).

Su estructura química es la siguiente:



QUINFAMIDA

4.3.2. FARMACODINAMIA (ACCION FARMACOLOGICA)

La quinfamida es potente amebicida oral intraluminal. El dicloroacetilquinolinico tiene acción directa sobre los trofozoitos de Entamoeba histolytica en la luz intestinal (14,38), con la ventaja de ser eficaz en el tratamiento de amebiasis intestinal con un día de administración (7).

4.3.3. FARMACOCINETICA.

La quinfamida se administra por vía oral. La absorción oral del producto es muy lenta y probablemente incompleta, en las primeras 24 horas se recupera el 45% de la dosis administrada en la orina y 51% en las heces.

Su vida media sobrepasa las 100 horas (36).

4.3.4. REACCIONES ADVERSAS.

La quinfamida está exenta de toxicidad y de efectos colaterales graves (19,24).

Entre las reacciones colaterales asociadas a la administración de la Quinfamida se encuentran las siguientes:

- a) Anorexia
- b) Cefalea
- c) Náuseas
- d) Cólicos abdominales
- e) Flatulencia
- f) Vértigo

La presencia de reacciones secundarias es de poca importancia y de carácter mínimo y no se puede concluir que se deba a la acción del fármaco, o derivados del mismo proceso amebiano (24,36).

NOTA: Es de gran importancia señalar que la Información tanto de Quinfamida como de Secnidazol es muy reducida, debido a que se encuentra en los archivos confidenciales de los laboratorios que sintetizan estos fármacos.

4.3.5. CONTRAINDICACIONES.

La quinfamida está contraindicada en los siguientes casos:

1. En mujeres embarazadas
2. En amibiasis extraintestinal o disentérica (36).

4.3.6. INDICACIONES Y DOSIFICACION.

Amenox:

La quinfamida está indicada en amibiasis intestinal. El dicloroacetilquinolinol es eficaz en el tratamiento de la amibiasis con dosis superior a 100mg/día (8,20,38).

ADULTOS: 1 tableta cada 8 horas, hasta 300mg en un día.

NIÑOS DE 0-6 AÑOS: 100mg/día, una cucharadita cada 12 horas.

NIÑOS DE 7-9 AÑOS: 200mg/día, dos cucharaditas cada 12 horas.

NIÑOS DE 10-12 AÑOS: 300mg/día, dos cucharaditas cada 8 horas.

4.3.7. PREPARADOS.

La quinfamida tiene una presentación de frasco con 30ml de suspensión. Cada cucharadita de 5ml contiene 50mg de Quinfamida.

T R A B A J O

E X P E R I M E N T A L

TRABAJO EXPERIMENTAL

En este capítulo se explicará como se realizó la experimentación de este trabajo, describiendo materiales, tanto biológicos como de laboratorio, y técnicas utilizadas.

1. MATERIALES.

1.1. MATERIAL BIOLÓGICO.

Se utilizarón 60 ratas Wistar, las cuales tenían las siguientes características:

- a) Sexo: Hembras.
- b) Peso: Aproximadamente de 200-260 gramos.
- c) Sin ningún tratamiento anterior.

1.2. MATERIAL DE LABORATORIO.

- Balanza granataria
- Probeta de 1000ml
- Vaso de precipitado de 1000ml

- Vaso de precipitado de 250ml
- Agitadores de vidrio
- Embudos de vidrio
- Espátula
- Bisturi
- Navajas para bisturi
- Tijeras de disección
- Pinzas de disección
- Pinzas de disección con diente de ratón
- Jeringas (1ml).
- Agujas para administración oral

1.3. OTROS MATERIALES.

- Frascos vial
- Frascos de vidrio con tapón rosca
- Charolas de plástico
- Frasco de suero, para venolisis
- Cinta adhesiva
- Gasas
- Algodón
- Navajas
- Guantes de latex
- Etiquetas

1.4. REACTIVOS.

- Solución de Ácido picrico (marcador permanente)
- Acido acético glacial
- Alcohol
- Solución de formol al 10%
- Fijador de Bouin
- Reactivo de Schiff
- Hematoxilina de Harris
- Eosina
- Carbón activado
- Agua destilada
- Hidrato de cloral (solución al 55%)

2. METODOLOGIA.

Es de importancia señalar, que antes de empezar la administración de las ratas fue necesario adaptarlas al medio ambiente del laboratorio (3 semanas), para que de está forma disminuyeran los factores que podrian provocar alguna alteración en el organismo de los animales de experimentación (ratas), y de está manera asegurar que las lesiones encontradas, al finalizar el estudio fueran debidas a los fármacos utilizados.

2.1. DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO.

Los animales de experimentación (ratas) se distribuyeron en 4 lotes de trabajo:

LOTE # 1: Lote CONTROL, formado por 15 ratas, a las cuales no se les administró ningún fármaco, siendo el lote testigo.

LOTE # 2: Lote EMETINA, constituido por 15 ratas, a estas se les administró el fármaco amebicida tradicional, con el nombre comercial de Dehidroemetina 30 (solución inyectable).

LOTE # 3: Lote SECNIDAZOL, que al igual que los anteriores lotes se formó de 15 ratas y se les administró un amebicida relativamente nuevo, llamado Secnidal (frasco con polvo para reconstituir a 30ml).

LOTE # 4: Lote QUINFAMIDA, formado también por 15 ratas, a este lote se les administró otro fármaco relativamente nuevo, llamado comercialmente Ameffin (frasco con 30ml de suspensión).

2.2. DOSIFICACION DE LOS ANIMALES.

Se dosificó a cada uno de los animales de los diferentes lotes con los fármacos amebicidas: Emetina, Secnidazol y Quinfamida, considerando:

a) Una dosis por duplicado:

- Emetina: 1 mg/kg de peso
- Secnidazol: 30 mg/kg de peso
- Quinfamida: 3.75 mg/kg de peso

La dosis de cada fármaco se duplico, ya que para inducir las reacciones adversas es necesario elevar la dosis, tomando en cuenta el Margen de Seguridad para evitar llegar a dosis tóxicas. Además se debe tomar en cuenta que el metabolismo de la rata es más acelerado que el metabolismo del humano.

b) Vía de administración utilizada en cada caso.

- Emetina: Intramuscular
- Secnidazol: Oral
- Quinfamida: Oral

c) Se realizo 5 veces consecutivas el tratamiento para cada uno de los 3 fármacos, considerando que la dosis administrada en cada caso no provoque reacciones tóxicas debidas a la acumulación del fármaco en el organismo de las ratas.

- Emetina: Terapia de 5 días, y un descanso de 7 días.
- Secnidazol: Terapia de 2 días, y un descanso de 2 días.
- Quinfamida: Terapia de 2 días, y un descanso de 2 días.

2.3. TIPO DE MUESTRAS.

Se sacrificarón 3 ratas al azar, después de terminar cada uno de los tratamientos o terapias, es decir, que se realizarón 5 sacrificios, para que de está forma se pudiera evaluar la posible presencia de las reacciones adversas producidas por cada uno de los 3 fármacos amebicidas.

Debido a que los 2 fármacos relativamente nuevos, Secnidazol y Quinfamida, se administran por vía Oral, era de suponer que las reacciones adversas que se pudieran presentar, serian a nivel Digestivo; al realizar la observación macroscópica nos dimos cuenta que el Hígado y Riñón presentarón algunas alteraciones en su estructura anatómica, por lo que las muestras que se examinarón, fueron de los siguientes Organos:

- A) Estómago
- B) Intestino Delgado
- C) Intestino Grueso
- D) Hígado
- E) Riñón

2.4. TOMA DE MUESTRAS.

2.4.1. PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE MUESTRAS.

1. Es esencial que el material a estudiar sea preservado inmediatamente después del sacrificio del animal, si es posible, hay que tomar biopsias o realizar la extirpación de diferentes órganos con el animal bajo anestesia general (usando la técnica de PERFUSION CARDIACA), pues de ésta manera se evita al máximo la autólisis celular que se inicia inmediatamente después de su muerte.
2. La manipulación de los tejidos debe ser extremadamente cuidadosa y debe contener una área representativa del órgano por estudiar. Esta muestra debe tomarse de preferencia con un bisturí o cuchillo filoso para evitar al máximo el daño del tejido cortado.
3. En el aspecto macroscópico, la muestra debe ser representativa del área afectada, abarcando también una zona aparentemente normal del órgano.
4. Una vez cortada la muestra, debe lavarse cuidadosamente con agua corriente para eliminar el exceso de sangre del tejido. El lavado se lleva a cabo sin exponer la muestra a una corriente brusca de agua.

5. Con el objetivo de lograr una buena fijación, el tamaño de las muestras será el siguiente:

A) Organos Perenquimatosos: 0.5cm de grosor por 1.0cm de altura y 1.5cm de largo aproximadamente.

B) Organos Tubulares: Es decir, huecos, 2.0cm de longitud, considerando los tramos de las orillas que se evaginan con el corte.

6. En los casos en que el corte seleccionado flote en el reactivo fijador, se colocará en la parte superior del frasco una torunda de gasa y algodón para que empuje la muestra hacia el fondo del frasco.

7. Si el órgano tubular escogido es muy grande, se corta el tramo seleccionado en forma longitudinal y se extiende el corte separando una superficie de 2.0cm por 2.0cm.

8. Se debe seleccionar el fijador más adecuado para el tejido seleccionado. Este fijador se utiliza en proporción 1:10 (volumen de la muestra:volumen del fijador).

2.4.2. TECNICA DE PERFUSION CARDIACA.

Para realizar está técnica, es necesario seguir los siguientes pasos:

- 1) Se administra por vía Intramuscular al animal de experimentación (rata), un anestésico (hidrato de cloral, el cual se describe en el apéndice A), con la posología adecuada, para tener al animal bajo anestesia general.
- 2) Posteriormente, se coloca al animal boca arriba en una charola de plástico.
- 3) Se sujeta de las extremidades superiores e inferiores con cinta adhesiva.
- 4) Se abre al animal por la parte central del abdomen.
- 5) Se localiza el Corazón.
- 6) Se coloca la aguja de venolisis sobre el corazón y se abre la válvula del contenedor (que tiene fijador de Bouin, del que se menciona su preparación en el apéndice A).

- 7) Se hace pasar solución fijadora, hasta que el corazón deje de latir.
- 8) Rápidamente se procede a la toma de muestra de los diversos órganos, tomando en cuenta todos los cuidados que se mencionarán en la Toma de Muestras.
- 9) Es de gran importancia tomar en cuenta, que el tiempo máximo para realizar la toma de muestras es de 5 minutos.



FOTO # 1: En está foto se observa como se realiza la Técnica de Perfusión Cardíaca (fijación de los órganos).

2.4.3. PROCESAMIENTO DE UNA MUESTRA PARA SU ESTUDIO MICROSCOPICO.

En este trabajo, se utilizó la Técnica para Preparados Permanentes por el Método de Infiltración en Parafina, la cual se describe en el apéndice B.

Una vez que se tiene lista la muestra (laminilla permanente) se procede al siguiente paso que es la coloración de ésta, utilizando en éste caso las siguientes Coloraciones:

- A) Coloración Hematoxilina-Eosina (H-E).
- B) Coloración con Acido Peryódico de Schiff (PAS).

La utilidad y el procedimiento de cada técnica de Coloración se mencionan en el apéndice C (anexo).

Finalmente la muestra coloreada necesita ser conservada para que posteriormente se pueda observar al microscópio, los pasos que se siguen para lograr la Conservación de la Muestra se muestran en el apéndice D de éste trabajo.

RESULTADOS Y OBSERVACIONES

RESULTADOS Y OBSERVACIONES

1. RESULTADOS Y OBSERVACIONES MACROSCOPICAS.

Las observaciones macroscópicas referentes al aspecto físico en las ratas durante la experimentación, así como los resultados observados en los órganos estudiados en el momento de sacrificarlas fueron los siguientes:

1. Pelo hirsuto.
2. Pérdida de peso.
3. Pérdida de pelo e irritación local en la zona de aplicación de la inyección I.M. (para Emetina).
4. Presencia de nódulos a lo largo del Intestino.
5. Gastritis.
6. Colitis.
7. Hepatitis (inflamación y bordes redondeados en el hígado).
8. Hematuria (sangre en orina).

A continuación se desglosará de manera breve cada uno de estos resultados:

1. Pelo hirsuto.

Las ratas, presentaron esta alteración física, el pelo se les torno tieso, casi al finalizar las terapias (desde el 4to.

tratamiento hasta finalizar el 5to. tratamiento). Cabe mencionar que está alteración fue más severa en las ratas que se les administró Secnidazol y Quinfamida, que en las ratas tratadas con Emetina.

2. Pérdida de peso.

Al principio del experimento se pesó a todos los animales, y al momento de finalizar cada tratamiento o terapia nuevamente se pesaban, con el fin de obtener variaciones de peso, obteniéndose que las ratas tratadas con los 3 diferentes fármacos tuvieron una leve disminución de peso.

A continuación se muestran las tablas con las variaciones de peso encontradas:

EMETINA

TRATAMIENTO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)	VARIACION DE PESO (g)
1ro.	236.1	234.3	1.8
1ro.	222.8	221.5	1.3
1ro.	225.6	223.8	1.8
2do.	236.8	234.7	2.1
2do.	239.2	237.0	2.2
2do.	222.3	220.4	1.9
3ro.	235.4	232.6	2.8
3ro.	224.7	221.7	3.0
3ro.	229.3	226.6	2.7
4to.	216.4	213.3	3.1
4to.	201.9	198.6	3.3
4to.	222.2	219.8	2.4
5to.	210.9	207.7	3.2
5to.	206.2	203.2	3.0
5to.	211.5	208.7	2.8
			$\bar{I} = 2.5$

SECUNDIZOL

TRATAMIENTO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)	VARIACION DE PESO (g)
1ro.	243.2	241.8	1.4
1ro.	232.2	229.9	2.3
1ro.	235.3	233.6	1.7
2do.	219.1	216.3	2.8
2do.	225.2	222.0	3.2
2do.	232.2	228.5	3.7
3ro.	247.2	245.1	2.1
3ro.	218.3	214.7	3.6
3ro.	238.2	234.4	3.8
4to.	214.7	211.1	3.6
4to.	227.2	223.2	4.0
4to.	211.0	208.6	2.4
5to.	231.2	228.3	2.9
5to.	246.2	243.0	3.2
5to.	227.2	224.5	2.7
			$\bar{I} = 2.9$

QUINFANIDA

TRATAMIENTO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)	VARIACION DE PESO (g)
1ro.	252.2	250.4	1.8
1ro.	255.2	253.4	1.8
1ro.	254.2	252.7	1.5
2do.	228.2	226.6	1.6
2do.	224.2	222.0	2.2
2do.	243.1	239.8	3.3
3ro.	257.2	254.3	2.9
3ro.	238.3	234.9	3.4
3ro.	231.7	228.6	3.1
4to.	238.2	234.8	3.4
4to.	211.5	207.9	3.6
4to.	204.4	201.1	3.3
5to.	235.2	231.8	3.4
5to.	241.0	237.2	3.8
5to.	222.2	218.3	3.9
			$\bar{I} = 2.9$

3. Pérdida de Pelo e Irritación Local.

Esta lesión se presentó en las ratas que fueron tratadas con Emetina, desde el 1ro. hasta el 5to. tratamiento; primeramente el pelo de la zona donde se aplicaba el fármaco se ponía muy tieso, así como el músculo de la pierna estaba rígido; posteriormente se caía el pelo y la piel se irritaba, formandose un absceso. Esta lesión fue reversible, es decir, que al dejar de administrar el fármaco desaparecía el absceso y volvía a salir el pelo en el área de la administración.



FOTO # 2: Se puede observar la caída de pelo, así como la irritación local en la zona de la administración I.M. de la Emetina.

4. Presencia de nódulos a lo largo del Intestino.

En las ratas que fueron tratadas con los 3 diferentes fármacos, los nódulos aparecieron en el intestino hasta el 4to. tratamiento, observándose que en las ratas tratadas con Secnidazol y Quinfamida había más número de nódulos, que en las ratas que se trataron con Emetina.

5. Gastritis.

Esta lesión, inflamación del estómago, se observó desde el primer sacrificio (1er. tratamiento), y fue aumentando en su severidad en los últimos tratamientos. Se observó que con Secnidazol y Quinfamida el daño fue más severo que con Emetina.

6. Colitis.

La colitis, inflamación de colon, se presentó con los 3 fármacos utilizados, a partir del 3er. tratamiento observándose que la severidad de la lesión fue mayor con Quinfamida, y menos agresiva en las ratas tratadas con Emetina. Cabe mencionar que la severidad de la lesión aumento al ir aumentando el número de tratamientos.

7. Hepatitis.

Se pudo observar que a partir del 3er. tratamiento el hígado presentó bordes redondeados, así como aumentó de tamaño. Al igual que en las lesiones anteriores, se presentó con más severidad en los últimos tratamientos y con los 3 fármacos amebicidas.

8. Hematuria.

Esta lesión, presencia de sangre en orina, se presentó los últimos tratamientos (4to. y 5to.) y con los 3 fármacos utilizados.

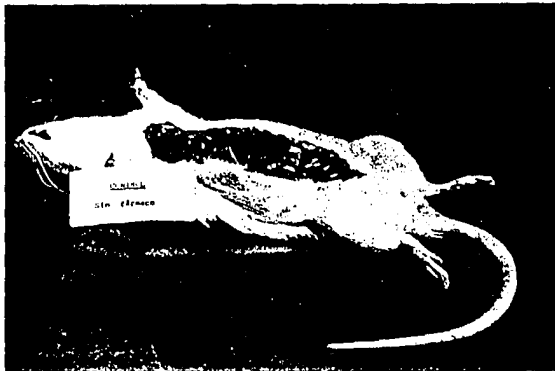


FOTO # 3a: En esta fotografía se puede observar macroscópicamente los órganos sin ninguna lesión, ya que esta rata era del Lote CONTROL, es decir, que no se le administró ningún fármaco.



FOTO # 3b: Rata tratada con GUINFAMIDA, se pueden observar las lesiones macroscópicas que presentarán los órganos en estudio, tales como: Presencia de Nódulos Linfoides en el Intestino, Gastritis, Colitis, Hepatitis.

Es importante mencionar, que los animales manifestaron un comportamiento agresivo a partir del 3er. tratamiento, mientras que las ratas del lote Control no sufrieron alteraciones de comportamiento.

Con los resultados obtenidos macroscópicamente, tuvimos indicios que en los órganos estudiados se estaban manifestando daños, debido a la presencia de nódulos en el intestino que fueron indicativos de que se estaba presentando una respuesta inmunológica; así como la presencia de sangre en orina, sugestiva de Insuficiencia Renal.

2. RESULTADOS Y OBSERVACIONES HISTOLOGICAS (MICROSCOPICAS).

Para comprobar si presento o no alguna de las reacciones adversas (Nódulos en el intestino, Gastritis, Colitis, Hepatitis, insuficiencia renal), provocadas por los fármacos utilizados, se procedio a realizar el estudio histológico de las muestras, obteniendose los siguientes resultados:

A. Estómago:

Debido a que no se manejarón en condiciones óptimas las muestras de este órgano, no fue posible hacer el estudio microscópico (Histológico).

B. Intestino Delgado:

- a. Destrucción epitelial de la zona apical de las Vellosidades.
- b. Adelgazamiento de la Pared del órgano.
- c. Separación del Epitelio y la Lámina Propia.
- d. Hemorragias.
- e. Presencia de Nódulos Linfoides en Mucosa y Submucosa.
- f. Reducción en el número y longitud de las Vellosidades.
- g. Reacción inflamatoria en Lámina Propia (infiltración de células inflamatorias).
- h. Hipersecreción Mucosa.



FOTO # 4a: Corte de Duodeno, Tinción H-E, aumento 10x. Se observa la Estructura Normal del Intestino: Vellosidades (V) con Epitelio Columnar Simple con Exocrinocitos Caliciformes (M), Submucosa (S), Muscular del órgano (R) y la Serosa (A).



FOTO # 4b: Corte de Yeyuno, Tinción H-E, aumento 10x, Fármaco utilizado SECNIDAZOL. Se observa la Destrucción de la zona Apical de las Vellosidades, la Separación del Epitelio y Lámina Propia, Nódulos Linfoides en Mucosa, Reacción Inflamatoria en Lámina Propia



FOTO # 4c: Corte de Duodeno, Tinción H-E, aumento 10x. Fármaco utilizado QUINFAMIDA: Se observa la destrucción de Vellosidades, Reacción Inflamatoria en Mucosa y Submucosa, Presencia de Nódulos Linfoides.



FOTO # 4d: Corte de Yeyuno, Tinción H-E, aumento 10x, Fármaco utilizado EMETINA: Se observa Destrucción apical de las Vellosidades, Separación del Epitelio y Lámina Propia, Nódulos linfoides en Mucosa.

C. Intestino Grueso:

- a. Destrucción epitelial de la zona apical de las Vellosidades (principio de úlcera).
- b. Adelgazamiento de la Pared del órgano.
- c. Separación del Epitelio y la Lámina Propia.
- d. Hemorragias.
- e. Presencia de Nódulos Linfoides en Lámina Propia.
- f. Pérdida de pliegues circulares.
- g. Reacción Inflamatoria (colitis).
- h. Hipersecreción mucosa.

D. Hígado:

- a. Bordes Redondeados.
- b. Areas ópticamente vacías en el Citoplasma de los Hepatocitos.
- c. Sinusoides aumentados de tamaño, por la reducción del tamaño de los hepatocitos.
- d. Degeneración del núcleo de los hepatocitos.
- e. Respuesta inflamatoria (infiltración de células inflamatorias).
- f. Destrucción de Hepatocitos, sustituidos por Tejido Conectivo o Conjuntivo.
- g. Areas aisladas con fibrosis.

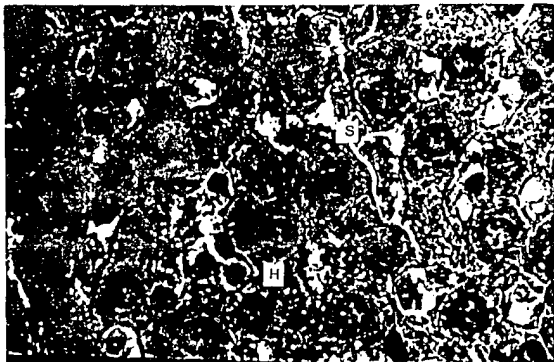


FOTO # 5a: Porción del Hígado, Tinción H-E, aumento 100x. Rata CONTROL (sin fármaco), se aprecia la Arquitectura Histológica Normal: Las Placas de Hepatocitos (H) están separadas entre si por los Sinusoides Hepáticos (S).

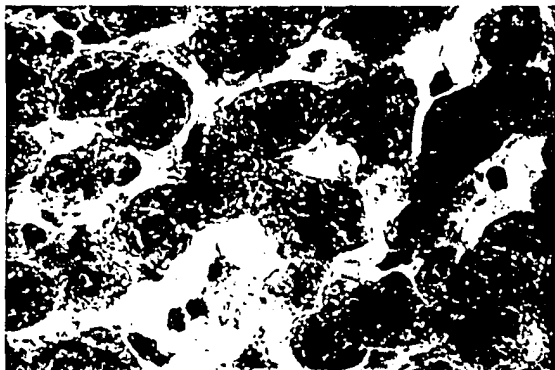


FOTO # 5b: Corte de Hígado, Tinción PAS, aumento 100x. Rata administrada con SEDNIDAZOL, se observan Areas Ópticamente Vacías, Sinusoides aumentados de tamaño, Destrucción de Hepatocitos sustituidos por Tejido Conectivo, así como Hepatocitos con Bordes Redondeados.

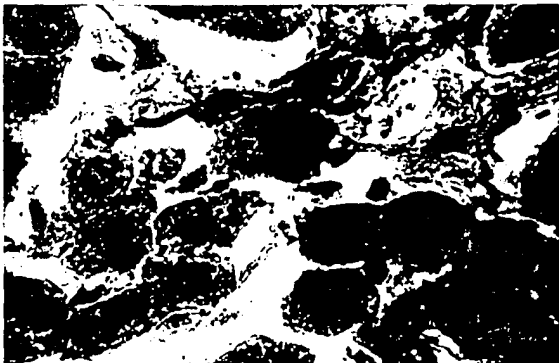


FOTO # 5c: Porción de Hígado, Tinción H-E, aumento 100x. Rata administrada con GUINFAMIDA: Se puede apreciar Degeneración del núcleo de los hepatocitos, Destrucción de hepatocitos, sustituidos por Tejido Conectivo, Areas aisladas con Fibrosis, Respuesta Inflamatoria.

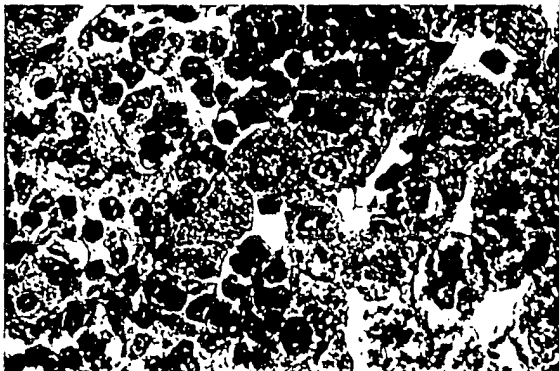


FOTO # 5d: Corte de Hígado, Tinción PAS, aumento 100x. Fármaco utilizado EMETINA. Se puede apreciar la Infiltración de Células Inflamatorias, algunos hepatocitos en proceso de destrucción, así como hepatocitos reorientados.

E. Riñón:

- a. Congestión Renal.
- b. Glomerulitis.
- c. Respuesta Inflamatoria Intersticial.
- d. Nefritis Intersticial.

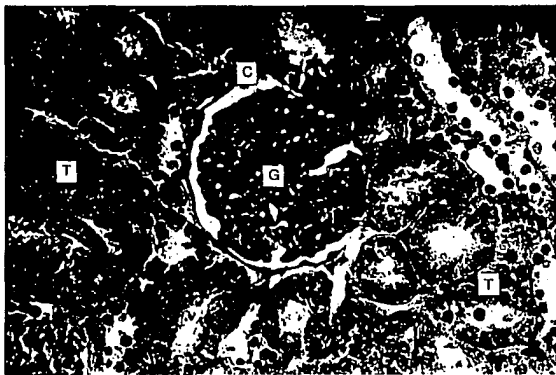


FOTO # 6a: Porción del Riñón, corte longitudinal, Tinción H-E, aumento 40x, Rata CONTROL (sin fármaco): Se observa la Estructura Normal del riñón, se aprecia la Cápsula de Bowman (C) que delimita al glomérulo (G) y los Túbulos Renales (T).

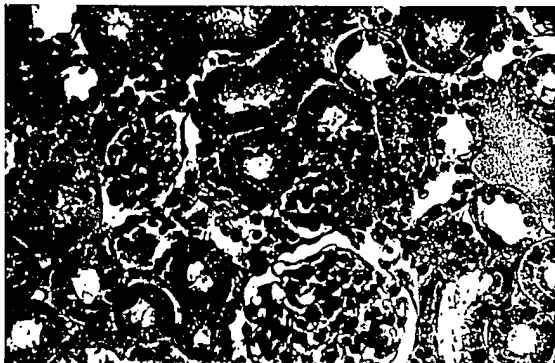


FOTO # 6b: Corte de Riñón, Tinción H-E, aumento 40x. Rata administrada con QUINFAMIDA, se puede apreciar la Respuesta Inflamatoria Intersticial, Glomerulitis, así como Congestión Renal.



FOTO # 6c: Corte de Riñón, Tinción PAS, aumento 100x. Rata CUMIROL., donde se observa el espacio que existe entre el Glomérulo (G) y la Cápsula de Bowman (C).

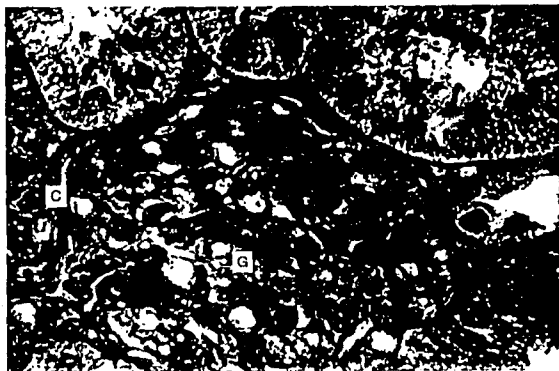


FOTO # 6d: Corte Longitudinal del Riñón, Tinción PAS, aumento 100x. Fármaco utilizado SECNIDAZOL; Se observa que el espacio entre la Cápsula de Bowman (C) y el Glomérulo (G) ha desaparecido debido a la el proceso de destrucción del Glomérulo (primeramente se hincha, y finalmente se degenera).

2.1. COMPARACION DE LAS LESIONES OBTENIDAS CON CADA FARMACO.

Como uno de los objetivos de este trabajo; es la comparación de las reacciones adversas provocadas por los 3 fármacos, a continuación se presentan unos CUADROS COMPARATIVOS de la severidad de cada una de las lesiones provocadas en los diferentes órganos estudiados.

INTESTINO DELGADO

LESION	FARMACO		
	ERTINA	SUCRIDASOL	QUINPAMIDA
Dstrucción Epitelial de Vellosidades	+	++	++
Adalgazamiento de la Pared del Organo	+	++	+++
Separación del Epitelio y Lámina Propia	++	+++	+++
Hemorragias	+	++	++
Presencia de Nódulos Linfoides en Mucosa y Submucosa	+	++	+++
Reducción en el número y longitud de las Vellosidades	+	++	++
Reacción Inflamatoria	++	+++	+++
Hipersecreción Mucosa	+	++	+++

CUADRO 1: Comparación de las lesiones obtenidas en el Intestino Delgado por los 3 fármacos aebicidas.

ACOTACIONES :

- 1) + + + : LESION SEVERA
- 2) + + : LESION MODERADA
- 3) + : LESION LEVE

INTESTINO GRUESO

LESION	FARMACO		
	ENETINA	SECNIDAZOL	QUINIFANIDA
Destrucción Epitelial de Vellosidades	+	++	++
Adelgazamiento de la Pared del Organó	+	++	+++
Separación del Epitelio y Lámina Propia	++	+++	+++
Hemorragias	+	++	++
Presencia de Nódulos Linfoides en Mucosa y Submucosa	+	++	+++
Pérdida de Pliegues Circulares	+	+++	++
Reacción Inflamatoria	++	+++	+++
Hipersecreción Mucosa	+	++	+++

CUADRO 2: Comparación de las lesiones causadas en el Intestino Grueso por los 3 fármacos utilizados.

ACOTACIONES :

- 1) + + + : LESION SEVERA
- 2) + + : LESION MODERADA
- 3) + : LESION LEVE

HIGADO

LESION	FARMACO		
	DIETINA	SECNIDAZOL	QUIPANTIDA
Bordes Redondeados	+	++	++
Areas Opticamente Vacias	+	++	+++
Sinesoides Ausentados de Tasaño	++	+++	+++
Reducción en el Tasaño de los Hepatocitos	++	+++	+++
Degeneración de Hepatocitos y sustitución por Tejido Conectivo	+	++	++
Areas Aludadas con Fibrosis	-	-	+
Reacción Inflamatoria	+	++	+++

CUADRO 3: Comparación de las lesiones obtenidas en el Hígado por los 3 fármacos.

ACOTACIONES :

- 1) + + + : LESION SEVERA
- 2) + + : LESION MODERADA
- 3) + : LESION LEVE

RIRON

LESION	FARMACO		
	KETINA	SECNIDAZOL	QUINPAMIDA
Congestión renal	+	++	+++
Glomerulitis	+	++	+++
Reacción inflamatoria	+	++	+++
Nefritis intersticial	-	++	+++

CUADRO 4: Comparación de las lesiones causadas por los 3 fármacos en el Riñón.

ACOTACIONES :

- 1) + + + : LESION SEVERA
- 2) + + : LESION MODERADA
- 3) + : LESION LEVE

2.2. ANALISIS ESTADISTICO.

Para realizar este análisis, se llevo a cabo una Prueba de Hipótesis de Proporciones Bilateral.

La distribución muestral de p (proporción poblacional) es aproximadamente normal, de acuerdo con el Teorema del Limite 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.

HIPOTESIS :

Ho : $p = 0.01$ El porcentaje de lesiones encontradas en X órgano, no son debidas al fármaco.

Hi : $p \neq 0.01$ El porcentaje de lesiones encontradas en X órgano, son debidas al fármaco.

A. Estadística de Prueba :

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

Donde:

Z = Z experimental

Z $\alpha/2$ = Z tablas

B. Distribución de la estadística de Prueba:

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

C. Regla de Decisión:

- a) Sea $\alpha = 0.05$, los valores críticos de Z $\alpha/2$ son +/- 1.96 .
- b) Ho se rechaza si Zexp \notin de (-1.96, 1.96).

Como rechazamos Ho, se acepta Hi, lo cual indica que las lesiones encontradas en los distintos órganos son debidas al fármaco.

2.3. TABLAS DE RESULTADOS.

A continuación se presentan las tablas de los resultados obtenidos de las ratas que presentaron reacciones adversas debidas a los fármacos amebicidas utilizados en este trabajo, y con los cuales se realizó el análisis estadístico.

ENTINA

ORGANO	No. DE TRATAMIENTO					No. TOTAL DE RATAS QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS
	1ro.	2do.	3ro.	4to.	5to.	
INTESTINO DELGADO	2	2	3	2	3	12
INTESTINO GROSERO *	1	2	2	2	3	10
HIGADO *	2	2	3	2	3	12
RIÑON	1	2	2	3	3	11

NOTAS: - El número total de ratas para el análisis estadístico de las reacciones adversas encontradas fue de 15.
- Cabe mencionar que el número de ratas que se utilizó en cada tratamiento fueron 3.

ACOTACION: * Para el intestino grueso y el riñón, el número que se utilizó para el análisis estadístico fue de 14 ratas, debido a que no se obtuvo la muestra de estos órganos como consecuencia de la manipulación incorrecta de estos, en la toma de muestras.

SECUNDAZOL

ORGANO	No. DE TRATAMIENTO					No. TOTAL DE RATAS QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS
	1ro.	2do.	3ro.	4to.	5to.	
INTESTINO DELGADO	2	3	2	3	3	13
INTESTINO GRIOSO	1	3	3	3	3	13
HIGADO	2	3	2	3	3	13
RINON *	1	3	2	2	3	11

NOTAS: - El número de ratas para el análisis estadístico fue de 15.

- El número de ratas fueron 3 para cada tratamiento.

ACOTACION: * El número de ratas que se utilizaron para el análisis estadístico de este órgano fue de 14, debido a que no se obtuvo una muestra por la manipulación inadecuada del órgano.

QUINFANIDA

ORGANO	No. DE TRATAMIENTO					No. TOTAL DE RATAS QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS
	1ro.	2do.	3ro.	4to.	5to.	
INTESTINO DELGADO	2	3	3	3	3	14
INTESTINO GRIOSO	3	3	3	3	2	14
HIGADO **	2	2	3	2	3	12
RINON	2	3	2	3	3	13

NOTAS: - El número total de ratas para el análisis estadístico fue de 15.

- El número de ratas utilizadas en cada tratamiento fue de 3.

ACOTACION: ** En este órgano sólo se obtuvieron 13 ratas, debido a la manipulación incorrecta de estas.

Con los resultados del análisis estadístico, se obtiene el porcentaje de Ratas que presentaron Reacciones adversas debidas al fármaco en los órganos estudiados:

TABLA DE PORCENTAJES DE RATAS QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS DEBIDAS AL FARMACO.

ORGANO	FARMACO		
	KETINA	SECNIDAZOL	QUINFANIDA
Intestino Delgado	80 %	87 %	93 %
Intestino Grueso	71 %	87 %	93 %
Higado	86 %	87 %	92 %
Riñón	73 %	79 %	87 %

* Como se menciono anteriormente, las muestras de estómago no se pudieron estudiar debido a que los cortes histológicos resultaron inobservables.

D I S C U S I O N

DISCUSION

Como en uno de nuestros objetivos planteados al inicio de este trabajo se mencionó que se realizaria la comparación de las reacciones adversas provocadas por fármacos amebicidas (Quinfamida, Secnidazol y Emetina), debido a que los fármacos relativamente nuevos (Quinfamida y Secnidazol) tienen un tiempo muy corto de duración de tratamiento (1 día), y también basándonos en que no se reportan reacciones adversas severas en la literatura como consecuencia de lo mencionado anteriormente, fue de gran interés llevar a cabo este estudio comparando las reacciones adversas provocadas por estos fármacos y las reacciones provocadas por el amebicida tradicional emetina, el cual tiene una duración de tratamiento de 4-10 días, porque era de suponer que mientras menos se tenga contacto con el fármaco, como en el caso de Quinfamida y Secnidazol, las lesiones encontradas serían más leves que las que provocaría el uso de la Emetina, debido al tiempo de administración; pues se sabe que el tiempo de duración de un tratamiento y/o la dosis administrada son algunos de los factores que favorecen la presencia de reacciones adversas.

Y también es de importancia considerar el factor beneficio/riesgo, para poder decidir cual fármaco es menos nocivo para el organismo.

Cuando se finalizó el primer tratamiento terapéutico de cada uno de los fármacos utilizados (Secnidazol, Quinfamida y Emetina) y al realizar el sacrificio al azar de las ratas, se pudo observar que los órganos estudiados no sufrieron ninguna alteración patológica aparente; pero a partir del tercer sacrificio se observó que las ratas que fueron tratadas con Secnidazol y Quinfamida presentaron nódulos a lo largo del intestino (indicativos de una respuesta inmunológica) siendo más severo con el último fármaco, mientras que con Emetina no se observó notoriamente esta lesión.

En el cuarto sacrificio, se manifestó bordes redondeados en el hígado, siendo más aparentes con Quinfamida que con Secnidazol, y con Emetina no fue aparentemente muy notoria esta lesión.

Una observación importante, fue la presencia de sangre en orina (hematuria), a partir del cuarto sacrificio, ya que nos dio la pauta o indicio de que existía un problema de Insuficiencia Renal, esto se presentó con los 3 fármacos.

Como se menciono anteriormente, no fue posible obtener resultados del Estómago, debido a que las muestras de este órgano no se manipularon con el debido cuidado.

Para comprobar lo anterior, se realizó el estudio Histológico (microscópico), en donde se observó que efectivamente se manifestaron las lesiones encontradas macroscópicamente:

En el Intestino Delgado y el Intestino Grueso, las lesiones que se manifestaron fueron: Reducción en el número y longitud de las vellosidades, destrucción epitelial de la zona apical de las vellosidades, la pared del órgano adelgazada, pérdida de pliegues circulares (en intestino grueso), separación del epitelio y la lámina propia, presencia de nódulos linfoides en mucosa y submucosa, reacción inflamatoria e hipersecreción mucosa.

Es relevante señalar, que debido a la separación del epitelio y la lámina propia, conservándose intacto el epitelio, fue necesario realizar la coloración P.A.S. para observar si esta separación se debió a que las glucoproteínas de la membrana se degeneraron o no, ya que esta técnica de coloración es selectiva para tefir glucoproteínas, y de esta forma poder elucidar un posible mecanismo de acción de los fármacos utilizados. Al realizar la tinción se pudo observar que las glucoproteínas permanecieron intactas, por lo que se determinó que el fármaco no actúa a este nivel.

En el Hígado se presentó reducción en el tamaño de los hepatocitos y como consecuencia de esto los sinusoides estaban aumentados, también habian áreas ópticamente vacías en el citoplasma de los hepatocitos debidas a la degeneración de los mismos; respuesta inflamatoria, bordes redondeados, estas lesiones se presentaron con los 3 fármacos. En las algunas ratas (pocas) tratadas con Quinfamida el hígado presentó áreas aisladas con fibrosis.

Con respecto al último órgano en estudio, el Riñón, se encontró que los 3 fármacos utilizados provocaron lesiones como congestión renal, glomerulitis, respuesta inflamatoria, así como nefritis intersticial (en algunas ratas).

Es de importancia mencionar, que con los 3 fármacos (quinfamida, secnidazol y emetina) se encontraron las lesiones mencionadas anteriormente, histológicamente, desde el primer tratamiento y que conforme aumentaba el número de tratamiento estas lesiones se fueron haciendo más severas.

Se encontró que las lesiones con un grado de severidad mayor fueron provocadas por Quinfamida, posteriormente las de Secnidazol y el fármaco tradicional Emetina, fue el menos severo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Los tres fármacos amebicidas utilizados (Secnidazol, Quinfamida y Emetina), provocaron lesiones en los órganos estudiados bajo las condiciones en las cuales se trabajó, encontrándose que el que causó las reacciones adversas más severas fue el fármaco amebicida relativamente nuevo, Quinfamida, en segundo término Secnidazol y el fármaco con menor grado de severidad fue el fármaco tradicional, Emetina.
- Las lesiones encontradas se debieron a la acción de los fármacos sobre el organismo de las ratas, como se comprobó mediante el análisis estadístico, y no a otros factores que pudieran afectar el resultado como el stress, el medio ambiente, etc.
- Es de gran importancia mencionar, que los fármacos nuevos tienen la ventaja de ser tratamientos de corta duración, y de ser administrados por vía oral, siendo más fáciles de utilizar y no causando trauma por la forma en que se administran.

- A pesar de las reacciones adversas provocadas por Quinfamida y Secnidazol, estos fármacos pueden ser utilizados para el tratamiento de la amebiasis, teniendo el suficiente cuidado en su manejo para evitar llegar a provocar las reacciones adversas mencionadas anteriormente en este trabajo.

- Como este trabajo es sólo el inicio del estudio de estos fármacos amebicidas relativamente nuevos, Secnidazol y Quinfamida, se sugieren estudios enzimáticos para valorar la función de cada uno de los órganos y así complementar la información sobre estos fármacos.

APENDICES

A P E N D I C E A

PREPARACION DE REACTIVOS PARA LA TOMA DE MUESTRAS

A. PREPARACION DE FORMOL AL 10% :

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

Se considerará que el formol puro, es la solución comercial que viene al 40%.

La solución al 10% se usa universalmente por sus excelentes resultados.

B. PREPARACION DEL FIJADOR DE BOUIN :

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

C. PREPARACION DEL REACTIVO DE SCHIFF :

Se disuelve 1g de fucsina básica en 200ml de agua destilada hirviendo; se agita 5 minutos, se enfría hasta 50°C y se filtra. Se

añade al filtrado caliente 20ml de HCl normal. Se enfría hasta 25°C y se añade 1g de metabisulfito anhidro de sodio o potasio.

Se deja en la obscuridad de 10 a 24 horas, tiempo después del cual la solución es anaranjada. Se añaden entonces 2g de carbón activado, se agita 1 minuto y se filtra, recogiendo el colorante en un frasco ambar. Se conserva en la obscuridad entre 0° y 4°C. Antes del uso, el volumen a utilizar debe alcanzar la temperatura ambiente.

D. HIDRATO DE CLORAL :

Se prepara una solución al 55%. El hidrato de cloral no actúa como tal en su totalidad sino principalmente por transformación en el organismo en Tricloroetanol, que es el hipnótico activo (29).

La administración de este fármaco provoca, según las dosis, sedación, hipnosis o anestesia general.

Cuando se ingiere en dosis de 1 a 2g, produce sedación de 10 a 15 minutos, y sueño a los 30 minutos, semejante al natural (29).

Cuando se utiliza Hidrato de cloral, se debe tener mucho cuidado en la dosificación, ya que este fármaco tiene un Margen de Seguridad estrecho (29).

En cuanto a su mecanismo de acción produce una parálisis descendente no selectiva del Sistema Nervioso (29).

NOTA: Se administró con una posología de 0.2ml/100g de peso, para producir Anestesia General en la rata, y así hacer la toma de muestras.

A P E N D I C E B

PROCESAMIENTO DE UNA MUESTRA

1. TECNICA PARA PREPARADOS PERMANENTES.

El examen microscópico de material biológico requiere que la sustancia en estudio sea tan delgada como para dejar pasar la luz o los electrones y, dado que los órganos son por lo general muy gruesos, por lo que necesitan ser reducidos a cortes finos. Para lograrlos se requiere que los tejidos u órganos sean sometidos a una serie de tratamientos que se mencionan a continuación:

1. Método por Infiltración en Parafina.
2. Método por Congelación.
3. Método de Inclusión en Resinas Plásticas.

En este trabajo, se utilizó el método de Infiltración en Parafina, el cuál se describe enseguida.

1.1. METODO POR INFILTRACION EN PARAFINA.

Con éste método se obtienen Preparados Permanentes, es decir, láminas o laminillas permanentes, y es el más comúnmente empleado en los Laboratorios de Histología.

Con el fin de obtener cortes delgados para su observación al microscopio, los tejidos deben ser infiltrados e incluidos en una

sustancia de consistencia firme que puede ser gelatina, celoidina, parafina ó resinas de tipo epóxico. La más común para Histología es la Parafina.

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 ó 70% hasta el alcohol absoluto (100%).

C. ACLARACION: El alcohol que está ahora presente en los tejidos debe ser sustituido por un liquido miscible tanto en el mismo alcohol como en la parafina; este liquido es por lo general xilol, benzol o toluol. Cuando las muestras son embebidas por estas sustancias se vuelven traslúcidas, por lo que está etapa recibe el nombre de aclaración o diafanización. También se realizá 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 generalmente a 60°C (punto de fusión de la parafina), por lo que debido al calor, el xilol o benzol se

evapora y los espacios ocupados por ellos lo son ahora por la parafina, que al solidificar le 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 los cubitos de hielo) que contienen parafina fundida, dejándose solidificar a temperatura ambiente. De esta manera se obtiene 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 un bloque de parafina con la muestra de tejido incluida, se lleva el 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 mm de espesor.

G. MONTAJE: Los cortes obtenidos con el micrótopo se extienden sobre agua caliente a 40°C que contiene grenetina diluida y después se adhieren a portaobjetos. Esta etapa se realiza con ayuda de dos aparatos, baño de flotación de tejidos y platina térmica. Una vez realizado lo anterior, la muestra queda lista para el siguiente proceso que es la coloración.

A P E N D I C E C

TECNICAS DE COLORACION

1. TECNICA DE COLORACION HEMATOXILINA-EOSINA.

La coloración más empleada en microscopía óptica es la de hematoxilina-eosina (H-E), que es una tinción por afinidad química o selectiva en la cual solo determinados elementos celulares son afines al colorante. 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 le 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 captarán la hematoxilina.

1.1. INTERPRETACION DE LA COLORACION H-E.

Por su uso frecuente en histología resulta útil saber que las estructuras celulares que tienen afinidad por colorantes básicos o alcalinos se denominan de reacción basófila; los que captan colorantes ácidos se denominan de reacción acidófila. En los cortes teñidos con H-E, el núcleo es basófilo y el citoplasma acidófilo.

La hematoxilina colorea la mayoría de los componentes nucleares, como son la cromatina y los nucléolos; la afinidad hacia este colorante se debe a la presencia de ácidos nucleicos.

La eosina colorea el citoplasma debido a las proteínas anfóteras que contiene. Es importante señalar que el citoplasma también puede poseer gránulos que se tifen de azul debido a las funciones de la célula.

1.2. 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. |
| 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 cinco minutos antes de la conservación". |

2. TECNICA DE COLORACION DE P.A.S.

Esta técnica se llama Coloración con Acido Peryódico de Schiff (P.A.S.), es una coloración específica para observar glucoproteínas.

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

2.1. PROCEDIMIENTO DE LA TECNICA DE COLORACION.

- 1) La laminilla que contiene la muestra, se oxida durante 5 minutos con ácido peryódico al 0.5% en agua.
- 2) Se enjuaga con agua corriente y agua destilada.
- 3) Se deja 15 minutos en el reactivo de Schiff.
- 4) Se enjuaga en 3 baños de solución fresca de sulfito, 2 minutos cada vez.
- 5) Se lava de 5 a 10 minutos en agua corriente.
- 6) Se diferencia de la hematoxilina sumergiendo rápidamente de 3 a 5 veces el portaobjetos en alcohol ácido al 1%, lavando después con agua corriente.

A P E N D I C E D

CONSERVACION DE LA MUESTRA

Para la conservación de la muestra coloreada se realizan los siguientes pasos:

1. Se utiliza una gota de resina sintética, la cual se coloca sobre el portaobjetos que tiene la muestra ya teñida.
2. Se pone encima un cubreobjetos, haciendo presión para lograr la distribución uniforme de la resina, evitando así la formación de burbujas.
3. Finalmente, se deja secar de 15-30 días antes de observar con el objetivo de 100 (inmersión).

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Abreu Martín L. y Paz Moreno L., Tratamiento de la amebiasis intestinal con Secnidazol en monodosis versus Tinidazol en una dosis diaria durante dos días; México; Ed. Excerpta Medica, XVI Congreso Internacional de Quimioterapia, Jerusalén, Israel 1989, p.p. 60-67.
2. Amos Harry E., Temas Actuales de Inmunología; Reacciones Alérgicas a los Medicamentos, Ed. El Manual Moderno, México 1978, p.p. 1.
3. Beaver Paul C., Parasitología Clínica; Ed. Salvat, 2da. ed., España 1986, p.p. 113-139.
4. Botero D., Abreu Martín L., Eficacia y Seguridad del tratamiento con Secnidazol en monodosis en el tratamiento de la amebiasis intestinal aguda no complicada en Latinoamérica: un estudio multicéntrico; Colombia, México, Brasil; Ed. Excerpta Medica, XVI Congreso Internacional de Quimioterapia, Jerusalén, Israel 1989, p.p. 52-59.
5. Brown Harold W., Parasitología Clínica; Ed. Interamericana, 4ta. ed., México 1977, p.p. 22-35.
6. Brucker G., Prevalencia de la Amebiasis y la Giardiasis en las enfermedades intestinales severas en los países intertropicales; Francia, Ed. Excerpta Medica, XVI Congreso Internacional de Quimioterapia, Jerusalén, Israel 1989, p.p. 3-12.
7. Craig Charles R., Farmacología Médica; Ed Interamericana, 1era. ed., México 1984, p.p. 725-726.
8. Cuervo de Torres Erika, Vizcaino V. Martha, Dicloroacetilquinolínol suspensión un día de tratamiento en amibiasis intestinal en niños; Hosmil Médica, abril 1984, Vol. 5, No. 1.
9. Daniel Wayne W., Bioestadística; Ed. Limusa, 1era. ed., México 1985, p.p. 151-158.

10. Datta, Singh, Chhuttani, Treatment of amebic liver abscess with emetine hydrochloride, nitridazole y metronidazole; Am. J. Trop. Med. Hyg., 23, 586-589, Jul 1974.
11. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM); Ed. Mexicana, 33a. ed., México 1987.
12. Di Fiore Mariano, Atlas de Histología Normal; Ed. El Manual Moderno, 7ma. ed., Argentina 1981.
13. Drill, Farmacología Médica; La Prensa Médica Mexicana, Ed. Fournier, 2da. ed., México 1978, p.p. 1777,1783.
14. Fernandes Paulo, Brunet de Sá L. , Oliveira de C.C., Estudo Clínico comparativo de un novo amebicida Quinfamida e de Metronidazol no tratamento da amebiase intestinal; A folha Médica Janeiro-Fevereiro 1986, vol. 92, Nos. 1 e 2, p.p. 1-7.
15. Frydman A.M., Lemar M., Le Roux Y., Revisión de la Farmacocinética del Secnidazol en el Hombre; Francia; Ed. Excerpta Medica, XVI Congreso Internacional de Quimioterapia, Jerusalén, Israel 1989, p.p. 13-29.
16. García Valdecasas Francisco, Farmacología; Ed. Espaxs, 7ma. ed., España, p.p. 517.
17. Geneser Cinn, Atlas Color de Histología; Ed. Médica Panamericana, 1era. ed., Argentina 1987.
18. Goth, Farmacología Clínica; Ed. Médica Panamericana, 12a. ed., México 1990, p.p. 545-546.
19. Guevara Luis, Estudio Comparativo de Quinfamide frente a Metronidazol en la Amibiasis Intestinal Crónica del Adulto, Instituto Nacional de la Nutrición de México; AMX-02-R-Jul-87, p.p. 1-4.
20. Guevara L., Tsao G. G., Uscanga L.F., Study of Quinfamide in the treatment of chronic amebiasis in adults; Clin. Ther., 6: 43-46, 1. 1983.

21. Guía Profesional de Medicamentos; Ed. El Manual Moderno, 2da. ed. México 1984, p.p. 38-44.
22. Ham Arthur W., Tratado de Histología; Ed. Interamericana, 6ta. ed., México 1970, p.p. 154-171.
23. Harron D.W.S., D'Arcy P.F., Amebiasis; Phinbo, 4, 114-117, May 1983.
24. Huggins Donald, Ensaio clínico Duplo-Cego com o win 40.014 no tratamento da amebiose intestinal crônica; A folha Medica, Suplemento No. 1, Vol. 85, Brasil 1982, p.p. 849-850.
25. Hunter, Frye, Swartzwelder, Manual de Medicina Tropical; Ed. La Prensa Médica Mexicana, 3ra. ed., México 1973.
26. Katzung Bertram, Farmacología Básica y Clínica; Ed. El Manual Moderno, 2da. ed., México 1986, p.p. 649-655.
27. Krupp Marcus A., Diagnóstico Clínico y Tratamiento; Ed. El Manual Moderno, 2da. ed., México 1986, 910-912.
28. Laboratorios de Investigación Rhone-Poulenc Rorer, Estudios sobre Secnidazol; Francia, p.p. 1-17.
29. Litter Manuel, Compendio de Farmacología; Ed. El Ateneo, 4ta. ed., Argentina 1988, p.p. 806-812.
30. Loebel Suzanne, Spratto George, Manual de Farmacología; Ed. Limusa Ira. ed, México 1986, p.p. 46-53, 168.
31. Manual de Histología, Elaborado por la Sección de Histopatología, FES-Cuautitlán, Campo 4.
32. Medicamentos Nuevos, Ed. La Prensa Médica Mexicana; México 1969.
33. Meyers Frederik H., Manual de Farmacología Clínica; Ed. El Manual Moderno, 4ta. ed., México 1980, p.p. 713-719.

34. Morris Fishbein M.D., Enciclopedia Familiar de la Medicina y la Salud; H. S. Stuttman Co. Inc. editores, vol. I, USA 1966, p.p. 75-79.
35. Naranjo Plutarco, Manual de Farmacología; Ed. Fournier, 2da. ed., México 1968, p.p. 8-11.
36. Nieto Silva Julio A., Maldonado Gomez I., Ensayo Terapéutico con Dicloroacetilquinolínol en el tratamiento de la Amebiasis Intestinal en Humanos; Hnosmil Médica, Vol. 3, No. 2, p.p. 65-69.
37. Remington, Farmacia; vol.2, Editorial Médica Panamericana, 17ava. ed., Argentina 1990, p.p. 1657, 1790-1793.
38. Rojas F.A., Ledezma M.B., Martínez C.V., Garza R.G., Treatment of chronic amebiasis in pediatric patients with a suspension of quinfamide; Clin. Ther. 647-51, 1 1983.
39. Scherer Jeanne C., Introducción a la Farmacología Clínica; Ed. Harla, 2da. ed., México 1982, p.p. 3, 210-212.
40. Soedin K y Lelo A., Dosis única de secnidazol vs. la combinación de tetraciclina / clloquine en una pauta de 5 días en el tratamiento de la amebiasis intestinal; Indonesia; Ed.Excerpta Medica, XVI Congreso Internacional de Quimioterapia, Jerusalén, Israel 1989, p.p. 46-51.
41. Soedin K., Syukran O.K., Fadillah A., Sidabutar P., Comparison between the efficacy of a single dose of secnidazole with a 5-day course of tetracycline and clloquinol in the treatment of acute intestinal amebiasis; Pharmatherapeutica, 4, 251-254, 4 1985.
42. Synek P., Necaskova A., Treatment of nonamebic infections with emetine; Vnitřní Lexar, 15, 481-488, 5, 1969.
43. Willis A.T., Una visión orientativa sobre secnidazol; Excerpta Medica Medical Communications B.V., XVI Congreso Internacional de Quimioterapia, Jerusalem, Israel; Junio, 1989. p.p. 1-2.
44. Windholz Martha, The Merck Index; Ed. Merck & Co., Inn., Ninth edition, USA 1976, p.p. 3506-3508.