



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FALLA DE ORIGEN
COMPARACION DE LOS ASPECTOS
FARMACOLOGICOS CARACTERISTICOS DE LOS
FARMACOS ANTIAMIBIANOS METRONIDAZOL Y
QUINFAMIDA, CON BASE A DATOS BIBLIOGRAFICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ELEAZAR BASULTO TREJO

DIRECTOR DE TESIS
O. F. B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1995



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

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



Departamento de
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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

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

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de tesis, titulada: Comparacion de los aspectos farmacológicos caracterfsticos de los fármacos antiinflamibianos metronidazol y quinfamida, con base a datos bibliográficos.

que presenta el pasante: Eieazar Basuito Trejo
con número de cuenta: 8232051-1 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido 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 21 de Julio de 1995

PRESIDENTE

Q.F.B. Marisela Noé Martínez

Marisela Noé

VOCAL

M. en C. Luisa Martínez Aguilar

Luisa Martínez

SECRETARIO

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

Eugenia R. Posada

1er. SUPLENTE

M.V.Z. Pablo Martínez Labat

Pablo Martínez

2do. SUPLENTE

Q.F.I. Leticia Zúñiga Ramírez

Leticia Zúñiga

Gracias a Dios por concedernos el Don de la Vida

Gracias a Dios por hacernos una familia de Amor

Gracias a Dios por una meta cumplida

Gracias a Dios de mi corazón con Fervor

...Eternamente Agradecido

Mi infinito agradecimiento a quienes hicieron posible mi humilde existencia, a los seres más nobles y comprensivos. Gracias por sus desvelos, por su amor incondicional, gracias por lo que lograron en mi ...A mis Padres:

Victor Basulto Buenrostro

Santa Trejo de Basulto

Con todo mi amor a quienes con su granito de arena, contribuyeron a mi logro.

A mis hermanos:

Beatriz, Victor, Guillermo, Cecilia, Efrén, Alejandra, Joanna, Josué.

A mi prima *Julia.*

Gracias por creer en mí.

Los Quiero.

Por haberme dado un espacio en su vida y haberme apoyado para hacer posible este logro, ya que, sin su amor y su comprensión no habría sido igual.

Con amor a mi esposa:

Arcadia Hernández Beltrán

...Mis logros contigo, pero nunca sin ti.

A mi hijo: Josué Israel Basulto Hernández

Como ejemplo y razón de ser siempre alguien en la vida.

Porque mis pasos dejan huella que solo tu podrás seguir y , cuando me alcances, deja huella para que ahora sea yo quien te siga .

A mis compañeros y amigos, quienes compartieron mis logros y fracasos.

Luis A., Leonel, Rocío, Ale, Marina, Luey, Giselda, Belia.

Los quiero y los extraño.

A mis amigos *Erika, Toño, Lilia, Magda* con quienes he compartido

momentos muy especiales.

Mi sincero cariño y estimación.

A La maestra *Maru.* - por su apoyo incondicional

A mis Maestros

A La 12va. Generación Q.F.B.

A La F.E.S.-C. U.N.A.M.

PRESIDENTE:	Q.F.B.	<i>Marisela Noe Martínez</i>
VOCAL:	M. en C.	<i>Luisa Martínez Aguilar</i>
SECRETARIO:	Q. F.B.	<i>Ma. Eugenia R. Posada Galarza</i>
PRIMER SUPLENTE:	M.V.Z.	<i>Pablo Martínez Labat</i>
SEGUNDO SUPLENTE:	Q.F.I.	<i>Leticia Zuñiga Ramírez</i>

OBJETIVOS

- I. REALIZAR LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS FÁRMACOS ANTIAMIBIANOS DE USO ACTUAL EN MÉXICO: EMETINA, HIDROXIQUINOLINAS, HALOGENADAS, METRONIDAZOL, HEMEZOL, SECNIDAZOL Y QUINFAMIDA.

- II. COMPARAR LOS ASPECTOS FARMACOLOGICOS CARACTERÍSTICOS ENTRE METRONIDAZOL Y QUINFAMIDA CON BASE A DATOS BIBLIOGRÁFICOS

INDICE

	PAGINA
OBJETIVOS	
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	3
III. HISTORIA TERAPEUTICA DE LA AMIBIASIS	6
IV. LA AMIBIASIS COMO PROBLEMA EN MEXICO	11
V. GENERALIDADES DE LA AMIBAS	13
VI. AMIBIASIS	13
6.1 Clasificación taxonómica.....	14
6.2 Localización y distribución geográfica.....	15
6.3 Morfología.....	15
6.4 Ciclo biológico.....	17
6.5 Epidemiología.....	19
6.6 Transmisión.....	20
6.7 Hábitat y condiciones de vida.....	22
6.8 Ciclo evolutivo.....	23
6.9 Mecanismos patogénicos.....	23
6.10 Cuadro clínico.....	28
6.11 Diagnóstico.....	29
6.12 Prevención y control.....	30
6.13 Pronóstico.....	31
6.14 Tratamiento.....	32
VII. QUINFAMIDA	34
7.1 Origen y química.....	34
7.2 Clasificación farmacológica.....	34
7.3 Acción farmacológica.....	36
7.4 Farmacocinética.....	37
7.5 Reacciones Adversas.....	37
7.6 Evaluación clínica.....	38
7.7 Contraindicaciones.....	42
7.8 Preparados.....	42
7.9 Vía de administración y dosis.....	42
7.10 Interacciones medicamentosas.....	44
7.11 Indicaciones terapéuticas.....	45

VIII. METRONIDAZOL	45
8.1 Origen y química.....	46
8.2 Clasificación farmacológica.....	47
8.3 Acción farmacológica.....	49
8.4 Farmacocinética.....	50
8.5 Mecanismo de acción.....	50
8.6 Reacciones Adversas.....	52
8.7 Preparados.....	52
8.8 Vía de administración y dosis.....	52
8.9 Interacciones medicamentosas.....	53
8.10 Indicaciones terapéuticas.....	53
IX. LA EMETINA	54
9.1 Descripción Farmacológica.....	54
9.2 Origen y química.....	55
9.3 Acción farmacológica.....	56
9.4 Farmacocinética.....	57
9.5 Reacciones Adversas.....	58
9.6 Contraindicaciones.....	59
9.7 Preparados.....	59
9.8 Vía de administración y dosis.....	60
9.9 Interacciones medicamentosas.....	60
9.10 Plan de administración.....	60
9.11 Indicaciones terapéuticas.....	61
X. HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS	62
10.1 Descripción Farmacológica.....	62
10.2 Origen y química.....	63
10.3 Clasificación farmacológica.....	63
10.4 Acción farmacológica.....	65
10.5 Farmacocinética.....	67
10.6 Destino y excreción.....	68
10.7 Reacciones Adversas.....	68
10.8 Preparados.....	69
10.9 Vía de administración y dosis.....	69
10.10 Interacciones medicamentosas.....	70
10.11 Plan de administración.....	70
10.11 Indicaciones terapéuticas.....	71
XI. HEMEZOL	72
11.1 Descripción Farmacológica.....	74
11.2 Origen y química.....	74

XII. SECNIDAZOL	75
12.1 Descripción Farmacológica.....	75
12.2 Origen y química.....	75
12.3 Clasificación farmacológica.....	75
2.4 Acción farmacológica.....	76
12.5 Farmacocinética.....	77
12.6 Mecanismo de acción.....	78
12.7 Reacciones Adversas.....	79
XII. OTROS AMEBICIDAS	80
13.1 Antibióticos.....	80
XIII. COMPARACION FARMACOLOGICA ENTRE METRONIDAZOL Y QUINFAMIDA	86
XIV. DISCUSION	92
XV. CONCLUSIONES	98
XVI. COMENTARIOS	99
XVII. BIBLIOGRAFIA	101

RESUMEN

Este trabajo presenta una revisión bibliográfica completa acerca de los aspectos farmacológicos de los fármacos antiambianos que en la actualidad son de uso común como son: la emetina, hidroxiquinolinas halogenadas, hemezol, secnidazol, metronidazol y quinfamida. Abordándose aspectos generales de la infección amibiana, desde una historia de los fármacos tradicionales, características morfológicas, fisiológicas y patogénicas del parásito causal del padecimiento amibiano (*Entamoeba histolytica*), así como el tratamiento para el mismo.

La importancia de esta revisión se basa en que la amibiasis es una enfermedad endémica, por lo que es preocupante para el sector salud que existan mas de 500 millones de personas amibiásicas en el mundo, considerando que México es uno de los países que encabezan la lista de frecuencia.

Por lo anterior, es necesario el desarrollo de nuevos fármacos antiambianos que curen la infección y erradiquen al parásito del organismo en un tratamiento corto, a dosis bajas y que presenten el menor número de reacciones adversas.

Con base en esto, se han comparado dos fármacos antiambianos fundamentándose en estudios clínicos. Estos son: el tradicional metronidazol y el de innovación quinfamida, de los cuales se reporta bibliográficamente que se comprobó clínicamente que este segundo fármaco es el que hasta ahora presenta las características mencionadas, lo que hace que se recomiende como de primera elección.

Uno de los inconvenientes de quinfamida es que está indicado exclusivamente para el tratamiento de la amibiasis intestinal, por lo que no se recomienda para tratar ningún tipo de amibiasis extraintestinal.

INTRODUCCIÓN

Se da el nombre de amibiasis intestinal y extraintestinal a la infección con el parásito protozoario con o sin la presencia de síntomas clínicos o patológicos.⁴

La amibiasis fue considerada por mucho tiempo como una enfermedad de tipo tropical; actualmente se sabe que existe en todo el mundo por lo menos en sus formas graves, y es más abundante en lugares donde la población es de bajo nivel económico al que acompaña constantemente bajos niveles de educación y de higiene individual y colectiva, lo cual sucede, sobre todo en los países considerados como tropicales.⁴

Aún cuando no hay datos suficientemente fidedignos para poder apreciar con exactitud la frecuencia de tal infección cosmopolita se sabe que ésta desciende en relación con los continentes en este orden: África, Asia, América y Oceanía. Así que si se toma la cifra de 13% como la prevalencia de esta enfermedad en todo el mundo, se puede afirmar que en la humanidad hay cerca de 400 millones de personas infectadas por este parásito. En México se considera que la frecuencia promedio es del 20%, lo que significa que hay cerca de 20 millones de mexicanos amibiásicos.⁴

México por ser un país subdesarrollado con alto índice de explosión demográfica, por sus características geográficas y por prevalecer un nivel socioeconómico y cultural medio y

bajo, es uno de los países con gran incidencia de enfermedades parasitarias en forma endémica principalmente la amibiasis, lo que trae como consecuencia un gran problema de salud pública, individual y en grupo en todos los estados de la República Mexicana.⁵

Los grupos humanos con nivel socioeconómico e higiénico más bajo, presentan índices de infección más altos. En la ciudad de México se encuentran cifras de esta infección de 5% en escolares de una zona residencial, y del 49% en escolares de una zona populosa. El clima y el sexo tienen una influencia secundaria en estas cifras de frecuencia.⁵

Debido a la incidencia de la amibiasis en este país, el sector salud ha tratado de buscar el mejor control de esta enfermedad administrando tratamientos adecuados para los dos tipos en que se presenta: Intestinal y Extraintestinal.⁵

Se encuentran disponibles una serie de medicamentos capaces de producir la curación de tal infección, sobre todo las agudas y con menos frecuencia las crónicas. El fracaso del tratamiento en la mayoría de los casos se debe al mal empleo de los fármacos o al error de diagnóstico.⁵

Los fármacos amebicidas son aquellos que destruyen las amibas en algún lugar del organismo en forma de quiste o trofozoito.²

El fármaco de elección en la amebiasis es el metronidazol, se administra por vía oral y actúa a nivel sistémico, con un tratamiento de tres veces al día, en un periodo de cinco a diez días.²

Recientemente se ha encontrado un nuevo producto antiamebiano quinfamida, el cual se administra por vía oral, y por no absorberse, actúa a nivel local (Luminal) con un tratamiento de únicamente tres tomas, una cada doce horas.⁹

El presente trabajo va dirigido a la revisión bibliográfica de quinfamida comparándolo con los aspectos farmacológicos del metronidazol, con base a estudios clínicos realizados en diferentes países, incluyendo a México, para llegar a un criterio y así poder evaluar a estos fármacos y seleccionar en función a los beneficios de cada uno, aquel que demuestre la efectividad como amebicida intestinal y que permita establecer el concepto de que dicho principio es efectivo, y además bien tolerado, lo cual permita recomendarlo como uno de los productos de elección en este tipo de amebiasis, tanto por su efectividad, facilidad de administración, menos reacciones adversas y contraindicaciones.

Así mismo, la terapéutica actual se respalda en otras sustancias antiamebianas que por su uso común, importancia clínica y respuesta farmacológica, son usados como fármacos de segunda elección o combinación en el tratamiento de esta patología, como son: La emetina, hidroxiquinolinas halogenadas, hemezol y secnidazol ; por lo que es conveniente considerar los aspectos farmacológicos de estos, con el fin de obtener una información completa sobre fármacos antiamebianos.

HISTORIA TERAPÉUTICA DE LA AMIBIASIS

El descubrimiento de *Entamoeba histolytica* y de la primera prueba de su papel patógeno, se debe al médico ruso Friederich Losch; quien en 1875 en Alemania hizo la primera descripción clínica de un caso de amibiasis.⁵

La amibiasis es una enfermedad de tipo parasitario que fue definida en 1969 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: "La condición del portador del parásito protozoarico con o sin manifestaciones de la infección. Clasificándola como asintomática (Sin manifestaciones de la infección) y sintomática (Amibiasis intestinal y extraintestinal).¹⁹

Las enfermedades parasitarias como es la amibiasis son tan importantes que han impulsado a resolver el problema terapéutico. Empezó a principios de este siglo administrando extractos de plantas y sustancias a los enfermos. Pero este lento procedimiento fue sustituido por el "tamizado" o ensayo sistemático de sustancias en modelos experimentales de animales parasitados. La Parasitología permitió el avance rápido y seguro en gran escala.¹⁶

En 1912 se descubrió el efecto antiambiano de la emetina, y hasta esa fecha no se conocía otro medicamento capaz de curar esta parasitosis con tal eficiencia.¹

Hasta 1950 se habían desarrollado y estaban en uso común 21 medicamentos que poseían algún efecto antiamebiano; pero con ellos difícilmente se alcanzaba un 60% de curación, tenía un margen de seguridad muy limitado, los fenómenos de intolerancia eran intensos y no pocas veces la toxicidad producía la muerte del paciente.

De hecho casi todos los medicamentos que se usaban en 1950 en la actualidad están completamente abandonados, porque su seguridad como su efectividad han sido ampliamente superados.¹⁹ (cuadro I).

CUADRO I

MEDICAMENTOS DE AMPLIO USO HASTA 1950 QUE YA NO SE EMPLEAN EN 1982	
AJO	PEPITAS DE CALABAZA
CARBARZONA	ACEITE DE QUENOPODIO
ESTIBOFEN	QUINOFON
GLUCOBIARZOL	SANTONINA
EXTRACTO DE HELECHO MACHO	HEXILRESORCINOL
HIGUERONIA	VIOLETA DE GENCIANA
MELARSOPROL	

(Foye, W; 1988)¹⁹

Entre 1950 y 1970, después del tamizado en animales parasitados, de algunos miles de sustancias y del ensayo clínico de muchos miles de nuevos fármacos, se introdujeron a la terapéutica nuevos medicamentos de los cuales 16 han quedado ya en desuso por haber sido superados por ejemplo: enterovioformo, paromomicina, teclozan, tetraciclinas etc. ¹⁹ (Cuadro II)

CUADRO II

MEDICAMENTOS EN USO ENTRE 1950 Y 1970 QUE YA NO SE EMPLEAN EN 1980	
ATEBRINA	ENTEROVIOFORMO
BEFENIO	NIFURATEL
CARBARZONA	PAROMOMICINA
CLEFAMIDA	PIPERAZINA
DICLOROFEN	PONTALIN
DILOXAMIDA	TECLOZAN
DITIAZANINA	TETRACICLINA
ENTOBEX	TOSCANATO

(Foye, W. 1988) ¹⁹

En la actualidad se cuenta con más de 20 medicamentos para el tratamiento de las parasitosis intestinales, todas son curables en menos de 10 días de tratamiento en más del 90% de los casos. Estos fármacos generan menos efectos tóxicos y reacciones secundarias menores a los anteriormente empleados.¹⁹ (cuadro III)

CUADRO III

MEDICAMENTOS UTILIZADOS ACTUALMENTE QUE PRODUCEN MAS DEL 90 % DE CURACION	
MEBENDAZOL	TINIDAZOL
PIRANTEL	FENBENDAZOL
TETRAMIZOL	ETOFAMIDA
LEVAMIZOL	PIPERAZINA
ALBENDAZOL	METRONIDAZOL
TINIDAZOL	CLOROQUINA
NIMORAZOL	EMETINA
PRAZICUANTEL	SULFAMETOPIRAZINA
AMODIAQUINA	

(Foye: W. 1988)¹⁹

Cabe mencionar que durante más de 60 años sólo tres antiparasitarios se han mantenido en uso, emetina, diyodohidroxiquinoleina y la quinina.¹⁹

La excelencia de los antiamebianos nuevos ha llevado a su empleo con éxito en programas de quimioterapia en masa para fines de control. Existen algunos antiamebianos insustituibles por su mayor efectividad.

Actualmente la amebiasis es diagnosticable, curable, evitable y controlable. A pesar de ello, en México se presentan casos de infecciones agudas frecuentes y también causan enfermedades crónicas; tienen un costo social elevado y desafortunadamente producen la muerte en un porcentaje considerable de la población tanto en infantes como en personas en etapa productiva de la vida.¹⁹

En condiciones naturales la amebiasis no produce inmunidad protectora; la reinfección es fácil y frecuente; la superinfección (incremento de la población del parásito causal en el hospedero) es común en las zonas endémicas; la frecuencia de la infección generalmente no disminuye al aumentar la edad en el hombre a pesar de haberse presentado infecciones previas. En la actualidad no existen vacunas para esta parasitosis aunque ya se está trabajando al respecto aquí en México.²¹ Contrariamente la quimioterapia tiene en la parasitología su más espléndida aplicación.

Con base a lo anterior, los objetivos de la quimioterapia antiamebiana son:

- 1) Lograr de inmediato la desaparición de los síntomas.
- 2) Obtener la desaparición del parásito en el hospedero.
- 3) Brindar protección profiláctica.
- 4) Servir como instrumento de control.

LA AMIBIASIS COMO PROBLEMA EN MÉXICO

Entamoeba histolytica es un parásito del cual la mayoría de los autores consideran que alrededor del 20% de la población mundial es portadora de este.²⁰

Se sabe que la frecuencia de la amibiasis desciende en relación con los continentes en este orden: África, Asia, América, Europa y Oceanía. La prevalencia de esta parasitosis cosmopolita puede ser tan alta como del 50% en algunos lugares en China, y tan baja como el 1.5% en Inglaterra. En América la prevalencia se ha registrado más alta en Panamá y más baja en Canadá (34-51% y 1-3 % respectivamente).³

Considerando la cifra del 13% como la prevalencia de la amibiasis en todo el mundo, se puede afirmar que en la humanidad hay más de 500 millones de personas infectadas con este parásito.⁴

Se estima que otros 36 millones más de personas desarrollan una forma invasiva de la enfermedad intestinal o extraintestinal (7.5 de los portadores de un quiste).⁴

El número de muertes anuales que pueden ser atribuidas a la amibiasis es de cuarenta mil, lo cual da una tasa de mortalidad de aproximadamente del 0.1% que hace que esta patología sea la tercera causa más común de muerte debida a parasitosis después de la

malaria y la esquistosomiasis. Tomando como promedio la frecuencia en México la cifra de 27 % , significa que hay cerca de 25 millones de Mexicanos amibiásicos.²⁰

México es una de las zonas geográficas más cruelmente azotadas por la amibiasis, y el estudio de esta enfermedad ha sido preocupación continua del sector salud, al grado de considerarla como la enfermedad parasitaria más importante y que incluso representa uno de los principales problemas de salud pública del país, y ocupa el décimo lugar como causa de fallecimientos dentro de la población.¹⁶

Esta enfermedad afecta al mexicano especialmente durante la etapa productiva de la vida, entre los veinte y cincuenta años. Aún cuando es muy difícil de determinar la frecuencia real de la amibiasis en nuestro país, los siguientes datos dan idea de su importancia: a) En algunas poblaciones, hasta el 86% de los individuos examinados tienen *Entamoeba histolytica* en las heces fecales; b) En un estudio de diversas regiones del país, se encontraron anticuerpos contra el parásito en cerca del 6% de aproximadamente 20 mil individuos, lo que indica que en algún momento de su vida tuvieron amibiasis invasora y c) según un gran número de necropsias, la amibiasis representa la cuarta causa de la muerte en la población atendida en la Secretaría de Salud.¹²

GENERALIDADES DE LAS AMIBAS

AMIBIASIS

Entamoeba histolytica. (Schaudin, 1903)

SINONIMIA: *Amoeba coli* Losch, 1875; *Amoeba disenteriae* Councilman y Lafleur. 1891; *Entamoeba histolytica* (Schaudinn 1903) Hickson, 1909; *Entamoeba tetragena* Hartman, 1908; *Entamoeba dispar* Brumpt, 1925; La amiba de la disentería.^{4,5}

Como se sabe, los nombres genéricos y de especie casi siempre son descriptivos. En este caso del Griego:

Edoentos ---- **Adentro**

Amebein ---- **Cambiar, Transformar**

histolytica ---- **Destructora de tejidos:**

histo ----- **Tejido**

lisis ----- **Disolución, rompimiento** ⁷

Esta amiba es en función de la morbilidad y mortalidad la más importante de las especies que parasitan al hombre, produciendo las condiciones conocidas como AMIBIASIS, termino introducido en 1904 por Musgrave y Cleig (Dobell; 1921 Bloomfield 1957) que varia

desde la infección asintomática del colon hasta la disenteria amibiana aguda, pudiendo también producir invasión metastática del hígado, pulmón, cerebro, piel y otros órganos (O.M.S.- 1969).⁷

CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

Las amibas parásitas del hombre se agrupan en el subreino Protozoa, phylum Mastigophora, subphylum Sarcodina, familia Endamoebidae que a su vez se divide en los géneros *Entamoeba*, *Iodamoeba*, *Endolimax*. Siendo de interés para el hombre los protozoarios que pertenecen al primer genero. En el grupo *Entamoeba*, las amibas se clasifican con base al número de núcleos en el quiste maduro.⁴

Las del genero *Entamoeba* poseen un núcleo con la cromatina perceptible con gránulos adheridos a la membrana nuclear; el endosoma es pequeño y esferoidal, central excéntrico.⁴ El genero *Endolimax* se caracteriza porque el núcleo tiene un endosoma muy voluminoso, de contorno irregular y sin cromatina perceptible.

El núcleo característico del genero *Iodamoeba* lleva endosoma esferoidal, voluminoso, rodeado total o parcialmente por pequeñas vesículas no tingibles.

Seis especies pertenecientes a los géneros citados parasitan frecuentemente al hombre; donde *Entamoeba* y la especie *histolytica* es el agente causal de la amibiasis, las demás especies carecen de patogenicidad para el organismo humano.⁵ (fig. 1)

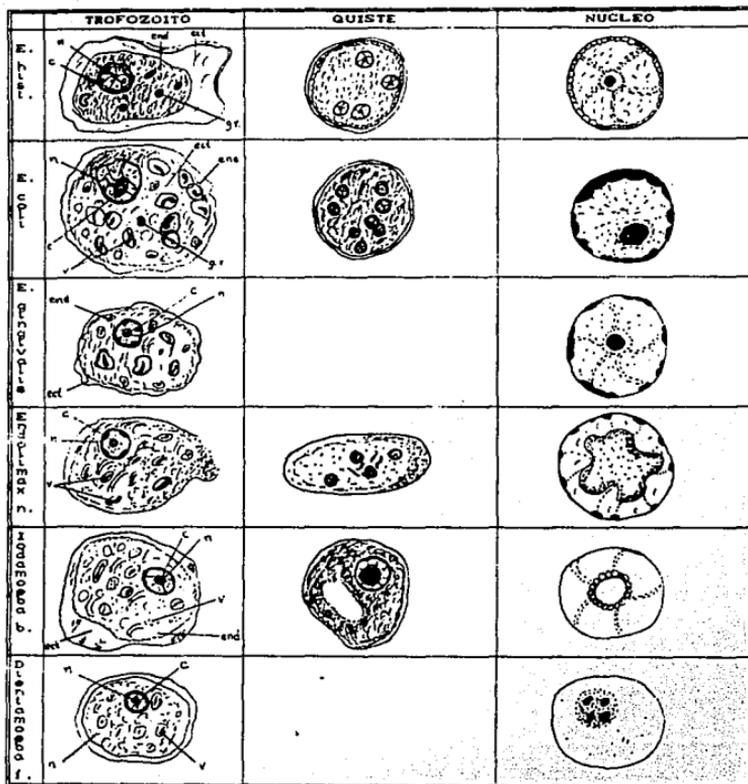
LOCALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La amibiasis se localiza en forma cosmopolita, es decir en todo el mundo, y se distribuye con relación a los continentes en este orden: África, Asia, América Europa y Oceanía. La prevalencia de esta parasitosis puede ser tan alta como del 50% en algunos lugares en China, y tan baja como el 1.5% en Inglaterra. En América la prevalencia se ha registrado más alta en Panamá y más baja en Canadá (34-51% y 1 - 3% respectivamente). (fig. 2)

MORFOLOGIA

Las amibas que parasitan al hombre son todas de talla microscópica, la más voluminosas solo tienen 60 micrometros en su mayor dimensión, su forma es cambiante, carácter al que alude el nombre de amiba; su cuerpo está limitado por una membrana sutil, su citoplasma se diferencia en ectoplasma hialino y en endoplasma granuloso. En el

FIGURA 1

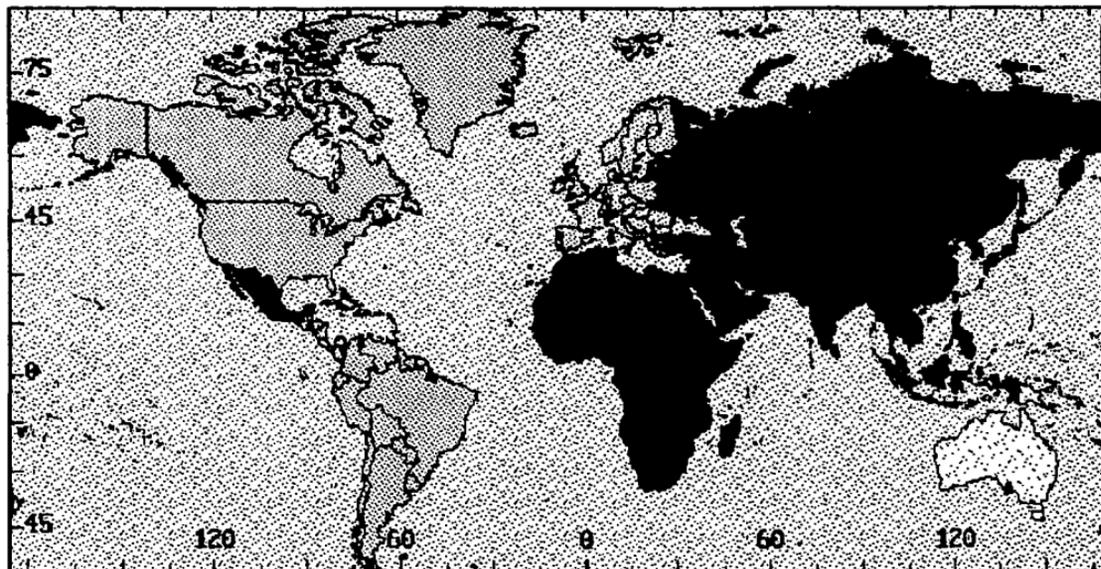


Morfología comparada de las amibas del hombre y presentación esquemática de sus núcleos. Trofozoitos y quistes de *Entamoeba histolytica*, *E. coli*, *E. gingivalis*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba butschlii* y *Dientamoeba fragilis*.³¹

(Tomada de Brown 1985)

FIGURA 2

FRECUENCIA DE AMIBIASIS EN RELACION A LOS CONTINENTES



ESQUEMA QUE ILUSTR A LA FRECUENCIA DE AMIBIASIS EN EL MUNDO
CON RELACION A LOS CONTINENTES, DONDE LA PREVALENCIA LA ENCABEZA
A FRICA, SEGUIDA DE ASIA, AMERICA, EUROPA Y OCEANIA

(Tomada de Brown 1985)

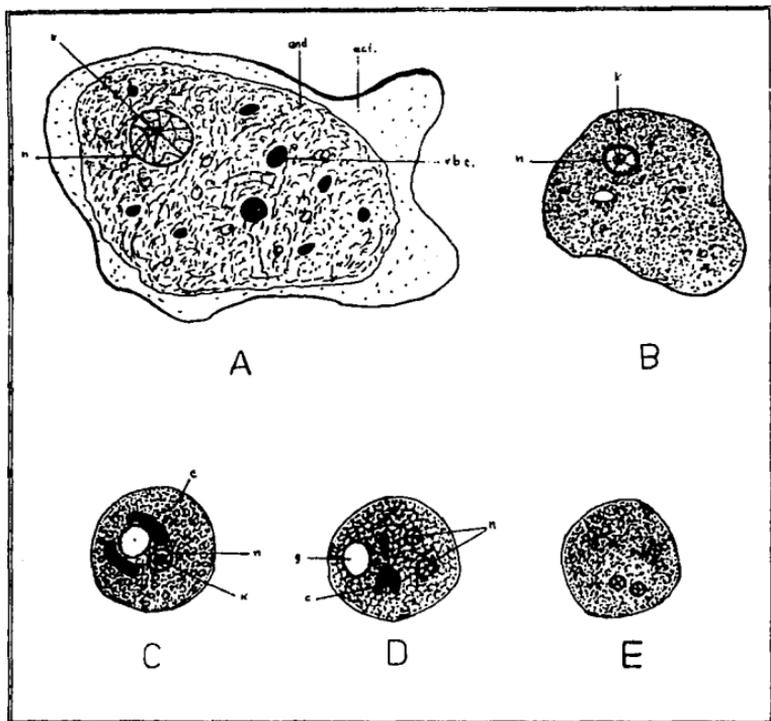
endoplasma puede haber vacuolas, materiales de reserva, cromátidos etc.. El núcleo es esférico y vesiculoso y contiene granos de cromatina, una membrana nuclear, hilos de cromatina, y un endosoma de tamaño, forma y estructura variable.

Estos parásitos pueden presentarse en diversas formas correspondientes a varias fases de su evolución como **trofozoito** o forma vegetativa, en donde tiene su máxima actividad para motilidad y alimentación, forma **prequistica** paso previo a la de **quiste**. Cuando el trofozoito ha alcanzado su desarrollo se multiplica por fisión binaria y da origen a dos nuevos individuos.⁴

Los quistes pueden resistir los efectos de varios factores que el trofozoito no podría soportar sin sufrir daño como son: baja de temperatura, exposición al aire, contacto con varias sustancias químicas y son por ello la forma de diseminación de la infección amibiana.⁴

La pared gruesa de los quistes puede resistir el efecto de los jugos gástricos hasta cierto punto, cuando llegan al colon la membrana se ha desintegrado y deja libre a cuatro amibas pequeñas. A estas formas se les ha denominado **posquisticas** o **metaquisticas** que al crecer y madurar se convierten en trofozoitos maduros que vuelven a iniciar el ciclo descrito.^{4,7} (fig. 3)

FIGURA 3



(Tomada de Martinez P. 1987)

Representación esquemática de *Entamoeba histolytica*.

- A. Trofozoitos que contienen globulos rojos semidigeridos.
 - B. Amiba prequistica sin inclusiones citoplasmicas.
 - C. Quiste mononucleado joven.
 - D. Quiste binucleado.
 - E. Quiste maduro tetranucleado.
- cr. Cuerpos cromatoides; etc. Ectoplasma; end. Endoplasma; g. Vacuola de glucógeno; c. Cariosoma; n Núcleos; gr. Globulos rojos.

CICLO BIOLÓGICO

Entamoeba histolytica pasa por las siguientes fases en su ciclo vital: trofozoito, prequiste, quiste, metaquiste y trofozoito metaquistico.¹ (fig. 4)

Trofozoito. Los trofozoitos vivos tienen dimensiones variables que fluctúan entre 10 - 60 micrometros de diámetro según el grado de actividad. La locomoción del trofozoito activo es bastante notable, el cual puede ser continuo o intermitente.¹

El protoplasma de esta amiba es diferenciado en ectoplasma externo y claro y un endoplasma central finamente granulado en el que aveces se observan vacuolas digestivas.

El núcleo es esférico y su diámetro es aveces la quinta parte de la amiba completa, y contiene un cariosoma central. La amiba de esta especie no posee mitocondrias ni aparato de Golgi y el reticulo endoplásmico está poco desarrollado, el citoplasma contiene lisosomas de superficie, particulas de glucógeno, cuerpos cilíndricos y aveces ribosomas cristaliformes.¹

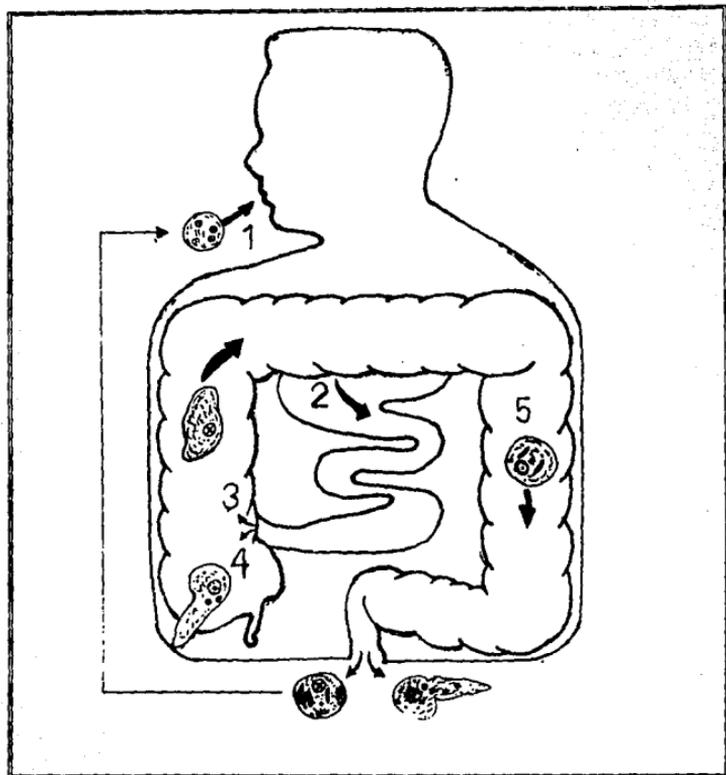
Enquistamiento. En condiciones naturales no se produce enquistamiento en los tejidos. En la luz del colon, en condiciones aún no conocidas el trofozoito amibiano elimina alimentos no digeridos y se condensa en una masa esférica que constituye el prequiste. Los quistes de *Entamoeba histolytica* suelen ser esféricos u ovoides, y maduran por dos divisiones mitoticas consecutivas del núcleo, que da lugar a cuatro núcleos uno de los cuales es replica en miniatura del núcleo original al iniciarse el enquistamiento.^{1,4}

Los trofozoitos no se enquistan en las heces una vez evacuadas. En las materias fecales semiformadas se encuentran prequistes uninucleados y hasta cuatro núcleos, mientras que en las de forma normal se encuentran de cuatro núcleos. Los quistes con uno, dos o cuatro núcleos son infecciosos y constituyen la forma infectante para el siguiente hospedador.¹

Desenquistamiento. Una vez que el quiste llega a la boca y es deglutido, pasa por el estomago y penetra al intestino delgado, cuando el medio se encuentra neutro o ligeramente básico adquiere una gran actividad que combinado con el efecto del jugo gástrico debilita la pared y permite que la amiba multinucleada (Metaquiste) emerja del quiste casi de forma inmediata, el citoplasma se divide en tantas partes como núcleos tiene, de tal forma que cada núcleo pasa a ser un trofozoito metaquístico así, del proceso de desenquistamiento deriva el número de amibas igual al número de núcleos del quiste.^{1,4}

Colonización. Los trofozoitos metaquísticos de este parásito no colonizan el intestino delgado, sino son transportados con el contenido fecal hasta el ciego, donde pueden llegar a establecerse si el número de ellos es suficiente para que entren en contacto con la mucosa o se depositen en las criptas glandulares. Una vez alimentadas crecen y se transforman en trofozoitos normales y se completa el ciclo de desarrollo.^{1,7} (fig. 5)

FIGURA 5



Esquema simplificado del ciclo de vida de *Entamoeba histolytica* dentro del organismo humano.
(Tomada de Martínez P. 1987)

Esta amiba resiste mal a los cambios de ambiente; fuera del cuerpo humano se altera pronto su estructura, se inmoviliza, degenera y muere.⁴

Epidemiología. Como se ha mencionado anteriormente, las infecciones por *Entamoeba histolytica* son cosmopolitas siendo más frecuente en las zonas tropicales y en poblaciones donde predominan características socioeconómicas y culturales medias y bajas como es el caso de México. La prevalencia de la infección varía mucho y los datos obtenidos dependen del método empleado para el diagnóstico y el número de exámenes realizados.¹

El conocimiento de los ciclos biológicos es el elemento básico para la comprensión de la epidemiología. En todos los casos la fuente de infección es la materia fecal del portador, siendo éste el hombre, ya que únicamente el hombre se ha encontrado infectado, por lo tanto es la única fuente de infección de *Entamoeba histolytica*.

Se ha encontrado a este parásito causando infección natural en el perro y en otros mamíferos, por lo que debe suponerse que existen varios portadores; sin embargo por diversas razones se estima con gran diferencia que **el hombre es la principal fuente de infección para el hombre.**⁵

Una observación interesante con respecto a la historia natural de esta enfermedad es que tiende hacia la curación espontánea.^{1,5}

Transmisión. Los grupos humanos con nivel socioeconómico e higiénico más bajo presentan índices de infección más altos ; la historia de esta enfermedad en México ha llevado a la conclusión de que los mecanismos de transmisión más importantes son:

- Defecación al aire libre
- Uso de letrinas inadecuadas
- Drenajes defectuosos
- Riego con aguas negras
- Deficiencia en la higiene personal
- Transmisores mecánicos y fomites.^{5,21}

El fecalismo en México se ha practicado por siempre y se le ha llamado así a la diseminación de la materia fecal humana y la transmisión de las formas infectantes frescas hasta los nuevo hospedadores. Y al igual que en otros países es practicado por casi todas las personas que viven en zonas rurales y muchas de las que viven en ciudades.⁵

Los drenajes defectuosos tienen un papel secundario en la diseminación, sin embargo se han registrado epidemias debidas a contaminación de la red de agua potable por los drenajes defectuosos.⁵

En el riego con aguas negras, señala que es más peligrosa la falta de higiene personal y la manipulación de estas aguas, que la ingestión de verduras regadas con esta agua.⁵

La higiene personal deficiente es sin duda el mecanismo más eficiente en la

diseminación de las formas infectantes que salen con la materia fecal humana. La escasez de agua entubada en domicilios y de retretes (inodoros) sanitarios, propicia que las personas no se laven las manos después de la defecación, y este es un hábito que se sigue practicando aún con los servicios necesarios.

La transferencia de formas infectantes diseminadas con la habito que se sigue practicando aún con los servicios necesarios.materia fecal hasta el nuevo hospedador, puede ser realizada mediante: a)transmisores mecánicos es decir, animales que en forma activa participan en el transporte pero en las cuales el parásito no se reproduce y éstas pueden ser: manipuladores de alimentos, la persona sucia, las ratas, moscas y cucarachas. b) fomites o sea agentes inanimados que mecánicamente participan en dicha transferencia como son: alimentos y bebidas, diversos objetos.⁵

En las grandes ciudades como es el caso de nuestro país, el aire puede impulsar partículas de polvo y formas infectantes desde terrenos baldíos (donde se practica la defecación al aire libre) a las casas vecinas, propiciando la contaminación de agua y alimentos.^{1,3}

HÁBITAT Y CONDICIONES DE VIDA

En medio húmedo, los quistes de *Entamoeba histolytica* pueden permanecer viables al menos ocho días (Beaver y Deschamps 1949a) en otras situaciones de frío y humedad durante más de doce días; en el agua a cuatro C durante aproximadamente tres meses según

el grado de contaminación bacteriana. El punto térmico letal de los quistes es de 50° C, pero los trofozoitos conservados en Nitrógeno líquido se mantienen viables durante al menos siete años.¹

Entamoeba histolytica es un parásito obligatorio del hombre, habita en el colon, en su luz y en el espesor de sus paredes; es más abundante en el ciego, en la porción inicial del colon ascendente y en el recto, se puede encontrar en las demás porciones del intestino grueso, en la terminal del ileon y en el apéndice. También puede vivir y multiplicarse en los tejidos del hígado, pulmones, cerebro, otras vísceras y piel.^{1,4} (fig. 6)

FIGURA 6

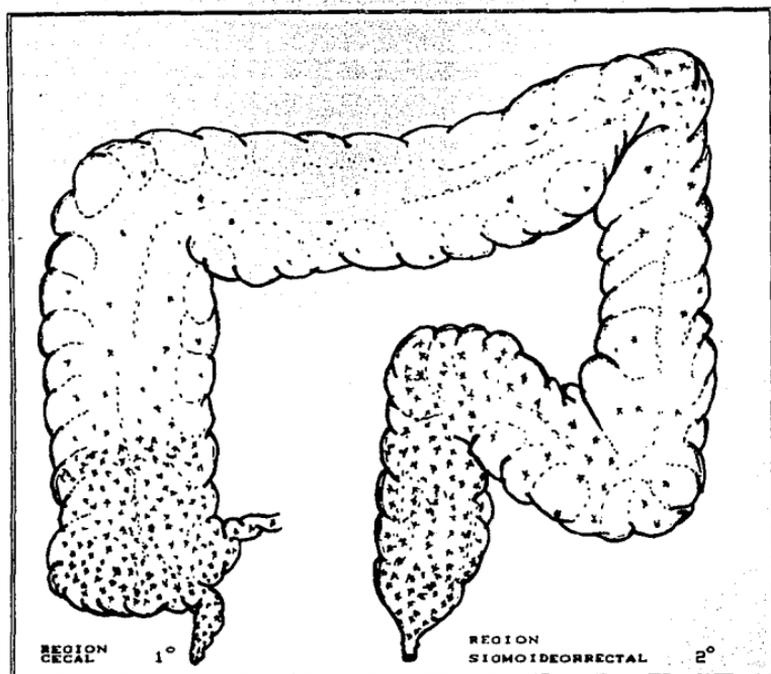


Diagrama que ilustra las zonas relativas de las lesiones ambientales en el intestino grueso. La que muestra mayor daño es la zona cecal, y le sigue en segundo lugar la región sigmoidorrectal.

(Tomada de Biagi F. 1974.)

CICLO EVOLUTIVO

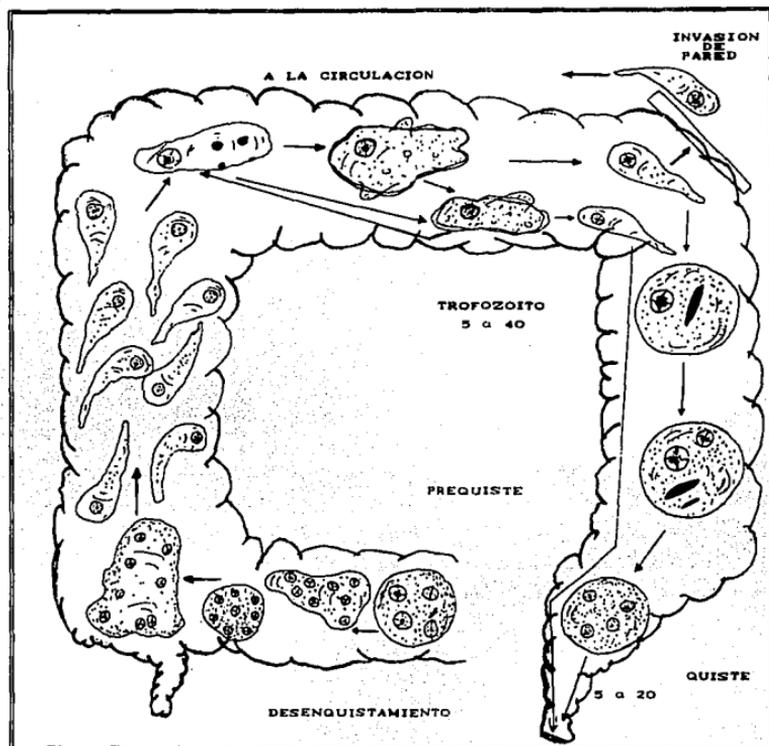
Cuando los quistes de esta especie, expulsados con las heces de una persona infectada han sido ingeridos, pasan al estomago sin sufrir alteraciones perceptibles; bajo la

acción de los jugos intestinales su membrana va siendo digerida y cuando llegan a la porción terminal del ileon, esta se rompe y por la efracción resultante sale una amiba cuadrinucleada que por la división de su citoplasma da origen a cuatro pequeñas amibas uninucleadas, cada una de las cuales se divide a su vez en dos, con lo cual cada quiste origina ocho amibas en la fase metaquistica, las que pasan al colon, se fijan sobre la mucosa cólica, penetran en el espesor de esta y allí se alimentan, se desarrollan y multiplican.⁴ (fig 7)

MECANISMOS PATOGENICOS

La infección con *Entamoeba histolytica* de cepas virulentas produce en el individuo humano receptivo un conjunto de lesiones y trastornos varios que se hacen patentes como enfermedad. En México la amibiasis invasora es un problema de salud de considerables proporciones por la frecuencia de su aparición y por la severidad de sus manifestaciones clínicas. Esta enfermedad se presenta más comúnmente en forma de colitis amibiana o amibiasis intestinal, la cual puede ser aguda, subaguda o crónica. La infestación amibiana del

FIGURA 7



Ciclo biológico de *Entamoeba histolytica* dentro del colon, presentando todas sus fases desde maduración hasta enquistamiento.¹ (Tomada de Alvarez G. 1987)

Hígado y de otros órganos suscita en ellos procesos patológicos que a menudo conducen a la formación de focos necróticos o de abscesos; la invasión de la piel con esta especie, es causa de ulceración con caracteres peculiares.⁶

La infección por amibas no significa específicamente enfermedad obligada, ya que también son necesarios factores dependientes de la virulencia y cantidad de inoculo y de las condiciones del hospedero, ambientales e higiénicas. En otras palabras, los caminos que sigue el parásito en el hospedero están determinados por los mecanismos de patogenicidad o de adaptación y dependen de sus propias características estructurales y funcionales y de sus propiedades de agresión. La acción nociva de la amiba, determinada por su facultad de producir enfermedades con puerta de entrada intestinal y por el grado de virulencia de las mismas se basa en las siguientes propiedades fundamentales:

- 1) Activa capacidad de multiplicación y reproducción.
- 2) Producción de enzimas proteolíticas, específicamente tripsina, fosfatasa alcalina, amilasa, maltasa, glutaminasa, estearasa, daiforasa e histamina, es decir son agresivas no tóxicas que facilitan la difusión y la producción de celulitis parenquimatosa infectante. Además se ha demostrado que las cepas virulentas se aglutinan en presencia de lecitinas como resultado de la presencia de glucosa y manosa; además, poseen gran eritrofagocitosis, adhesividad a las células epiteliales y efecto citopático (Martínez Palomo).²¹

- 3) Alteraciones circulatorias secundarias. La destrucción de las paredes vasculares por lisis enzimática y la oclusión de pequeños vasos por acumulos parasitarios llevan con facilidad a la producción de fenómenos trombóticos; así aumenta la necrosis y se facilitan las hemorragias parenquimatosas.
- 4) Mecanismos exfoliadores, mediante los cuales el parásito vive a expensas del material nutritivo del hospedero.
- 5) Interacción con grupos de bacterias cuyas endo y exotoxinas aumentan los cuadros destructivos, potencian probablemente la acción del protozoo e inhiben las defensas del hospedero. Es posible también que por acción de las bacterias o de la misma amiba existe una disminución de la fagocitosis y de la movilidad normal de las células inflamatorias. De cualquier forma la asociación bacteriana parece tener importancia a nivel del colon o piel, pero es menor o no existente en las lesiones amebianas hepáticas o más distantes.
- 6) La presencia de un ectoplasma liso y resbaloso, además de tener actividad enzimática, preserva al organismo amebiano de los cambios de tonicidad del medio, le ayuda a resistir la digestión y se rodea de sustancias no tóxicas que le permiten adaptarse al hospedero.

Hay factores genéticos, dietéticos, fisiológicos y otros no bien determinados que dependen del hospedero y que explican posiblemente como enfermos que aparentemente están recibiendo el mismo inoculo de la misma cepa amibiana y por una vía similar, reaccionan de manera diferente.²²

Los trofozoitos activos de *Entamoeba histolytica* por su capacidad fagocítica o citolítica son capaces de penetrar a través de la mucosa intestinal que es el camino destructor del trofozoito, aunque parece ser que la *muscularis mucosae* ofrece cierta resistencia por la progresión de la infección pero cuando esta es destruida por las úlceras iniciales lleva consigo la extensión de esta parasitosis. Es probable que se introduzcan por las glándulas de Lieberkthuv o bien, por destrucción directa del epitelio y de la lámina propia subyacente; son ayudados también por las enzimas proteolíticas que producen y que les permite atravesar la mucosa hacia la submucosa, apareciendo entonces la necrosis y la respuesta inflamatoria.²²

El curso de estos parásitos continúa penetrando a la luz de los vasos sanguíneos intestinales y de ahí a las venas mesentéricas y de éstas a la porta y al hígado que en condiciones normales actuarán en este órgano igual que en el intestino produciendo una amibiasis extraintestinal.^{4,6}

La trayectoria de una amibiasis intestinal a una extraintestinal es complicada por la amiba. La sobrevivencia de este parásito puede deberse a dos factores: 1) La habilidad de la amiba para impedir la acción selectivamente destructora de este protozoo por parte de los elementos del sistema inmune, y 2) La ausencia de una respuesta inmune efectiva para el rechazo de la amiba. Por medio del fenómeno conocido como Redistribución superficial de membrana (capping o encasquetamiento) que ocurre en la amiba, la célula se libera de anticuerpos, los cuales de otra manera destruirán a este parásito mediante la actuación de complemento cuando interaccionan con la superficie. Así, es posible que a través de este mecanismo de segregación y desprendimiento del anticuerpo un cierto porcentaje de trofozoitos escape de la destrucción inmune.²¹

Si el número de parásitos es suficiente y no hay resistencia; la interacción de las amibas conducirá a la formación de lo que se conoce como "absceso amibiano hepático" que más que esto es un foco necrótico y que suele asentar al lóbulo derecho del hígado.^{4,6}

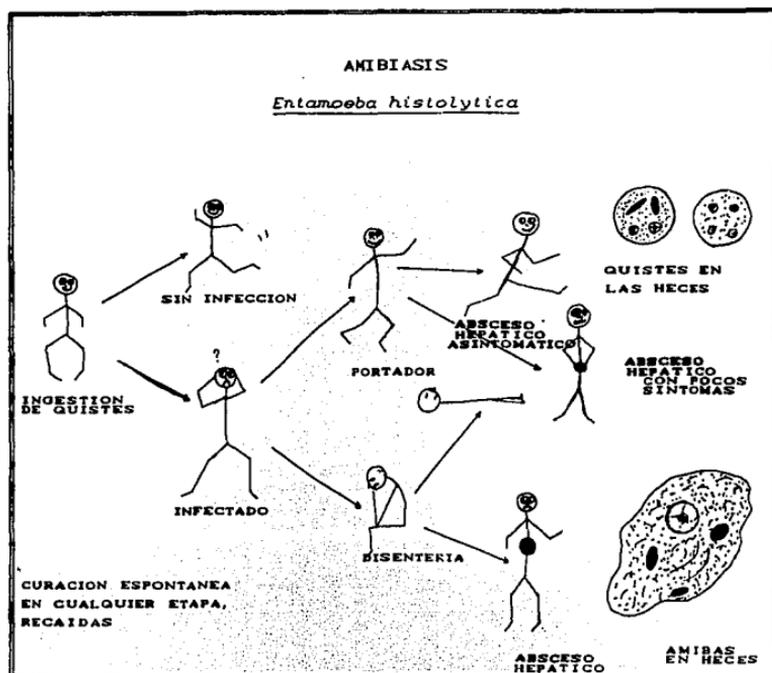
Este proceso se propaga por regla general al diafragma, a la porción pleural correspondiente y al pulmón o bien, la necrosis llega a piel la que es destruida en un punto y por allí se evacua el contenido del absceso amibiano.^{1,6}

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la amibiasis varía esencialmente con las lesiones causadas por el parásito y sus factores coadyuvantes. El más típico es el que se manifiesta como : "Disentería amibiana", "amibiasis intestinal aguda" o "Colitis amibiana aguda".⁶ Se presenta con disentería intensa con evacuaciones pequeñas y numerosas en las cuales se encuentran sangre, moco y filamentos de mucosa necrosada; se encuentran dolor abdominal, hipersensibilidad y fiebre de 38 a 39 °C. Es posible encontrar deshidratación, toxemia y postración intensas. (fig. 9) No es rara la leucocitosis de 7000 a 20000, que puede corresponder a infección bacteriana añadida. Las heces contienen trofozoitos de *Entamoeba histolytica*.³¹ En el curso de la amibiasis intestinal aguda se puede presentar la crónica o complicarse a una amibiasis hepática (Extraintestinal) , donde la primera se caracteriza por ataques recurrentes de disentería ; en los intervalos hay trastornos intestinales leves o moderados y estreñimiento. El abdomen es hipersensible. La frecuencia de esta complicación es muy grande y llega hasta 55% de los casos de la amibiasis intestinal. (Costero C.)^{22,31}

El cuadro clínico del absceso amibiano hepático es muy variable, se inicia con síntomas vagos y sus manifestaciones locales y generales francas aparecen sólo cuando el absceso ha adquirido ciertas proporciones.⁵

FIGURA 9



(Tomada de Biagi F. 1983)

Evolución de la infección por amebiasis
en el ser humano.

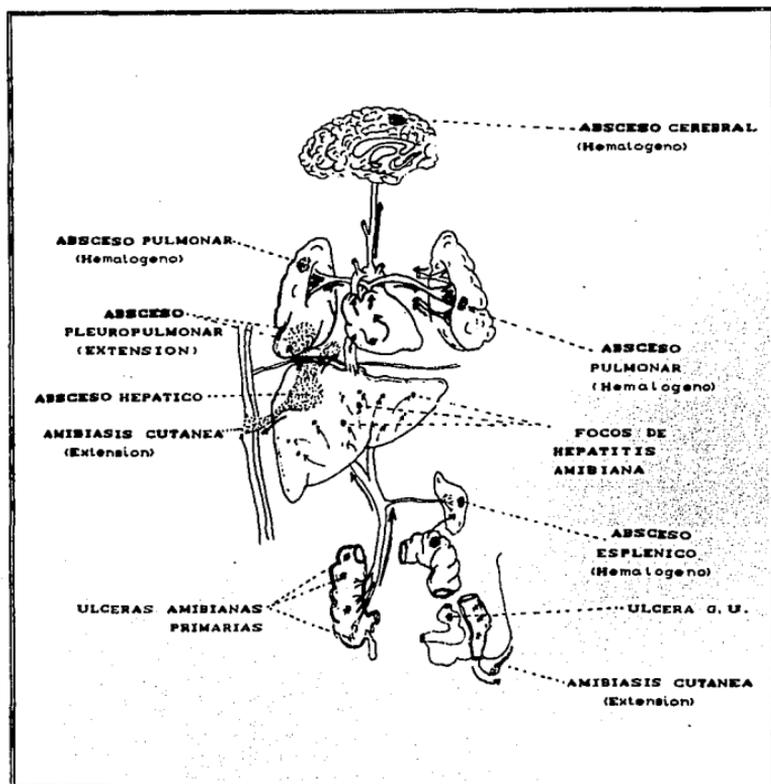
Los síntomas de los abscesos en otros órganos dependen esencialmente del lugar donde se origina el proceso; el que da caracteres más aparentes es el cerebral. Los abscesos esplénicos, renales, ováricos y otros han sido siempre hallazgos de necropsia.⁶ (fig. 8)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la amibiasis puede ser fácil como sucede en los casos que presentan claramente los síntomas propios de la disenteria amibiana, pero aún en estos es necesario recurrir al examen de heces por preparación en fresco (frotis directo) y al parasitoscópico en busca del agente causal. En algunos casos está indicado recurrir al cultivo, el que puede revelar la presencia de amibas, en caso de que el parasitoscópico sea poco confiable.^{1,4,31}

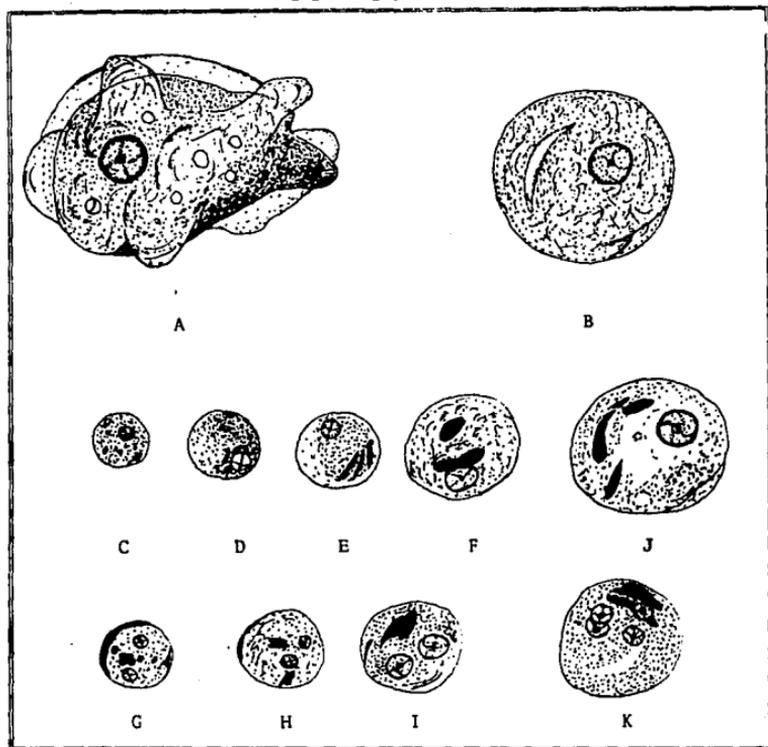
La fijación de complemento hecha con un antígeno elaborado con extracto de cultivo de amibas es fiel y puede ayudar al diagnóstico cuando otros exámenes han fracasado. También posterior a estos métodos, existe la exploración radiológica para localizar anatómicamente las lesiones, y el hemograma de las relaciones sistémicas para manifestar la amibiasis. Puede hacerse uso igualmente de otros métodos como son: Sigmoidoscopia, Imágenes radiográficas, gammagrafía hepática, ecografía (Sukov, Cols 1980); Tomografía computarizada (Sepúlveda, 1982); Insuflación intraperitoneal con CO₂ (Hellman y Cols. 1965); Cuadro hemático y química sanguínea.^{1,31} (fig. 10)

FIGURA 8



Vías de origen y localización de los diferentes tipos de amebiasis extraintestinales.⁵ (Tomada de Beaver 1986)

FIGURA 10



Esquema de evolución general para los parásitos:

Entamoeba histolytica y *Entamoeba hartmanni*. A. Trofozoito de *E. hist.*. B. Prequiste de *E. hist.*. C, D, E y K) Quistes de 1, 2 y 4 núcleos con diversos tipos de cromatoidales. G, H, I y H) *E. hartmanni* denominada por algunos autores *E. histolytica* de «raza pequeña».

(Tomada de Biagi F. 1974)

PREVENCIÓN Y CONTROL

Puesto que el hombre es la principal fuente de infección, todos los mecanismos de prevención y control van dirigidos y aplicados a este. se deben considerar todos los mecanismos por los cuales esta enfermedad amibiana es transmitida, dentro de los cuales se consideran a continuación los más importantes:

- A. Falta de servicios públicos
- B. Bajo nivel socioeconómico
- C. Deficiente nivel cultural

A consecuencia de estas características se deducen:

- Defecación al aire libre
- Uso de letrinas inadecuadas
- Drenajes defectuosos
- Riego con aguas negras
- Deficiencia en la higiene personal
- Transmisores mecánicos y fomites.
- Otros.⁴

Para poder prevenir y controlar las infecciones parasitarias, nuestro país debe salir del subdesarrollo para poseer el nivel social económico y cultural adecuado y poder implementar programas efectivos que disminuyan dichos mecanismos de transmisión y aseguren y respalden la salud social.

PRONOSTICO

El pronostico de la amibiasis varía mucho con las circunstancias de cada caso. Hay infección asintomática y puede persistir por años sin menoscabo de salud; en otros como disentería grave, abscesos hepáticos, pulmonares y cerebrales la amibiasis puede ser mortal. Entre estos extremos caben muchas situaciones intermedias.⁴ Las muertes se deben en la mayoría de los casos a la falta de un diagnóstico precoz y exacto de la infección. En al menos el 90% de los casos de amibiasis, los fármacos específicos y coadyuvantes logran la curación siempre que la infección se diagnostique con exactitud y la terapéutica se instaure precozmente.¹

TRATAMIENTO

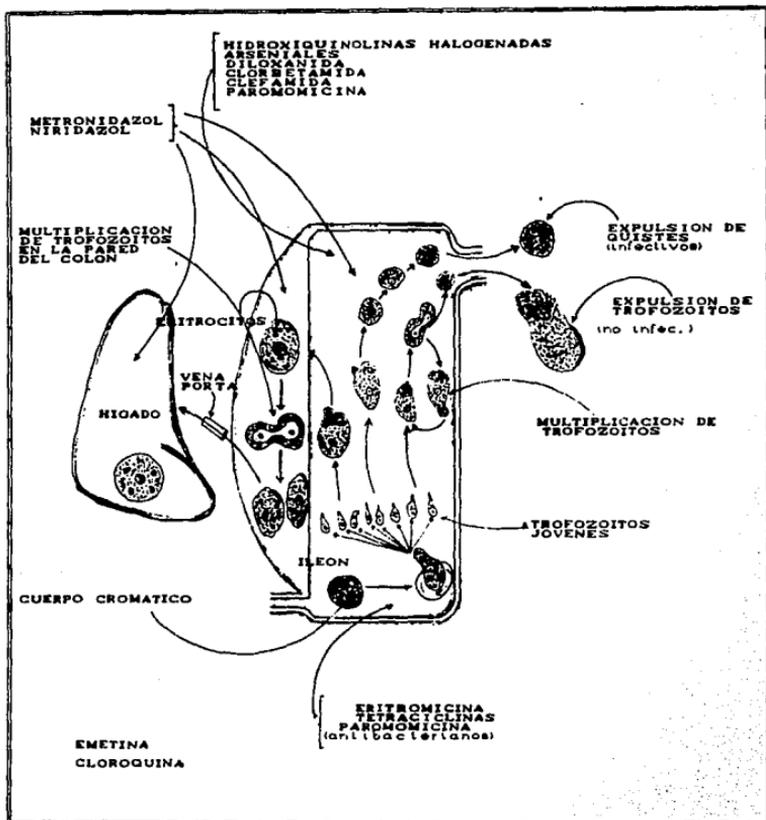
Actualmente el sector salud dispone de muy variados amebicidas pero como ninguno es una panacea en el tratamiento, tiene que basarse en lo avanzado de la enfermedad, estado del paciente, práctica local, experiencia del médico y estadísticas. Estos medicamentos son capaces de producir la curación de la mayor parte de las formas de la amibiasis.^{1,15,18}

La finalidad del tratamiento es destruir al parásito *Entamoeba histolytica* en su forma de trofozoito y de quiste, que a las sustancias que exterminan dichos microorganismos reciben el nombre de fármacos amebicidas.

La elección de fármacos depende del cuadro clínico y del sitio en el cual se desea que actúe el medicamento. (fig. 11) El tratamiento puede requerir el uso concurrente o secuencial de varios fármacos.²³ El acceso del medicamento al parásito varía en elección con la tasa de absorción, el ritmo peristáltico y la presencia o ausencia de ulceraciones intestinales.¹ Todos los antiambiano difieren en su utilidad con arreglo al carácter de la infección amibiana.²³

La terapéutica moderna de la amibiasis comprende el tratamiento de los pacientes de disentería amibiana aguda y el de las personas que tienen amibiasis intestinal sin síntomas agudos.¹⁵

FIGURA 11



Ciclo de vida de *Entamoeba histolytica* en el ileon, colon e higado del humano. Así como las zonas de acción de algunos fármacos amebicidas.²²

(Tomada de Bowman 1980)

Se consideran tres clases de fármacos antiambiano de los que el médico dispone para tratar la infección por este protozoo:

La primera se refiere a aquellos que tienen la capacidad de erradicar a los parásitos que han invadido al organismo, se trata de AMEBICIDAS DE ACCIÓN SISTÉMICA, que comprende a la Emetina, Cloroquina (4-aminoquinolina). Estos fármacos actúan en forma primaria en la pared intestinal, hígado y otros tejidos extraintestinales, pero son ineficaces contra microorganismos en la luz intestinal.

La segunda clase de fármacos comprende a aquellos que actúan en el colon, en la luz del intestino y en tejidos, de manera que son AMEBICIDAS DE ACCIÓN INTESTINAL Y SISTÉMICA y actúan sobre todas las formas de la amebiasis (intestinal y extraintestinal). Abarca a los nitroimidazoles (Metronidazol y Ornidazol).

La tercera clase de amebicidas corresponde a aquellos que actúan únicamente en el colon, en la luz del intestino, es decir que son AMEBICIDAS DE ACCIÓN INTESTINAL y comprende el grupo más numeroso de fármacos, las hidroxiquinolinas halogenadas, dicloroacetamidas, fenantrolinas y antibióticos antiambiano.^{2,15}

Se describe a continuación las propiedades y características de estos fármacos para el tratamiento de esta parasitosis.

QUINFAMIDA

ORIGEN Y QUÍMICA

La quinfamida es un dicloroacetilquinolinol sintetizado y probado en el Instituto Winthrop de Investigación, que demostró su efectividad en el tratamiento de hámsters infectados naturalmente con *Entamoeba criceti* administrando una sola dosis oral.⁴⁵

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

- **Clase:** Antiamibianos.
- **Subclase:** Amebicida de acción intestinal.
- **Grupo:** Quinolinololes.

- Fármaco:

Quinfamida.

- Nombre químico:

* Ester 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolin del ácido 2- furancarboxílico.³⁸

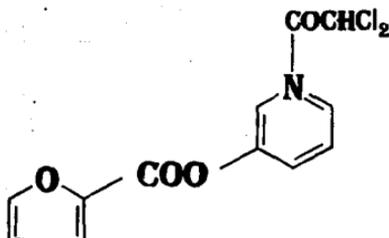
* Ester del ácido 2-furoico con 1- (dicloroacetil) - 1,2,3,4-tetrahidro -6 - quinolino¹²

* 1- (dicloroacetil) - 1,2,3,4 - tetrahidro - 6 - quinolinil - 2 - furancarboxilato⁴⁷

* Win - 40014

* Serphamida (sector salud)

- Estructura química



- **Descripción:** Polvo blanco inodoro.

- **Punto de fusión** 149.3 - 149.8 °C

ACCIÓN FARMACOLOGICA

La quinfamida ejerce su actividad antiamebiana (no reportada) incapacitando la propagación de los trofozoitos de la *Entamoeba histolytica*, actuando dentro de la luz intestinal.

Las infecciones cecales por *Entamoeba criceti* en hámsters ha demostrado ser un modelo adecuado para determinar la actividad de los fármacos en la amebiasis intestinal (Bailey y cols.) demostraron la actividad de la quinfamida en este modelo. Estos autores hallaron que el producto era más eficaz que cualquier otro de los amebicidas conocidos para eliminar a *Entamoeba criceti* del intestino del hamster.¹²

FARMACOCINETICA

Después de la administración oral de 20 mg/kg de peso de quinfamida radioactiva en una suspensión formada por partículas de gran tamaño (19 μ m) a ratas, el nivel sanguíneo máximo de la radioactividad se observó a las siete horas, siendo equivalente a 2.3 mg/ml del fármaco patrón. La recuperación de la radioactividad fue del 51 % en las heces y del 45 % en la orina a las 24 horas de la administración por vía oral. Se identificaron varios metabolitos y productos conjugados.¹² (fig. 12)

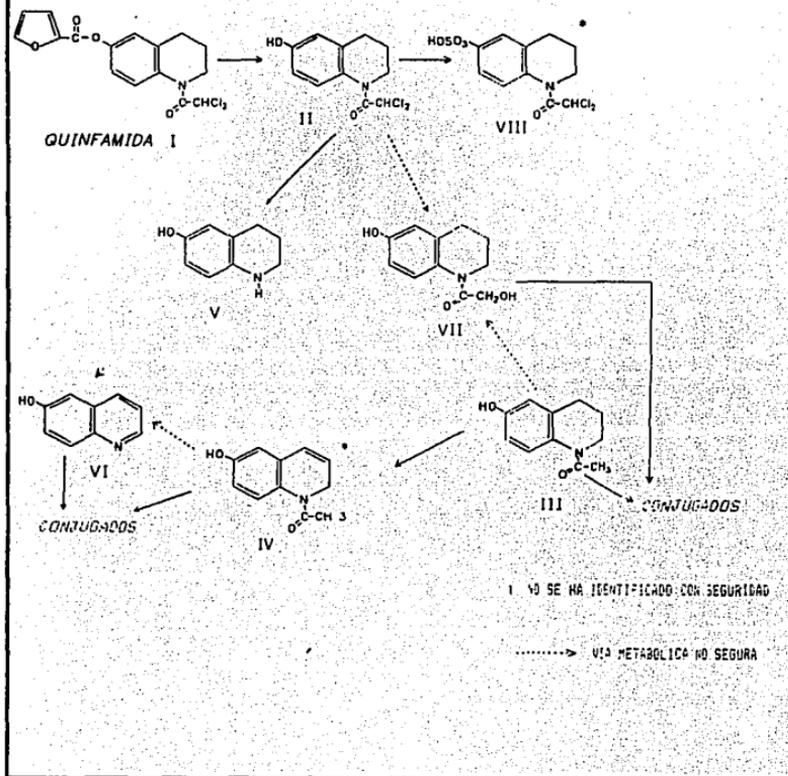
En estudios *in vitro* sobre sangre humana fresca y completa se ha demostrado que la quinfamida es hidrolizada a metabolitos menos activos al cabo de dos minutos.¹²

REACCIONES ADVERSAS

No se observaron síntomas de intolerancia a la quinfamida con dosis de hasta 10 g/Kg de peso en ratones, ratas y hámsters. Tampoco se observaron síntomas claros de toxicidad ni modificaciones tisulares inducidas por el producto en la necropsia efectuada en perros Beagle o en monos Rhesus. No se determinaron alteraciones en ratas tratadas con dosis de hasta 500 mg/Kg/día durante un mes.^{12,47}

FIGURA 12

VIA METABOLICA PROPUESTA PARA LA QUINFAMIDA EN RATA



(Tomada de Baker J. 1982)

La quinfamida no mostró ser mutagénica en la prueba de Ames con la *Salmonella* con y sin activación. Aunque en el ensayo de mutación del linfoma de ratón se observó que la quinfamida produjo un aumento en la frecuencia de las mutaciones, en la prueba del micronúcleo, más significativa, el resultado fue negativo.

En un número limitado de 2 pacientes de todos los estudiados, se ha observado flatulencia, cólicos abdominales, mareos y cefalea.^{12,47}

EVALUACIÓN CLÍNICA

(Basada en datos bibliográficos)

Fernandez⁵ evaluó la actividad de la quinfamida en 60 pacientes con amibiasis intestinal crónica. Los pacientes se trataron con 300, 600 y 1200 mg de quinfamida. En este estudio preliminar los autores hallaron que el fármaco demostró un significativo valor terapéutico. Así mismo comunicaron que el 71 % de los pacientes experimentaron efectos secundarios como: flatulencia, meteorismo, vértigo, diarrea, dolor cólico y cefalea, todos ellos de carácter leve.

Guevara,⁴⁵ en otro estudio preliminar, evaluó la eficacia de la quinfamida en los tres niveles de dosificación ya indicados anteriormente. El promedio de porcentaje de éxitos fue del 89.2 %. Los efectos secundarios fueron clínicamente insignificantes.

Huggins⁴⁰ llevó a cabo un estudio doble ciego sobre la eficacia de la quinfamida en 72 pacientes con amibiasis intestinal crónica. Las dosis totales administradas del fármaco fueron de 100, 200 y 300 mg y un placebo. Los porcentajes de curación fueron, respectivamente, del 62.5, 75.0, 87.5 y del 16.6 % . Los efectos secundarios fueron leves y consistieron en náuseas y cefalea.

Nieto Silva y Gómez²⁹ evaluaron los efectos de la quinfamida en un estudio doblemente ciego en 60 pacientes con amibiasis intestinal crónica, no disintérica. El medicamento se administró en una dosis única de 200 y 300 mg y también se administró un placebo. Los porcentajes de curación fueron del 68.4 % para la dosis de 200 mg y del 95 % para la de 300 mg. Las reacciones adversas fueron descritas como leves y de escasa importancia.

Guevara y cols.¹¹ comunicaron el empleo de la quinfamida en 30 adultos con amibiasis crónica. La mitad de los pacientes recibió 100 mg del producto cada 8 horas en tres

dosis y la otra mitad se trató con 200 mg cada 8 horas en tres dosis. Con la dosis más baja se comunicó un porcentaje de curación del 100 % , mientras que con la dosis más alta el porcentaje de cura fue del 93.5 % . no se comunicaron reacciones adversas en este estudio.

Rojas y cols.¹⁰ Informaron del empleo de la quinfamida, en forma de suspensión oral, en 46 niños, desde recién nacidos hasta 12 años de edad. Las dosis oscilaron desde 50 hasta 300 mg/día en una sola dosis o en dosis fraccionadas. En todos los grupos cronológicos, la quinfamida administrada en varias dosis en un solo día resultó ser muy eficaz para eliminar los trofozoitos de las heces. Los porcentajes de curación oscilaron del 77.8 al 100%

Nir, I.⁶⁰ Revisó los efectos colaterales que presentan algunos fármacos antiprotozoarios; encontrando que la gran mayoría de ellos, presentan dichos efectos de manera considerable, como son los antimalarios y antiamibianos, aunque también encontró algunos que presentan en menor grado dichos efectos como es el caso de la quinfamida y algunos otros.

Cedillo, R. y Muñoz, O.³⁶ Determinaron la susceptibilidad *in vitro* de *Giardia lamblia* a un gran número de agentes quimioterapéuticos, incluyendo a quinfamida. Observaron algunos fármacos como candidatos prometedores para su uso clínico, pero el resultado de quinfamida fue negativo, ya que no inhibió el crecimiento de este

parásito a una concentración de 200 mg/lit. por lo que no se considera para su uso clínico para padecimientos por *Giardia lamblia*.

Romero, R. y Aguilar, JR⁵⁷ Realizaron una prueba terapéutica de uno de diez tratamientos de amibiasis intestinal con quinfamida. 180 pacientes con amibiasis intestinal subaguda o crónica, del Hospital General (México D.F.) fueron divididos en dos grupos: 80 pacientes pediátricos (menos de 17 años) y 100 pacientes adultos (más de 18 años). En todos ellos se demostró la presencia de *Entamoeba histolytica* por estudios coproparasitológicos. Se dió quinfamida (un unico día) en suspensión al grupo pediátrico (5 ml / 12 hrs. en niños de 3 a 6 años en una dosis total de 100 mg ; 10 ml /12 hrs. a los de 7 a 9 años en una dosis total de 200 mg , 10 ml /8 hrs. a los de más de 10 años en una dosis total de 300 mg), y en tabletas al grupo de adultos (100 mg / 8 hrs. en una dosis total de 300 mg). Los excrementos fueron examinados en días 4, 5, y 6 después del tratamiento. En 153 pacientes (85 %) los parásitos habían desaparecido, esto incluía a 70 de los niños (87.5 %) y 83 de los adultos (83 %) . No se reportaron reacciones adversas para los pacientes tratados.

CONTRAINDICACIONES

La quinfamida est contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a dicho fármaco o a los derivados del acetil-quinolinol.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA: No existen datos sobre el uso del producto en embarazo y lactancia, su uso bajo estas circunstancias queda a juicio del médico.^{12,47}

Los pacientes y sus familiares deben ser instruidos con medidas higiénicas que eviten la reinfección.¹²

PREPARADOS

La quinfamida se encuentra en el comercio en forma de tabletas de diferentes dosis y preparado en suspensión.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

La quinfamida se administra exclusivamente por vía oral

Dosis usuales: tratamiento con duración de un día:

TABLETAS:

EDAD	ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN	DOSIS TOTAL
Niños de 1 a 6 años:	1 tab. de 50 mg	100 mg
Niños de 7 a 9 años:	2 tab. de 50 mg	200 mg
Mayores de 9 años y	1 tab. de 100 mg	300 mg

LAS TABLETAS PEDIÁTRICAS SON MASTICABLES.¹²

SUSPENSIÓN

EDAD	SUSPENSIÓN (50 mg/5 ml)
Niños de 3 a 6 años:	1 cucharadita cada 12 hrs (100 mg)
Niños de 7 a 9 años:	2 cucharaditas cada 12 hrs (200 mg)
Niños de 10 años y	2 cucharaditas cada 8 hrs (300 mg)

(Guevara 1980)²¹

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO

(antídotos): No hay información sobre el particular.

PRESENTACIONES:

AMENOX Tabletas: Frasco con tres tabletas de 100 mg

AMENOX PEDIATRICO Tabletas masticables: Frasco con cuatro tabletas de 50 mg

AMEFIN Tabletas: Caja con blister con tres tabletas de 100 mg cada una.

AMEFIN Suspensión: Frasco con 30 ml. Cada 5 ml de suspensión equivale a 50 mg de quinfamida.

QUINFAMIDA. (Srphamida) , caja con tres tabletas de 100 mg . sector salud

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No existen datos sobre el particular.

No se ha descrito ninguna interacción con otros fármacos al experimentar con pruebas de laboratorio.⁴⁷

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La quinfamida está indicada para el tratamiento de la amibiasis intestinal en sus dos formas: amibiasis aguda activa y amibiasis crónica (estado de portador asintomático). No se recomienda la quinfamida para el tratamiento de la diarrea específica, ni para cualquier tipo de amibiasis extraintestinal⁴⁷

METRONIDAZOL

El progreso más notable en el tratamiento de infecciones por protozoos ha sido el fructuoso ensayo del metronidazol como amebicida. La importancia de este adelanto radica en la utilidad del fármaco contra todas las formas de amibiasis, con excepción de la amibiasis intestinal asintomática y en los casos en los cuales, a causa de idiosincracia al fármaco o de que no se dispone de él, no puede emplearse.^{15,21}

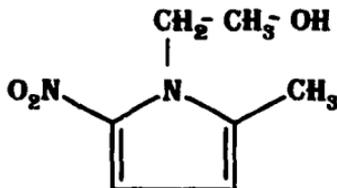
Este fármaco constituye la única sustancia que es amebicida a nivel sistémico e intestinal, es decir eficaz en todas las localizaciones de la amibiasis siendo así el fármaco más moderno, más activo y de primera elección.

ORIGEN Y QUÍMICA

Del grupo químico sintético de los nitroimidazoles se emplean en la amebiasis el metronidazol y el ornidazol. Se estudiará únicamente al primero como base para éste trabajo.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

- **Clase:** Antiamibiano.
- **Subclase:** Amebicida de acción sistémica e intestinal.
- **Grupo:** Nitroimidazoles.
- **Fármaco:** Metronidazol.
- **Nombre químico:** 2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol.
- **Estructura química:**



- **Potencia amebicida experimental:** *in vitro*: 50
in vivo: 5

El metronidazol es un polvo cristalino, no higroscópico, ligeramente soluble en alcohol y agua y es un compuesto de bajo peso molecular que no es ionizado a pH fisiológico.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

1.- Acción amebicida y antibacteriana.

A. Acción amebicida. a) Experimental. *In vitro*, el metronidazol es capaz de exterminar la *Entamoeba histolytica* con una potencia menor que la emetina; posee una actividad a una concentración de 16mcg/ml. In vivo, este fármaco tiene una evidente acción amebicida tanto en la amebiasis intestinal del ratón y la rata (inoculación en el ciego) como en la amebiasis hepática del hámster (inoculación intrahepática), que puede ser protegido eficazmente por la administración del metronidazol. En este sentido la potencia es mayor que la de la emetina. b) En el hombre. Posee una potente acción amebicida, tanto en la disentería amebiana aguda, la colitis amebiana aguda, la amebiasis crónica (formas intestinales) como la amebiasis hepática, hepatitis y absceso (formas extraintestinales), esto se debe a que el citado fármaco se absorbe bien en el intestino cuando se administra por vía oral, pero no demasiado rápidamente, por lo que puede actuar tanto en las formas intestinales como extraintestinales de la amebiasis.

En la amibiasis intestinal (disentería y colitis), los síntomas mejoran bajo la acción del metronidazol en forma rápida, en tres a cuatro días, y las amibas desaparecen de las heces con curación de la enfermedad. En el absceso hepático también se obtiene la curación aun con dosis menores que en las formas intestinales debido a la fácil absorción intestinal del fármaco. En las formas crónicas, los síntomas mejoran y pueden llegar a la curación (erradicación de los parásitos).

2. Acción antibacteriana. Se ha demostrado que el metronidazol posee una acción inhibitoria sobre *staphilocos aureus*, E. coli, y microorganismos anaerobios del género *Clostridium*. Esta acción tiene importancia dado el papel de las infecciones bacterianas en la amibiasis, cuya erradicación coadyuva el efecto del fármaco amebicida.

3. Acción sobre el organismo. El metronidazol es relativamente bien tolerado a dosis máximas de 40 a 50mg/kg/día. A pesar de su amplio uso clínico en los últimos años, no se ha observado resistencia de *Entamoeba histolytica* al metronidazol.

El metronidazol también es efectivo contra la giardiasis. Cuando se utilizan dosis altas para tratar la amibiasis, a menudo hay trastornos como náuseas, cefalea, boca seca, sabor metálico, pero rara vez exigen interrumpir el tratamiento.

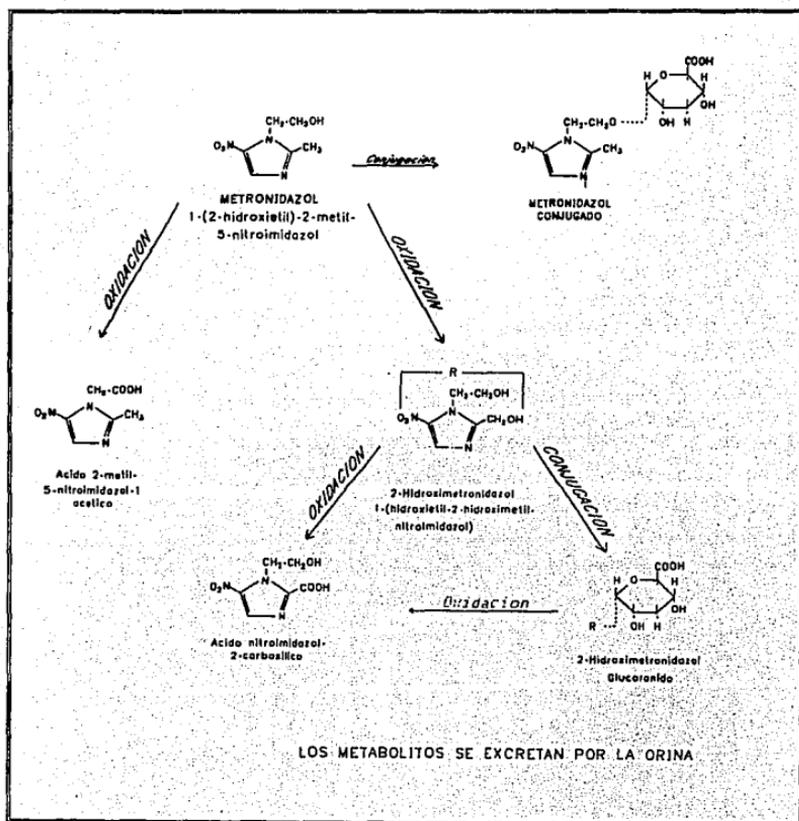
FARMACOCINETICA

El metronidazol es un compuesto que no es ionizado a pH fisiológico. La dosis por vía oral se absorbe en un 80% en menos de una hora en el intestino delgado. La ingestión de alimentos no influye en su biodisponibilidad.

Se distribuye por vía porta concentrándose en el hígado, riñón, estomago; opera un circuito entero-hepático. Penetra por todas las cavidades, cruza la placenta y la barrera hematoencefálica. La vida media del medicamento no biotransformado es de 7.5 horas a nivel plasmático. La función renal alterada no prolonga su vida media, pero si lo hace la función hepática anormal. Las concentraciones plasmáticas máximas no se logran hasta 5 a 12 horas, después de la administración de supositorio rectal. La unión a proteínas es mínima. Al llegar a las células, su concentración interna iguala rápidamente a la concentración externa. Entra a las células por difusión simple y no por transporte activo.

Debido a su pequeño tamaño molecular la excreción del metronidazol se realiza por saliva, bilis, leche y jugos intestinales. Se elimina por orina después de varias transformaciones metabólicas: la oxidación del metilo en la posición dos y su ulterior conjugación con ácido glucurónico, constituyen un 40 a 50% de la eliminación urinaria. Las formas libres y combinadas con glucurónico forman del 30 a 40% y la oxidación del

METABOLISMO DEL METRONIDAZOL



(Tomada de Bowman 1980)

sustituyente 1-hidroxietil produce el derivado 1- acético en cantidades que aportan 15 a 20% del total urinario.

Se han aislado productos degradativos como la acetamida de gran significación clínica por su actividad carcinogénica.

MECANISMO DE ACCIÓN

La acción amebicida requiere que el compuesto sea transportado al interior de la célula y que sea reducido el 5-nitro hasta $-NH_2$, pasando por $-NO$, y $-NHOH$. El producto reducido se liga con el DNA nuclear, separa a los hilos de la doble hélice impidiendo su reacomodo, rompe las cadenas sencillas e impide su reparación con el resultado de mutación, incapacidad de transcripción y muerte celular. Así pues la reducción inducida por la ferredoxina es la fuerza impulsora de la toxicidad selectiva de las células amebianas.

REACCIONES ADVERSAS

El metronidazol es un fármaco capaz de producir trastornos gastrointestinales, nerviosos, cutáneos y la reacción disulfirsmica.

- 1) Manifestaciones digestivas. Consiste en anorexia, sabor desagradable de la boca (sabor metálico) y a veces cólicos y diarrea.
- 2) Trastornos nerviosos. Se presentan como mareos, ataxia, somnolencia y cefalea.
- 3) Manifestaciones cutáneas. Consisten en urticaria, erupciones morbiliformes y prurito.
- 4) Reacción disulfirsmica. Que se observa en pacientes que reciben metronidazol e ingieren alcohol, consiste en enrojecimiento y calor en la cara y a veces descenso en la presión arterial; por lo tanto debe evitarse el uso del alcohol en esos pacientes.

No son reacciones adversas importantes y ceden al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

A pesar de esto el metabolito degradativo de este fármaco acetamida, se ha comprobado experimentalmente y clínicamente que produce alteraciones de tipo cancerígeno.

PREPARADOS

Metronidazol, USP. Se encuentra en el comercio en forma de tabletas de 250mg, suspensión infantil en que 5ml contienen 125mg de este fármaco y tabletas vaginales de 500mg.

Elección del preparado. Actualmente se acepta que el metronidazol es el preparado de elección por su eficacia y larga experiencia.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

El metronidazol se administra por vía oral y como complemento del tratamiento por aplicación tópica vaginal.

Dosis usuales, vía oral: Metronidazol, 250mg, tres veces por día.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La primera se refiere al alcohol: ya se hizo referencia anteriormente que el metronidazol es capaz de producir cuando el individuo ingiere alcohol, una reacción semejante al disulfiramo, con vasodilatación e hipotensión arterial.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Constituye la indicación fundamental a la amibiasis.

La adición de la emetina al metronidazol en la amibiasis hepática aumenta un poco la eficacia terapéutica del 90 al 95%. En las formas intestinales, la combinación de antiamebiano (cloracetamida) aumenta la proporción de curación.

LA EMETINA

Antiguamente considerada como el tratamiento específico de la disentería amibiana, se sabe hoy que es el agente terapéutico de menor valor para curar la enfermedad y al mismo tiempo uno de los de mayor eficacia para dominar rápidamente los síntomas de las infecciones intestinales graves. La Emetina es de muchísimo valor para el tratamiento de la hepatitis amibiana y de las lesiones pulmonares, encefálicas, y de otros tejidos producidas por este parásito.¹⁵

Este fármaco sólo es eficaz contra la amibiasis extraintestinal, se asemeja en esto a la Emetina, pero se distingue de ella por no actuar contra la disentería amibiana. Esta sustancia tiene la ventaja de ser mucho menos tóxica que la Emetina y actúa primordialmente sobre las amibas localizadas en el hígado

DESCRIPCION FARMACOLOGICA:

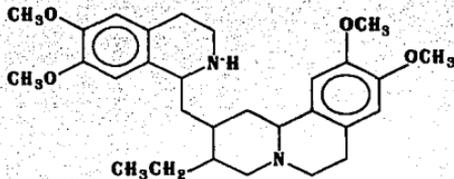
La emetina constituye la sustancia natural mas antigua utilizada en el tratamiento de la amibiasis, es muy activa y todavía recibe aplicación terapéutica, pues es un fármaco que actúa como amebicida sistémico.^{2,13}

ORIGEN Y QUÍMICA

La emetina es un alcaloide que se extrae de la Ipecacuana (*Cephaelis ipecacuanha*) en un 1.5%. Este fármaco deriva químicamente de la tetrahydroisoquinolina junto con otro alcaloide de la misma procedencia cefalina. Actualmente la emetina puede prepararse en forma semisintética por metilación de la cefalina. La emetina se emplea generalmente en forma de clorhidrato, sal soluble.²

Emetina.

- Clase: Amebicidas
- Subclase: Amebicida de acción sistémica
- Grupo: Emetina
- Fármaco: Emetina, Clorhidrato, Diclorhidrato de emetina
- Estructura química:



EMETINA

- Potencia amebicida experimental: *in vivo* e *in vitro* 100.²

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La emetina después de poseer una poderosa acción amebicida, descubierta por Rogers en el hombre y también una acción deletérea sobre otros parásitos, presenta potentes acciones farmacológicas en el organismo hospedador.

Acción amebicida.

A) *In vitro*. La emetina puesta en contacto con cultivos de *Entamoeba histolytica* es capaz de matar los trofozoitos o formas vegetativas en concentraciones que varían entre 1:100,000 y 1:500,000 según los métodos utilizados, concentraciones éstas que pueden alcanzarse en el organismo humano con dosis terapéuticas. En cambio los quistes son más resistentes a la acción de la emetina y no se destruyen con dosis en concentraciones alcanzables terapéuticamente.

B) Animales: *in vivo*, en las infecciones experimentales en gatos, monos y ratas, la emetina posee una acción amebicida, y se llega a la curación de la amebiasis, pero son necesarias dosis elevadas por lo que el índice terapéutico resulta bajo.

C) En el hombre. En la amebiasis humana, la emetina provoca rápidamente la desaparición de los síntomas agudos de la disentería amebiana (diarrea mucosanguinolenta, pujos, tenesmos) considerándose que la falta de obtención de una clara

mejoría dentro de dos a tres días indica que la disentería no es amibiana. Pero la emetina produce la curación de la afección solamente en el 10 a 15% de los casos siendo necesario su uso combinado con otros fármacos antiamibiano. En el absceso amibiano del hígado, la emetina tiene acción favorable (parásitos tisulares) siendo así un amebicida de acción sistémica, y es capaz de prevenir la formación de dicho absceso en su comienzo (hepatitis amibiana), y aún llegar a su curación una vez formada.

La emetina tiene acción farmacológica sobre el sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal, sistema respiratorio, nervioso y muscular. Su acción local es irritante sobre las mucosas -conjuntival, nasal, bronquial, gástrica y aún sobre la piel.

A nivel parenteral, la emetina inyectada por vía subcutánea e intramuscular, es irritante y provoca dolor local, (miositis) especialmente si se emplea esta última vía.^{2,18}

FARMACOCINETICA

I Absorción. Por vía bucal, la emetina se absorbe en el tracto digestivo, pero su acción irritante -a nivel gástrico (vómitos) excluye el empleo por esta vía; de igual modo, es

muy difícil suministrar preparados de Ipecacuana en cantidad suficiente para que produzca una acción quimioterapia en la amibiasis, sin causar vómitos.

Por vía subcutánea e intramuscular, el clorhidrato de emetina es perfectamente absorbido y produce rápidamente sus efectos.^{2,15}

2 Destino y excreción. Una vez absorbida, la emetina desaparece rápidamente de la sangre para pasar a los tejidos, especialmente el intestino, hígado, pulmón, riñón y bazo, donde es retenida durante mucho tiempo. Su concentración a nivel del hígado explica la acción potente del alcaloide en la hepatitis y absceso amibiano.²

Se excreta por la mucosa del tracto gastrointestinal y sobre todo por el riñón, pero si bien aparece en la orina 20 a 40 minutos después de la inyección, la excreción es lenta y dura de 30 a 60 días después de terminado el tratamiento antes de un mes, siendo conveniente esperar 6 a 8 semanas.^{2,15}

REACCIONES ADVERSAS

La emetina no es una sustancia inocua, sino que es capaz de producir cuadros de intoxicación que pueden ser graves, y que se deben ya sea a dosis altas o

generalmente a acumulación de dosis pequeñas suministradas durante un tiempo demasiado prolongado. Las reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal, músculo esquelético y sistema cardiovascular.²

El tratamiento de la intoxicación consiste en la supresión de la administración del fármaco y medidas sintomáticas

CONTRAINDICACIONES

No ha de utilizarse la emetina en pacientes con afecciones orgánicas del corazón, hígado y riñón, excepto en los casos de absceso hepático que no responden a otro tratamiento.²

PREPARADOS

En la actualidad está abandonado el uso de preparados de Ipecacuana en la amibiasis. Pero existe el clorhidrato de emetina, FNA (USP, IP): Se encuentra en el comercio en ampollitas de 1 ml con 20 y 40 mg, y de 2 ml con 60 mg. Contiene no menos del 98% del fármaco. Es un polvo blanco cristalino, inodoro de sabor amargo. Fácilmente soluble en alcohol y agua.^{2,18}

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

La vía de elección es la subcutánea. La intramuscular es algo más dolorosa y además como la absorción es más rápida, existe el peligro de accidentes tóxicos. La vía intravenosa nunca ha de emplearse por el peligro de acción depresora cardíaca; jamás se empleará la vía bucal, pues únicamente se conseguirá la producción de vómitos.²

Con lo que respecta a la dosis es conveniente calcularla tanto para niños como para los adultos a razón de 1mg por kg de peso y por día, y la serie total no ha de sobrepasar los 10mg/kg.

Dosis usual: 60mg, una vez por día (vía subcutánea).^{2, 15, 18}

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Son de poca importancia y no se estudian.^{2, 18}

PLAN DE ADMINISTRACIÓN

En el uso de este medicamento los síntomas de la disentería amibiana desaparecen totalmente en tres a cinco días, pero no lleva a la curación de la afección,

generalmente reaparecen quistes en las heces y el paciente se transforma en un portador asintomático, expuesto a frecuentes recaídas. Por esta razón es necesario asociar a la emetina otros fármacos de acción amebicida en la luz intestinal. En la hepatitis y absceso amebiano del hígado, así como del pulmón y cerebro (amebiasis- extraintestinal) la emetina es sumamente eficaz pero en la actualidad ha sido reemplazada por los nitroimidazoles por su eficacia y menor toxicidad.^{2,15,19}

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La emetina constituye la indicación fundamental en la amebiasis, pero debe tenerse en cuenta que se trata de un fármaco potencialmente tóxico y debe administrarse únicamente con indicaciones precisas, el paciente bajo vigilancia médica y de preferencia en cama .

La emetina es el fármaco de segunda elección frente a los nitroimidazoles como el metronidazol.^{2,15,19}

HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS

Yodoquinol (diyodohidroxiquinolina); Cloroquinol (yodoclorohidroxiquinolina). En la amibiasis humana actúan favorablemente tanto en las formas intestinales agudas como crónicas, y tienen la ventaja de llegar a curación. Su acción amebicida es sobre el quiste y el trofozoito haciéndolos desaparecer de las heces, pero dicho efecto se produce únicamente en la luz del intestino (amebicida luminal) o sobre la superficie de la mucosa. Debido a la limitada absorción de estos fármacos y a su escasa concentración en los órganos internos no tienen acción en la amibiasis extraintestinal.²¹

DESCRIPCION FARMACOLOGICA

Las hidroxiquinolinas halogenadas son de los amibiano más antiguos, clásicos y muy eficaces para el tratamiento de la amibiasis.

ORIGEN Y QUÍMICA

Son fármacos obtenidos por síntesis, que son derivados de la 8-hidroxiquinolina y que poseen dos átomos de halógenos, generalmente yodo o cloro unidos a la molécula orgánica y no están ionizados.

Las principales son:

- a) **Diyodohidroxiquina o Diyodohidroxiquinolina**, que posee dos átomos de yodo.

- b) **La yodoclorohidroxiquina o qlioquinol**, que contiene en su estructura yodo y cloro

La acción parasitocida y antibacteriana que poseen estos compuestos se debe al núcleo de la hidroxiquinolina reforzado por la presencia de los halógenos citados, son insolubles y no se sabe exactamente cuanto se aprovecha de cada una de ellas.^{2,15}

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

- **Clase:** Amebicidas.

- **Subclase:** Amebicidas de acción intestinal.

- **Grupo:** Hidroxiquinolinas halogenadas.

- **Fármacos:** a) Diyodohidroxiquina o diyodohidroxiquinolina.

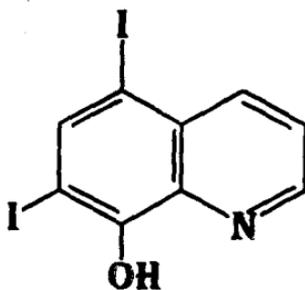
b) Yodoclorohidroxiquina o yodoclorohidroxiquinolina.

- **Nombre químico:** a) 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolina.

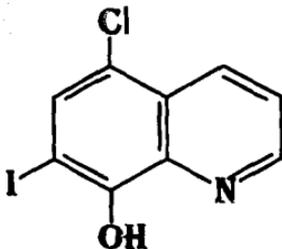
b) 5-cloro-7-yodo-hidroxiquinolina.

- **Estructura química:**

a) 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolina.



b) 5-cloro-7-yodo-hidroxiquinolina.



-Potencia amebicida experimental: *in vitro*: 10
in vivo: 2

(ambos)

ACCIÓN FARMACOLOGICA

1. Acción parasitica y antibacteriana. Estos quimioterápicos actúan en forma deletérea sobre amibas y otros parásitos unicelulares y también sobre bacterias.

-ACCIÓN AMEBICIDA. a) Experimental. En experimentos *in vitro*, en cultivos de *Entamoeba histolytica*, estos fármacos son amebicidas, siendo las concentraciones activas alrededor del 1:10,000. *in vivo*, estas hidroxiquinolinas son eficaces para curar las infecciones experimentales en mono, perro, rata, y hámster. Dichos fármacos poseen

un índice quimioterápico mucho más elevado que la emetina porque son relativamente poco tóxicos.

b) En el hombre. En la amibiasis humana, estas sustancias actúan favorablemente tanto en las formas intestinales agudas como crónicas; en las primeras producen su efecto en forma más lenta que la emetina, pero tienen la ventaja de llegar a curación parasitológica muchas veces, sobre todo en los casos no muy graves.

Su acción amebicida se ejerce sobre los trofozoitos y en los quistes, haciéndolos desaparecer de las heces, pero dicho efecto se produce únicamente en la luz del intestino - amebicida luminal- o sobre la superficie de la mucosa, debido a la limitada absorción de estos fármacos y a su escasa concentración en los órganos internos; por consiguiente, las mismas no tienen acción en la amibiasis extraintestinal.

c) Acción antibacteriana. Las hidroxiquinolinas halogenadas poseen una potente acción antibacteriana sobre los gram positivos y gram negativos, estos efectos son bacteriostáticos y bactericidas según las concentraciones empleadas.^{2,13}

2. Acción sobre el organismo. Debido a su poca absorción estos amebicidas son de poca toxicidad sobre los órganos, lo que constituye una ventaja considerable; sin embargo, la administración de estos en dosis altas en los animales puede provocar

lesiones hepáticas y en tubulos renales. En el hombre dichas alteraciones no se observan, aún así son irritantes locales que pueden provocar trastornos gastrointestinales.^{2,23}

Sobre el sistema nervioso central, las hidroxiquinolinas halogenadas pueden provocar en el hombre una neuropatía mielo-optica subaguda y del nervio óptico.^{2,15}

FARMACOCINETICA

ABSORCIÓN. Administradas por vía oral (la única utilizada) estas amebicidas se absorben poco en el intestino. Pero en todos los casos pueden determinarse niveles sanguíneos de yodo que llegan al máximo a las dos horas después de la ingestión. Por otra parte si se determina la excreción urinaria (método espectrofotométrico, la absorción de la diyodohidroxiquinolina es del 4.6% mientras que la de la yodoclorohidroxiquinolina es mayor, 12.6% de la dosis administrada. De todas formas la mayor parte del fármaco suministrado aparece en las heces.

DESTINO Y EXCRECIÓN

Las yodoquinolinas liberan parcialmente yodo, que es captado especialmente por la glándula tiroides, pero la biotransformación más importante consiste en la conjugación con ácido glucurónico, y la mayor parte del fármaco absorbido se excreta en la orina como glucurónido.²

REACCIONES ADVERSAS

1. DESCRIPCIÓN. Las hidroxiquinolinas halogenadas son poco tóxicas, sin embargo son capaces de provocar trastornos digestivos, neurológicos y de yodismo.

1.- Las manifestaciones gastrointestinales son las más comúnmente observadas y consiste en ardor epigástrico, náuseas, cólicos y diarrea. 2.- Los trastornos neurológicos se refieren a la neuropatía mielo-óptica subaguda (SMON), que puede presentarse especialmente después de la ingestión de dosis elevadas, más de 750 mg de yodoclorohidroxiquinolina o tres veces más de diyodohidroxiquinolina (se absorbe tres veces menor) por día durante más de dos semanas consecutivas. 3.- El yodismo puede observarse con las yodoquinolinas, pero en general son trastornos leves.

II CONTRAINDICACIONES. Dados los resultados de la experimentación animal, se prefiere no utilizar las yodoquinolinas cuando existen lesiones hepáticas, de manera que el absceso amibiano del hígado conviene administrar las mismas una vez curado el proceso con otros fármacos; los citados fármacos están contraindicados en los pacientes sensibles al yodo (yodismo).^{2,15}

PREPARADOS

Preparados. 1)Diyodohidroxiquina, USP (Diyodohidroxiquinolina; IP diyodoquinolina,FR). Se encuentran en el comercio en forma de tabletas de 200 y 650mg, y ovulos vaginales de 100mg. yodoclorohidroxiquinolina (clioquinol), USP se expende en tabletas de 250mg. Es difícil elegir, pues ninguno de ellos presenta una clara superioridad con respecto al otro, por lo que la elección es a criterio del médico.²

VIAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

Las hidroxiquinolinas halogenadas se administran por vía oral para el tratamiento de la amibiasis y otras infecciones intestinales.

Las dosis para infantes y adultos se calculan con respecto al peso de un adulto de 50kg, por ejemplo diyodohidroxiquinolina, 40mg/kg diario.

Dosis usuales: a) Diyodohidroxiquinolina, 650mg, tres veces al día: b) Yodoclorohidroxiquinolina, 250mg, tres veces al día.²

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Son de poca importancia y no se describen.²

PLAN DE ADMINISTRACIÓN

Para formas agudas de amibiasis luminal (disentería amibiana) la diyodohidroxiquinolina se emplea por vía oral a la dosis ya indicada durante veinte días. La yodoclorohidroxiquinolina se administra como se vió anteriormente a dosis menores durante diez días, serie que se repite después de una semana.^{2,13}

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Constituyen la indicación fundamental para la amibiasis intestinal (no son útiles en amibiasis extraintestinal), y en este sitio tienen la ventaja de ser poco tóxicas si se emplean a dosis elevadas ni por mucho tiempo seguido.^{2,15}

HEMEZOL

La eficacia, tolerancia y fácil administración de un fármaco ha contribuido a la búsqueda e investigación de nuevos productos farmacéuticos, para tratar las diferentes enfermedades de las que es víctima el hombre.²⁷

Investigadores Mexicanos han sintetizado un nuevo principio activo -Hemezol-, y según indican los resultados de su estudio realizado en el Centro de diagnóstico de la Comisión Federal de Electricidad, en pacientes con amibiasis comprobada, posee nuevas características para un mejor tratamiento de esta afección gastrointestinal.²⁸

El hemezol ha demostrado no tener efectos colaterales tan graves como otros derivados de imidazoles, por lo que lo sitúa como el fármaco de elección.^{28,29,30}

Por vía intramuscular, es un arma muy valiosa contra la amibiasis, ya que es de rápida acción y altamente eficaz a dosis muy bajas.²⁹

Su efectividad es muy superior a muchos medicamentos amebicidas que se encuentran actualmente en el mercado.³⁰

Este nuevo medicamento ha sido comparado con el metronidazol en un estudio efectuado en un hospital en la ciudad de Oaxaca. De los 20 pacientes tratados con metronidazol, uno suspendió el tratamiento por presentar intolerancia al medicamento y en seis más se presentaron efectos colaterales cuya intensidad varió de leve a severa.

De los 13 pacientes tratados con hemezol, no se presentaron efectos colaterales con la administración del fármaco.^{28,29}

Las ventajas que se pueden observar notablemente del hemezol con respecto al metronidazol son las siguientes:

- a) Se utiliza a dosis bajas.
- b) Es más cómodo en su administración.
- c) Es más efectivo.
- d) Es más rápido en su acción.
- e) Es mejor tolerado.
- f) Presenta menores efectos colaterales.

DESCRIPCION FARMACOLOGICA

ORIGEN Y QUÍMICA

Este fármaco se sintetizó a partir del metronidazol y el ácido succínico.

Especificaciones: (Según laboratorios)^{28,29,30} El hemezol es un polvo fino, amorfo, de color blanco o ligeramente amarillento, inodoro y de sabor amargo, no higroscópico, estable a la luz. Es ligeramente soluble en agua y alcohol, soluble en álcalis

y ácidos diluidos. Presenta un punto de fusión de 108 a 110 C°, pH = 3.1 - 4.1

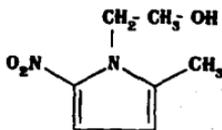
27

El hemezol es derivado del metronidazol:

METRONIDAZOL.

Peso molecular: 171.16 g/mol

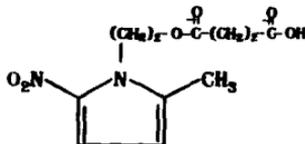
Estructura química:



HEMEZOL.

Peso molecular: 271.33 g/mol

Estructura química:



27

SECNIDAZOL

DESCRIPCION FARMACOLOGICA

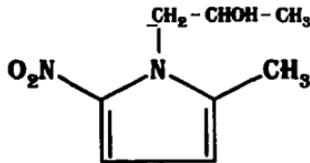
ORIGEN Y QUÍMICA

El secnidazol es un derivado de los 2-metil-5-nitroimidazol, que difiere estructuralmente del metronidazol únicamente en la sustitución que presenta en la posición 1; en el caso del secnidazol, esta sustitución es un grupo hidroxipropilo (-CH₂ - CH - OH - CH₃), mientras que el metronidazol, la sustitución es un grupo hidroxietilo (-CH₂ - CH₂ - OH). Parece ser que este grupo, en posición número 1, es la que determina las propiedades farmacocinéticas de los nitroimidazoles; mientras que la actividad antimicrobiana y antiparasitaria puede ser atribuida al grupo nitrogenado que habitualmente aparecen en las posiciones 2 y 5.⁴¹

CLASIFICACIÓN FARMACOLOGÍA

- **Clase:** Antiamibianos.
- **Subclase:** Amebicidas de acción sistémica.
- **Grupo:** Nitroimidazoles.

- **Fármaco:** Secnidazol.
- **Nombre químico:** 2-metil-5-nitroimidazol-1-propanol.
- **Estructura química:**



- **Potencia amebicida experimental:** En estudios *in vitro* y en seres humanos el secnidazol produjo resultados espectaculares, siendo por lo menos tan efectivo como el metronidazol, pero mostrándose el doble de efectivo en algunas infecciones.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El secnidazol presenta una acción farmacológica importante para el tratamiento de la amebiasis, tricomoniasis vaginal, giardiasis, vaginitis bacteriana y en infecciones bacterianas anaeróbicas.

Hasta el momento no se ha determinado la acción farmacológica que presenta este fármaco sobre el organismo.

FARMACOCINETICA

El secnidazol muestra una actividad anaeróbica *in vitro* similar al resto de los 5-nitroimidazoles, sin embargo, aparentemente posee una vida media de eliminación *in vivo*. Se ha estudiado la farmacocinética de esta sustancia tras la administración vía oral y parenteral, tanto única pero repetida.

Después de la administración de una sola dosis endovenosa de 1.0g, el nivel medio plasmático al finalizar la infusión (Cmax.) fué de 22.9 - 5.5 mg/l (Media - DE), mientras que la concentración media, transcurridas 24 horas de la toma (C min.) fue de 9.8 - 3.0 mg/l. El secnidazol al igual que el metronidazol se une poco a las proteínas plasmáticas. Su distribución por el organismo es rápida y alcanza altas concentraciones a los órganos y tejidos diana. El tiempo medio de distribución de este principio se aproxima a los 10 min. Se absorbe de una forma rápida después de ser administrado por vía oral (Comprimidos), siendo el valor del tiempo medio de aparición de la concentración máxima de una hora de 7.9 a 19.6 mg/l a una dosis de 0.5 g. La biodisponibilidad absoluta del secnidazol es absoluta y tanto la administración oral como la infusión endovenosa de la misma dosis

(1.0g) induce una concentración máxima no significativa. Al igual que el metronidazol, el secnidazol es metabolizado posiblemente a nivel hepático, a productos de oxidación tales como derivados hidroxilos y

ácidos. Dicho fármaco aparentemente posee una vida media de eliminación aproximadamente de 20 horas. La excreción urinaria del secnidazol no modificado supone el 50% de la dosis. El aclaramiento renal medio que presenta (via oral) es de 14.7 ml/min. Presenta una tolerancia excelente. El perfil farmacocinético del secnidazol contribuye así a su eficacia contra la *Entamoeba histolytica* en forma de monodosis.⁴¹

MECANISMO DE ACCIÓN

El fármaco penetra dentro de los microorganismos mediante un proceso de difusión sin que se produzca ningún tipo de transporte facilitado. 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 una mayor captación. Los productos efimeros resultantes de la reducción son los responsables de la acción citotóxica, siendo una parte principal en esta acción el deteriorar el DNA.⁴¹

REACCIONES ADVERSAS

Al igual que el metronidazol, el secnidazol es un fármaco que produce trastornos secundarios de tipo gastrointestinal, nerviosos, cutáneos y la reacción

disulfirámica dentro de los que destacan los del primer tipo presentándose en forma de vértigo, náuseas, anorexia, cefalea, espasmos intestinales, vómitos y diarrea. Todas estas reacciones son de intensidad leve a moderada, no siendo necesaria la supresión del tratamiento.⁴¹

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

OTROS AMEBICIDAS

Otros compuestos son útiles contra la amebiasis; los arsenicales pentavalentes **glicobarsol**, **carbarzona**, **difetarzona** y otros derivados no deben usarse más por su posible toxicidad del arsénico. El **yoduro de bismuto emitina**, un amebicida oral que actúa en la luz intestinal, se usa poco en la actualidad por sus efectos secundarios. El **niridazol** que tiene acción amebicida tanto luminal como tisular no es recomendable por su neurotoxicidad.²³ El valor de alguno de los nuevos antiamebianos no radica precisamente en su mayor eficacia clínica sino en la menor frecuencia y gravedad de los efectos desfavorables que provocan.¹⁵

ANTIBIOTICOS

Las tetraciclinas orales inhiben bacterias combinadas a *Entamoeba histolytica* en la luz intestinal, como consecuencia afectan a las amebas en forma directa, en tanto que la paromomicina y la eritromicina son directamente amebicidas. Con excepción de la paromomicina la cual ya no se utiliza a la fecha, ninguno de los antibióticos es muy eficaz, por lo mismo no deben usarse por sí solas en el tratamiento. Los antibióticos cuando se administran por vía parenteral, tienen poca actividad antiamebiana en cualquier sitio.^{15,21}

Cuanto más tiempo se deja sin tratar esta patología, más difícil es de curar. En consecuencia, la cronicidad deberá evitarse por todos los medios posibles. No solo tienen importancia los amebicidas, sino que también son útiles las medidas

Coadyuvantes en el tratamiento de esta parasitosis. El régimen alimenticio debe ser pobre en residuos de hidratos de carbono y de elevado contenido de proteínas de origen animal fácilmente digeribles. Otros agentes antimicrobianos quizá sean necesarios para dominar la invasión microbiana concomitante.^{15,21}

El tratamiento para portadores asintomáticos de las formas leves de la amibiasis pueden ser la Emetina y la Cloroquina. Estas sustancias exterminan los quistes porque matan a los trofozoitos; se administran por ingestión. Si un periodo de medicación no cura la enfermedad, se debe recurrir a las asociaciones medicamentosas o a la administración alternada de dos antiamebianos. El fármaco más adecuado para estos pacientes suele ser una 8-hidroxiquinolina o furoato de diloxanida.^{15,23}

Para tratar la disentería amibiana aguda, colitis amibiana ulcerosa grave o crónica se utiliza el metronidazol ya que brinda un buen porcentaje de curación en estos tipos de padecimientos. El fármaco elimina no solo las amibas intestinales sino también los focos extraintestinales de infección. Si bien el tratamiento es indiscutiblemente eficaz, pero se debe usar la Emetina que se inyecta diariamente como máximo durante diez días, y la dosis

diaria total no debe exceder de 60 mg; por lo regular, los síntomas ceden en término de cuatro a seis días y las heces se tornan pálidas. La Emetina se suspende en cuanto se han dominado los síntomas agudos, se substituye por metronidazol o por un amebicida intestinal específico. Las asociaciones medicamentosas abrevian en muchos casos la curación y disminuye el porcentaje de fracasos y recidivas.¹⁵

El tratamiento de la hepatitis y abscesos amibianos en otros órganos, el metronidazol se ha convertido en el agente de elección. Se logra una frecuencia de curación muy alta con una serie terapéutica que es muy fácilmente tolerada por la mayoría de los pacientes. El tratamiento con Emetina y Cloroquina sigue siendo alternativa para el metronidazol. Cuando aparecen signos de perforación es necesario el tratamiento operatorio. La punción evacuadora o aspiración de un absceso amibiano no debe hacerse sin que el paciente haya estado sometido a la terapéutica específica por lo menos tres días. Los abscesos amibiano del pulmón y del encéfalo se tratan como los abscesos hepáticos. La intervención quirúrgica suele estar indicada en los abscesos amibiano del encéfalo. Si el paciente ha sido tratado con metronidazol y curado de hepatitis amibiana o absceso amibiano hepático, habrá curado simultáneamente la infección intestinal.^{2,15}

En la tabla I se muestra un método aceptado y uno alternativo para el tratamiento de cada tipo clínico de amibiasis. La dosis de los medicamentos aparece en las notas de pie. No se recomienda ningún fármaco como eficaz e inocuo para la quimioprofilaxis.

TABLA 1

TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS

TIPO DE AMIBIASIS	FÁRMACO DE ELECCIÓN	FÁRMACO ALTERNATIVO
<p>INFECCIÓN INTESTINAL, LEVE A MODERADA. (colitis no disenterica)</p>	<p>1. METRONIDAZOL⁴ MAS 2. FURATO DE DILOXANIDA² O YODOQUINOL</p>	<p>1. FURATO DE DILOXANIDA O YODOQUINOL MAS 2. TETRACICLINA³ SEGUIDA DE: 3. CLOROQUINA O PAROMOMICINA⁷ SEGUIDA DE: 4. C LOROQUINA.</p>
<p>INFECCIÓN INTESTINAL GRAVE (disenteria)</p>	<p>1. METRONIDAZOL⁴ MAS 2. FURATO DE DILOXANIDA O YODOQUINOL <small>SI ES NECESARIO EL TRATAMIENTO PARENTERAL INICIAL</small> 1. METRONIDAZOL INTRAVENOSO⁸ HASTA QUE SE PUEDA POR VIA ORAL. 2. LUEGO ADMINISTRAR METRONIDAZOL⁴ oral MAS FURATO DE DILOXANIDA</p>	<p>1. TETRACICLINA MAS FURATO DE DILOXANIDA O YODOQUINOL SEGUIDO DE: 2. CLOROQUINA¹⁰ O: 1. DESHIDROEMETINA¹¹ O EMETINA. SEGUIDA DE: 2. TETRACICLINA MAS FURATO DE DILOXANIDA O YODOQUINOL SEGUIDO DE 3. CLOROQUINA¹⁰</p>
<p>ABSCESO HEPÁTICO</p>	<p>1. METRONIDAZOL⁴ MAS 2. FURATO DE DILOXANIDA O YODOQUINOL SEGUIDO DE CLOROQUINA¹⁰</p>	<p>1. DESHIDROEMETINA¹¹ O EMETINA MAS 2. CLOROQUINA MAS 3. FURATO DE DILOXANIDA O YODOQUINOL</p>
<p>AMEBOMA O INFECCIÓN EXTRAINTestinal</p>	<p>COMO EN EL ABSCESO HEPÁTICO PERO SIN INCLUIR CLOROQUINA</p>	<p>COMO EN EL ABSCESO HEPÁTICO PERO SIN INCLUIR CLOROQUINA</p>

TOMADA DE GOODMAN L., GILMAN A. 1981

ACOTACIONES A LA TABLA 1

Disponible a través del Parasitic Drug Service.

¹ **Furoato de diloxanida**, 500 mg tres veces al día con las comidas durante 10 días (en niños, 20 mg/Kg divididos en tres dosificaciones diarias durante tres días).

² **Yodoquinol** (diyodohidroxiquina), 650 mg tres veces al día, durante 21 días (en niños, 30 a 40 mg/Kg máximo 2 g divididos en tres dosificaciones diarias durante 10 días).

³ **Metronidazol**, 750 mg tres veces al día durante 10 días, (en niños, 35 mg/Kg divididos en tres dosificaciones diarias durante tres días).

⁴ **Una tetraciclina**, 250 mg cuatro veces al día durante 10 días en disenteria grave, 500 mg cuatro veces al día, en los primeros cinco días, seguidos de 250 mg cuatro veces al día, durante cinco días. La tetraciclina no debe usarse durante el embarazo o en niños menores a ocho años; en niños mayores se dan 20 mg/Kg divididos en cuatro dosificaciones diarias, durante diez días.

⁵ **Cloroquina**, 500 mg (sal), diarios durante 7 días (en niños, 16 mg/Kg diarios durante 7 días).

⁶ **Paromomicina**, 25 a 30 mg/Kg (base) (máximo 3 g), divididos en tres dosificaciones diarias después de las comidas, durante 5 a 10 días, (en niños, la misma dosificación). Úsese solo para enfermedad leve.

⁷ **Metronidazol**, 750 mg tres veces al día durante 5 a 10 días, (en niños, 50 mg/Kg divididos en tres dosificaciones diarias durante 10 días). Está disponible una presentación por vía intravenosa de Metronidazol; debe cambiarse a administración oral tan pronto como sea posible, vease las recomendaciones de su fabricante para su dosificación.

8 Cloroquina, 500 mg (sal), diarios durante 14 días (en niños 16 mg/Kg, diarios durante 14 días).

9 Dehidroemetina, 1 mg/Kg por vía intramuscular o subcutánea, diarios durante el tiempo mínimo necesario para controlar los síntomas más graves (por lo general 3 a 5 días) (dosis máxima diaria 90 mg).

10 Dehidroemetina, 1 mg al día por vía intramuscular o subcutánea (se prefiere esta última), durante 8 a 10 días (dosis máxima diaria 90 mg).

11 Cloroquina, 500 mg (sal) dos veces al día durante dos días, luego 500 mg diarios durante 21 días (en niños, 16 mg/Kg (sal) diarios durante 21 días).

COMPARACION FARMACOLOGICA ENTRE METRONIDAZOL Y QUINFAMIDA

METRONIDAZOL

QUINFAMIDA

ORIGEN Y QUIMICA

Nitroimidazol sintético²

Dloroacetilquinolinol sintético³⁷

PESO MOLECULAR

171.16 g/mol

353.114 g/mol

CLASIFICACION FARMACOLOGICA

CLASE:

Antiamibiano

Antiamibiano

SUBCLASE:

Amebicida de acción sistémica e intestinal

Amebicida de acción intestinal

GRUPO:

Nitroimidazoles

Quinolinos

ACCION FARMACOLOGICA

Antiamibiano de primera elección que presenta acción amebicida tanto a nivel intestinal como extraintestinal (local y sistémico).

En la amibiasis intestinal (disentería y colitis) los síntomas mejoran en tres o cuatro días, con una dosis máxima de 50 mg/Kg diarios.

Martínez Palomo y cols. reportan cierta resistencia de *E. histolytica* hacia el metronidazol.

Requiere de una biotransformación a nivel celular para producir mutación en el parásito.^{2,15,21}

Mecanismo de acción: La acción amebicida requiere que el compuesto sea reducido en forma indicada por la ferredoxina después de que este fué transportado al interior de la célula. El producto reducido se liga con el DNA nuclear, separando a los hilos de la doble hélice, impidiendo su reacomodo, rompe las cadenas sencillas e impide su reparación con el resultado de mutación.²⁴

Antiamibiano que presenta solo acción amebicida a nivel local (luz intestinal).

en casos graves de disentería y colitis amibiana, los síntomas desaparecen totalmente en 24 horas, con una dosis de 20 mg/Kg/día.¹²

No se reporta resistencia alguna del parásito a la quinfamida.

Mecanismo de acción: A nivel local impide la propagación de los trofozoitos, destruyéndolos dentro de la luz intestinal.¹²

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS

El metronidazol se administra por vía oral, vaginal y parenteral.

vía oral: La dosis varía según la edad. **Adultos:** 1.5 g/24 hrs. **Niños:** se administra una dosis media entre 500 y 700 mg/24 hrs. durante 7 a 10 días. con una dosis máxima de 2.5 g/24 hrs. **niños:** se administra una dosis media entre 500 y 750 mg/24 hrs. durante siete a diez días, como dosis máxima 1.5 g/24 hrs. durante diez días.

vía intramuscular: la solución inyectable de 100 ml con 500 mg del fármaco, debe administrarse en perfusión intravenosa a razón de solo 20 a 60 minutos, sin necesidad de diluirse en suero.

vía vaginal: esta vía solo se utiliza en casos de enfermedad por *Trichomona vaginalis* o *Gardnerella*^{2,3}

La quinfamida se administra exclusivamente por vía oral. dosis usual: en niños hasta 9 años, se administra una dosis media entre 100 y 200 mg/24 hrs. que pueden ser repartidos en dos tomas o en dosis única, en un solo día de tratamiento. En niños mayores de 9 años y adultos, se administran 300 mg repartidos en tres tomas durante 24 hrs. o en dosis única.¹

FARMACOCINETICA

Se absorbe fácilmente a nivel intestinal posterior a una administración oral .

El metronidazol, por su pequeño tamaño molecular , se excreta por saliva, bilis, leche etc. pero principalmente por orina después de varias transformaciones metabólicas, siendo en un 50 % el metabolito glucoronido y otros como es la acetamida de gran importancia clínica por su actividad carcinogénica.²

La quinfamida no se absorbe a nivel intestinal , después de administrarla por vía oral.

Después de la administración de 20 mg/kg de quinfamida radioactiva, el nivel sanguíneo máximo de radioactividad, se observó a las 7 hrs. La recuperación de la radioactividad fue de 45 % en orina y 51 % en heces a las 24 hrs de administración por vía oral. Se identificaron varios metabolitos y productos conjugados.¹²

EVALUACION CLINICA

(BASADA EN DATOS BIBLIOGRAFICOS)

La quinfamida fué evaluada y comparada clínicamente contra el metronidazol , donde se obtuvo un 94% de cura con quinfamida, administrando 100 mg/8hrs. en solo 24 hrs. de tratamiento con este fármaco. Mientras que después de una administración de 500 mg /8hrs. durante 7 días de tratamiento con metronidazol se obtuvo un 87 % de cura.^{9,10,11,13,45,46}

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Es la indicación fundamental para cualquier tipo de amibiasis, ya sea intestinal y extraintestinal.^{2,3}

Está indicada para el tratamiento de amibiasis intestinal en sus dos formas: amibiasis aguda y amibiasis crónica. no se recomienda para ningún tipo de amibiasis extraintestinal.^{3,12}

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en caso de discrasias sanguíneas, lesiones orgánicas activas del SNC, durante el primer trimestre de embarazo y lactancia; debe evitarse la ingestión de alcohol durante el tratamiento para prevenir una reacción disulfirámica.^{2,12}

La quinfamida está contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a dicho fármaco o a los derivados del acetilquinolol.^{3,12} no existen datos sobre el uso de este fármaco durante el embarazo y lactancia, su uso bajo estas circunstancias queda a juicio del médico.³

REACCIONES ADVERSAS

El metronidazol crea una toxicidad tal que produce trastornos como: anorexia, sabor metálico, cólicos, diarrea, mareos, ataxia, somnolencia, cefalea, urticaria, erupciones morbiliformes, prurito y la reacción disulfirámica; así mismo se considera el metabolito degradativo de este fármaco *acetamida* del cual se ha comprobado su capacidad cancerígena.^{2,15,23}

No se observaron síntomas de intolerancia a la quinifamida con dosis hasta de 10 g/kg de peso en ratones, ratas y hamsters. tampoco se observaron síntomas de toxicidad ni modificaciones tisulares en perros y en monos. no se determinaron alteraciones en ratas tratadas con dosis de hasta 500 mg/kg/día durante un mes. en un número considerable de pruebas clínicas, se encontró un mínimo de pacientes que presentaron flatulencia, cólicos abdominales, mareos y cefalea. Dichos efectos secundarios fueron considerados clínicamente como insignificantes.¹²

DISCUSIÓN

1. Se llevó a cabo la comparación de entre estos dos fármacos porque el metronidazol ha sido el antiambiano por excelencia, y sigue considerándose el fármaco de primera elección en amebiasis; mientras que la quinfamida es un fármaco de innovación, cuya aparición comercial en México tiene escasos siete años actualmente (primer trimestre de 1988). No obstante la dificultad de acceso a la información de quinfamida, debido a que aún ésta se encuentra protegida por derecho de patente, en los archivos internos del Instituto de Investigación Winthrop (New York U.S.A.),³⁶ se obtuvo toda la que se encuentra a la disposición de la comunidad médica y de la salud, siendo ésta, la que nos sirvió para sustentar la comparación presente.

Esta deficiencia de información es fácilmente justificable, dada la diferencia en la fecha de aparición de quinfamida, con respecto a los otros antiambianos.^{2,9,12}

2. Ambos poseen acción antiambiana comprobada, tanto en estado agudo como crónico.

a) En la amebiasis intestinal (disenteria y colitis amebiana aguda) los síntomas mejoran en tres a cuatro días administrando metronidazol a una dosis de 50 mg/Kg/día.^{12,30,40} Así mismo la administración de la quinfamida, presenta una

mejoría a las 24 hrs. usando una dosis de 20 mg/Kg/día. De esta manera se pone de manifiesto una diferencia en la potencia farmacológica, específicamente, la quinfamida, ya que parece tener mayor potencia, debido a que requiere una menor dosis, y una duración menor de tratamiento, lo que es similar en el secnidazol pero muy diferente con el resto de los antiambianos.^{9,11,13,41}

Este hecho representa ventajas farmacológicas puesto que una dosis y duración de tratamiento menor, minimiza la posibilidad de presentar efectos adversos o incluso, efectos por sobredosisación, así mismo, al durar solamente 24 hrs., el tratamiento con quinfamida o secnidazol, permite la posibilidad de mantener un mayor control en la administración y disminuir el porcentaje de "olvidos" o discontinuidad en las tomas, lo que se presenta en terapias más prolongadas.

b) Se ha comprobado clínicamente que la quinfamida presenta mayor efectividad y tolerancia como amebicida intestinal que el metronidazol, administrando como dosis única para adulto 300 mg del fármaco. Así mismo los síntomas y trastornos desaparecen a las 24 hrs de la postmedicación.^{9,11}

3. Se encuentra reportada una cierta tolerancia del parásito hacia el metronidazol,^{17,21} no así para la quinfamida por ser un fármaco relativamente nuevo. Sin embargo, mientras no exista información que niegue la tolerancia en quinfamida, no se puede asegurar

que esto no exista. Es importante recordar que la tolerancia a un fármaco, se presenta en cierta relación con el número, frecuencia y duración de estímulos y,

en caso de quinfamida, ésta se aplica con una duración de 24 hrs., tres tomas en total, lo que pudiera favorecer en bajo grado la posibilidad de generar tolerancia.

4. Es importante recordar que la efectividad como amebicida del metronidazol, es mayor que la quinfamida, debido a que el primero es útil para amibiasis extraintestinal.^{2,15} y no así la quinfamida. Por esta razón, la presentación comercial de metronidazol es tanto oral como parenteral, mientras que quinfamida solo oral, esto limita la eficacia de quinfamida haciéndola menos eficaz que metronidazol, sin embargo, dada la acción local de quinfamida, también se muestra una reducida lista de reacciones adversas en comparación con la grande y significativa lista de reacciones adversas provocadas por metronidazol y otros amebicidas, excepto secnidazol.

5. El metronidazol se absorbe fácilmente a nivel intestinal después de una administración oral;² mientras que la quinfamida y secnidazol en las mismas condiciones no es absorbida, por lo que mientras que para el segundo es a nivel local, específicamente la acción amebicida para el primero es a nivel sistémico, en la luz del intestino.^{39,41}

6. El metronidazol, para ejercer su acción amebicida, requiere de una transformación metabólica celular (reducción del grupo 5-Nitro hasta $-NH_2$), para producir la mutación del parásito.²⁵ La quinfamida actúa directamente en la luz intestinal sobre los trofozoitos sin necesidad de una previa biotransformación, con un mecanismo de acción no bien definido aún.⁴⁶

7. La farmacocinética que presenta el metronidazol es mucho más compleja que la de la quinfamida, ya que este primero, produce varios metabolitos que se excretan por diferentes vías.² No así para la quinfamida que por su poca o nula absorción, es excretada en su mayoría por heces sin causar trastornos de ningún tipo al organismo.³⁵

8. La indicación terapéutica de la quinfamida y es exclusivamente para el tratamiento de los dos tipos de amebiasis intestinal, sea aguda o crónica; esto es, por la baja absorción intestinal que presenta dicho fármaco. No así para el metronidazol, que es utilizado para tratar cualquier forma de amebiasis. En algunos casos se requiere de la administración conjunta con otro amebicida para aumentar la eficacia del tratamiento.²

Cabe mencionar que no se logró la discusión sobre el mecanismo de acción, biotransformación y otros aspectos importantes de la quinfamida, ya que se encuentran archivados en los laboratorios del Instituto de Investigación Winthrop (USA) y son parte del derecho de patente aún no liberada.

9. Las reacciones adversas y contraindicaciones para el metronidazol son mas numerosas y de mayor interés clínico,^{2,32} que las que pueda presentar o provocar la quinifamida, debido a la severidad con la que se presentan éstas y la alta frecuencia y variedad con que se presentan; sin embargo, actualmente no se tiene un reporte en el cual se considere una investigación a fondo sobre este punto, por lo que no se puede afirmar categóricamente la ausencia de reacciones adversas importantes causadas por quinifamida y ; aunque la propia farmacocinética, basada en la escasa absorción y rápida excreción puede apoyar el hecho de encontrar solamente reacciones adversas leves a nivel digestivo particularmente.

10. El metronidazol se encuentra contraindicado de una manera mas precisa y estricta que la quinifamida, sin embargo se considera que este tiene su origen en la misma escasa información existente sobre quinifamida. No obstante, se emplean ya con cierta frecuencia en la clínica. Cabe mencionar que no se tienen reportes de contraindicaciones en niños o ancianos. Tampoco se conoce qué implicación tiene este fármaco en caso de embarazo. De esta manera, ya existe la presentación pediátrica y se aplica en población geriátrica, aunque se mantiene la reserva y precaución en embarazo.³

11. Basándonos en la demostración clínica reportada de la quinfamida, ésta, es mucho mas efectiva como amebicida intestinal, empleando una dosis única de 300 mg. Estas investigaciones permiten establecer el concepto de que dicho producto es efectivo a la dosis y tratamiento mencionado, además de ser bien tolerado, que presenta menos reacciones adversas y contraindicaciones y fácil administración, es permitido recomendarlo como uno de los productos de elección en amibiasis intestinal, aguda o crónica.^{9,10,11,13,29,45,46}

CONCLUSIONES

1. Se logró una investigación bibliográfica completa sobre los fármacos antiambianos, estudiando sus generalidades y aspectos farmacológicos, considerando a los fármacos más comunmente utilizados en el tratamiento de la amibiasis.
2. La compilación llevada al cabo sobre el fármaco antiambiano de innovación Quinfamida, no se logró a su totalidad porque la información aún pertenece a archivos internos protegidos por derecho de patente, pertenecientes al Instituto de Investigación Winthrop, en N. Y.
3. La información obtenida sobre quinfamida, nos dió suficientes datos, para poder hacer la comparación de esta con los fármacos clásicos de elección, principalmente con el metronidazol; sin embargo, se ha considerado y valorado con reserva de tal comparación,
4. Hasta ahora y con base a la experiencia clínica informada, inclusive en estudios efectuados en México, se puede afirmar que quinfamida es un producto efectivo, bien tolerado y que presenta menor número y severidad en las reacciones adversas que metronidazol y los otros amebicidas de uso tradicional, para amibiasis intestinal aguda o crónica.
5. Para quinfamida, se restringe su uso a solamente infecciones amibianas del tracto gastrointestinal, ya que no es útil para aquellas que son de tipo extraintestinal.

COMENTARIOS

En México, la amibiasis invasora es un problema de salud de considerables proporciones por la frecuencia de su aparición y por la severidad de sus manifestaciones clínicas, por lo que no hay duda de que los medios más eficaces para controlar la amibiasis son el aumento de los niveles de vida y el establecimiento de condiciones sanitarias adecuadas, en las regiones en que la enfermedad prevalece. Esto requeriría cambios sociales y económicos radicales en las sociedades sobrepobladas. Por esto, los medios necesarios para un mejor control de la amibiasis, lamentablemente se encuentra más en cambios políticos que en acciones técnicas y recomendaciones explícitas al personal médico. A pesar de esto, la investigación sigue su curso en el campo de la amibiasis; el estudio de algunas de las opciones mencionadas en este trabajo, podrá tener un efecto favorable para la solución de este problema en nuestro país y en el mundo entero.

Se sugiere que la investigación sobre quinfamida es aún joven por lo que debe de profundizarse sobre ella, debido a la aparente superioridad farmacológica que presenta, sobre los amebicidas de uso tradicional en México, lo que vendrá a mejorar las condiciones de salud y bienestar físico, en aquellos pacientes que se haga necesario su uso.

Incumbe al Q.F.B., el continuar esta investigación, y por ello, este trabajo de investigación hemerográfica pretende sentar bases para que se profundice en el tema.

Actualmente en la FES-C se hacen estudios experimentales que continuarán, la búsqueda de información con relación al tema en cuestión.

Aunque México cuenta con personal técnico y científico de alto nivel, este problema no tendrá avances significativos sin un apoyo constante a la investigación, si se tuviera, sería un trabajo mas ligero pensando en una posible erradicación de este parásito a mediano o largo plazo.

Para resolver nuestros problemas y satisfacer nuestras necesidades, es decir, para salir del subdesarrollo, México debe poseer una infraestructura científica de calidad, donde el Q.F.B. debe participar. Las dificultades existentes a fin de implementar un programa efectivo para control de la infección son enormes y tan costosas que resultan prohibitivas; es por ello, que el control de la amibiasis ha sido considerado como una de las prioridades en programas generales para el control de las enfermedades infecciosas del hombre.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alvarez Gazca Ma. Araceli., Valoración de la virulencia de una variante de *E. histolytica* resistente a metronidazol., México 1987, Tesis (Q.F.B.), F.E.S.-Cuautitlán., U.N.A.M.
- 2.- Araujo Rojas F., Treatment of chronic amebiasis in pediatric patients with a suspension of quinifamida., *Clin ther* 1983, 6 (1), 47-61.
- 3.- Baker, J. F. P.E. O'Melia, D.P. Benziger., The disposition of quinifamide in the rat., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 258, 29-38, (1982).
- 4.- Berberain, D A; R.G. Slighter, and A.R. Surrey., In vivo and in vitro amebicidal activity of N,N'- Bis(dicloroacetil) diamines., *Antibiotics and chemotherapy.*, vol. XI, No. 4, april 1961, 245.
- 5.- Biagi, Francisco., Enfermedades parasitarias., Edit. La prensa médica mexicana S.A., México 1974, 55-71.
- 6.- Biagi Francisco., El avance en el tratamiento de las parasitosis intestinales., *Rev. Gastroenterol. Mex.*, vol 48 No. 4, 1983.
- 7.- Bowman, W. C., Farmacología., 1a. ed., Edit. Jims., Barcelona España 1970.
- 8.- Bowman, W.C.; M J Rand., Textbook of pharmacology., 2a. ed., Edit. Blackwell scientific, Publications., Australia 1980.
- 9.- Brown, H. W.; F. A. Neva., Parasitología clínica., 5a. ed., Edit. Interamericana., México D.F., 1985.
- 10.- Calderón Jesus., Efectos de los anticuerpos en la fisiología de la amiba., *Rev. Ciencia y desarrollo, Conacyt.*, Mex. 28, 47, 1979.

- 11.- Chavarin T. Navarrete Salvador., Estudio abierto en 20 pacientes con un nuevo antiamibiano -hemezol-, Semana Médica de México, 1980.
- 12.- Beaver, Paul; Clifton Jm, Waine Cup., Parasitología clínica., 2a. ed., Edit. Salvat., Barcelona España., 1986, 113..
- 13.- Colin, D, et, al ; Therapeutic drugs; 1a. ed.; Edit. Churchill Livingstone; New York USA, 1991, p 66.
- 14.- Costero Cesareo., Estudio anatomopatológico de la amibiasis., Rev. Gastroent. Mex., vol. 45, No. 3, 1980.
- 15.- Cuervo Torrez, E. Vizcaino M., Datos de los archivos del departamento médico. Winthrop products, inc., Nueva York, N.Y. E.U.A. 1982
- 16.- Datos de los archivos del instituto de investigación. Sterlin Winthrop., New York N.Y. U.S.A. 1991
- 17.- Denis M. Bailey, Eldridge M. James Siggins., 1(dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol Esters. New potent antiamebic agents., Journal of medicinal chemistry., 1979, vol. 22, No.5, 559.
- 18.- Fernandez Paulo., SA LB & Oliveira cc., Estudio clínico comparativo de um novo amebicida quinfamida e de metronidazol no tratamento da amebiose intestinal. Folha médica, (BR) (1 e 2) 1986.
- 19.- Foye, W.; Principios de Química Farmacéutica, Tomo - 2 . 1a. de. Edit. Reverté, S.A. España 1988, p 840.
- 20.- Furszyfer M., Navarrete Salvador, et al., Un nuevo antiamibiano (hemezol), valoración en 20 casos., Semana médica de México., 1980.
- 21.- Guevara L., Evaluación de la tolerancia y eficacia en humanos de quinfamida, un nuevo amebicida intraluminal (tratamiento de un día) estudio doble ciego., Rev. Gastroent., Mex., vol. 45, No.2, 1980.

- 22.- Guevara L., Estudio comparativo de quinfamida frente al metronidazol en la amebiasis intestinal crónica del adulto., Rev. de Gastroenterología., México, D.F., sep. 1984.
- 23.- Guevara L., Garcha Tsao G., et al., A study whit quinfamide in the treatment of chronic amebiasis in adults., Clin ther., 1983, 6 (1), 43-46.
- 24.- Goldstein A., Farmacología., 1a. ed., Edit. Limusa., México 1979.
- 25.- Goodman Louis, Gilman Alfred., Bases farmacológicas de la terapéutica., 5A. ed., Editorial Interamericana., México 1981.
- 26.- Huggins Donald., Ensaio clinico duplo-ciego com o WIN-40.014 no tratamento da amebiasis intestinal cronica., F. Med. (BR), 85 (sup. 1): 869-870, 1982.
- 27.- Hwang, B. Y-H. G. Ykud, Clara Miad., Metabolism of 7,8-dicloro-1,2,3,4,-tetrahidroisquinoline, a phenilthanolamine-N-methyltransferase inhibitor., Rev. Xenobiótica, 1981, vol. 11, No.5, 311-318.
- 28.- Ibarra Pacheco J. Melchor., Eliminación de proteínas absorbidas en la membrana de *Entamoeba histolytica*., México 1990, Tesis (Q.F.B.), F.E.S.-Cuautitlan., U.N.A.M.
- 29.- James, H., Zoonoses., 1a. Ed., V-1, Edit. Press Inc., Boca ratón, Florida. 1982.
- 30.- Katzung Bertram G., Farmacología básica y clínica., 3a. ed., Edit. El manual moderno, México D.F., 1987.
- 31- Katz N. y A.T. Willis., Secnidazol un nuevo enfoque en el tratamiento con 5-nitroimidazol., Excerpta médica, 1989.
- 32.- Kumate Jesus., Antibioticos y quimioterápicos., 2a. ed., Edit. Francisco Méndez C., México D.F., 1981.
- 33.- López Revilla Rubwn., Vacunación contra la amebiasis., Rev. Ciencia y desarrollo, Conacyt., Mex. 28, 52, 1979.

- 34.- Litter Manuel., Tratado de Farmacología., 3a. ed., Edit. El Ateneo., B.A. Argentina., 1984, 174-182.
- 35.- Martínez Baez Manuel., Manual de Parasitología médica., 2a. ed., Edit. La prensa médica mexicana S.A., México D.F., 1967, 94-122.
- 36.- Martínez Palomo A., Patogénesis de la amebiasis., Rev. Ciencia y desarrollo, Conacyt., Mex., 28: 47-53.
- 37.- Martínez Palomo Adolfo., Las amibas, enemigos invisibles., 1a. ed., Edit. F. C. E., México D.F., 1987.
- 38.- Mersz, Ríos M. Antonio., Análisis de simodemos de *E. histolytica*., Tesis., Cuautitlán Izcalli, 1986.
- 39.- Nieto Silva, J. Alberto, Maldonado I., Ensayo terapéutico con dicloroacetil quinolinol en el tratamiento de la amebiasis intestinal en humanos., Hosmil Médica, Agosto 1982, vol. 3. No.2, 65.
- 40.- Paul, T; Alan, S.; The biology of parasitism; 1a. Ed. Edit. Alan R. Liss, Inc.; New York, USA., 1989, pp 61 - 76
- 41.- Ramírez A. Jaime., Frecuencia de *Entamoeba histolytica* en niños con diarrea crónica., Rev. Gastroent. Mex. 1986, 51: 35-38.
- 42.- Robbins, Stanley., Patología estructural y funcional., Edit. Interamericana., México D.F., 1985, 437, 928, 981, 1445.
- 43.- Roberto, R. K., Amebiasis: Infection and Disease by *Entamoeba histolytica*., 1a. Ed. Edit. CRS Press, Inc., 1986, p 68.
- 44.- Robinson C. P., Quinamide., Drugs today, 1984., Drugs today 20 (10), 479-482.
- 45.- Rosenstein, Dr. et al., (consejo editorial). Diccionario de especialidades farmacéuticas (PLM), 32va.ed., Ediciones PLM S.A., México 1993, 33.

- 46.- Sepúlveda B., La amebiasis invasora por *E. histolytica*., Gaceta Médica, Mex; 100, 201, 1970.
- 47.- Slighter, R.G., A. Yarinsky, H. P. Drobeck., Activity of quinamide against natural infections of *Entamoeba criceti* in hamsters: a new potent agent for intestinal amoebiasis., Rev. Parasitology (1980), 81, 157-168.
- 48.- Tejada Rosales Ma. E., Desarrollo de una formulación para tabletas de hemezol., México D.F., 1991, Tesina., E.N.E.P Zaragoza, U.N.A.M.
- 49.- Youmans, G.; Paterson, P., The Biologic and Clinical basis of infectious disease; 1a. Ed. Edit. W. B. Saunders Company, London 1975, p 164.
- 50.- Sagua, H; Araya, J; et al. Intestinal amoebiasis in autofagasta, Chile., Boletín Chileno de Parasitología. 1992, 47: ¼, 58 - 60.
- 51.- Thorsen, S; Ronne - Rasmussen, et al; Extra- intestinal amebiasis: clinical presentation in a non-endemic setting. ; Scandinavian - Journal- of - Infectious - diseases. 1993, 25: 6, 747 - 750.
- 52.- Ximenez, C; Sosa, O; et al; Western blot of *Entamoeba histolytica* antigenic fractions: reactivity analysis with sera from intestinal amoebiasis patients. Annals of tropical Medicine and Parasitology. (UNAM Facultad de Medicina); 1992, 86: 2 , 121 - 127.
- 53.- Abaza, H; El , Shazly, M; et al; Efficacy of secnidazole in acute intestinal amoebiasis in Egyptian patients. Journal of Tropical Medicine. 1991, 1: 5, 21 - 24
- 54.- Whaba , Yahav,; AV. Complete resolution of generalized eczema craquele after treatment with metronidazole of occult amebiasis. Journal of the American Academy of Dermatology; 1990, 23 : 4 pt I, 759- 760.
- 55.- García, Magana; Arista, V; Cutaneous amebiasis in children.; Pediatric Dermatology; México 1993. 10 : 4, 352 - 355.

- 56.- Cedillo, R; Muñoz, O: *In vitro* susceptibility of the portland 1 strain of *Giardia lamblia* (*G duodenalis*) to benzimidazole carbamates, 5 - nitroimidazoles, nitrofurans and other drugs was studied. *Journal of medical Microbiology* .México D.F. 1992, 37 : 3, 221 - 224.
- 57.- Romero, R; Aguilar, JR; et al; A therapeutic trial of a one day treatment of intestinal amoebiasis with quinfamide. México D.F. 1992, 16 : 3/4, 106 - 109.
- 58.- Taylor, RG; O'Connell, S; A simplified *in vitro* assay correlating amebicidal activity with chelation by 8 - hidroxiquinoline and related compounds. *Archivos de investigación Médica*. USA 1987. 18: 2, 119 - 126.
- 59.- Singh, PP; Srivastra, VB; Natural *Entamoeba muris* infection in rats: A new model for screening potential luminal amoebicides. *Indian Journal of Parasitology* . Bombay Indian. 1987, 11 : 1, 15 - 20.
- 60.- Nir, I; *Antiprotozoal drugs*. Side effects of drugs annual 10 : a worldwide yearly survey of new data and trends. Jerusalem Israel , 1986, 254 - 259.