

720393



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

"Proyecto de Monografía del Benzoil
Metronidazol y de Metampicilina
para la Farmacopea Nacional".

MONOGRAFIA

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

Aurora Valdés Herrera

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

TESIS 1978
AÑO M. T. 406 430 423
FECHA _____
PUB. _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

**"PROYECTO DE MONOGRAFIA DEL BENZOIL METRONIDAZOL Y
DE METAMPICILINA PARA LA FARMACOPEA NACIONAL".**

PRESIDENTE PROFRE: MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON.

VOCAL PROFRE: ENRIQUE CALDERON GARCIA.

SECRETARIO PROFRE: MARIO MIRANDA CASTRO.

1er. SUPLENTE " : ANDRES ZUÑIGA PADILLA.

2o. SUPLENTE " : RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR.

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: FACULTAD DE C. QUIMICAS Y CENTRO-
DE INFORMACION CIENTIFICA Y HUMANISTICA DE LA U.N.A.M.**

NOMBRE COMPLETO DEL SUSTENTANTE: AURORA VALDES HERRERA.

NOMBRE COMPLETO DEL ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. MARIO A. MIRANDA CASTRO.

Con Cariño
a mis Padres:

Lic. Filiberto Valdés Mora

^y
Ma. de Lourdes Herrera de Valdés

por enseñarme a conocer los valores
de la vida.

A la señora Amparo Ayala V.
por su gran apoyo y comprensión.

A mis hermanos:

Ernesto
José Francisco
Pablo
Ma. Eugenia
Flavio Benjamín

Cuya presencia es un estímulo
para mi vida.

A mi abuelo materno.
Sr. Don Rafael Herrera García.

Por su gran bondad y cariño
(in memorian)

A mi hermano.
David Valdés Herrera
(in memorian)

A todos mis amigos y compa-
ñeros.

A mis maestros, cuyo ejemplo
es baluarte a seguir por su
integridad y conocimientos.

Con una deuda grande y eterna
de gratitud al señor Domingo
Salayandía Nágera.

A mi jurado.

INDICE.

Pag.

I.- INTRODUCCION	I
II.- GENERALIDADES	4
III.- MONOGRAFIAS.	II
IV.- PARTE EXPERIMENTAL	66
V.- RESULTADOS	72
VI.- COMENTARIOS Y CONCLUSIONES	76
VII.- BIBLIOGRAFIA	79

I. - INTRODUCCION.

Desde hace varios años los Profesionales de la Química y de la Farmacia que trabajan en la Industria Química-Farmacéutica, en la Secretaría de Salubridad y Asistencia, en los Centros Universitarios y de Educación Superior del País y en otras Dependencias oficiales han venido preocupándose por la realización de establecer normas de calidad de las materias primas - para la fabricación de nuestros productos terminados, cualquiera que sea su presentación farmacéutica. Esta preocupación se tradujo en la realización de la Farmacopea Mexicana.

A pesar del interés puesto para establecer dichas normas, aún hay materias primas o monografías que no aparecen en los libros oficiales como son: Las Farmacopeas de los diferentes países, el Formulario Nacional y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y que, ya ahora, son la necesidad para nuestra profesión. Dichas monografías no cuentan con normas adecuadas en la bibliografía internacional, o el acceso a ellas resulta difícil.

Por ésta y otras razones, la Cámara Nacional de la Industria de Laboratorios Químico-Farmacéuticos, dentro de la Comisión Técnico-Consultiva nos ha permitido a los futuros profesionales Químico-Farmacéuticos ayudar a la realización de facilitar el trabajo de nuestros colegas y continuar la realización permanente de una serie de normas oficiales para la industria -- químico-Farmacéutica y que, posiblemente, puedan servir a las autoridades de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y de la de Industria y Comercio -- como sustrato para laborar la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos y para establecer las normas de calidad y de control de la Dirección General de normas de la S.I.C.

Con el fin de proporcionar los datos necesarios y suficientes para caracterizar un fármaco, invariablemente en estas monografías se mantienen un orden establecido,

El título de las monografías será el nombre recomendado o propuesto por la Organización Mundial de la Salud, empezando con el más -- significativo. Se adopta en general la ortografía española.

Se da enseguida el nombre químico según I.U.P.A.C. 1957, -- los otros nombres químicos en caso de haberlos y los nombres genéricos o -- triviales.

Para las fórmulas desarrolladas se presentan según las reglas de I.U.P.A.C.; los cíclicos y aromáticos tienen el átomo No. 1. arriba y los demás siguen en el sentido horario. Las fórmulas condensadas, comprenden todos los átomos que constituyen el producto; No. incluye las moléculas de agua y los elementos se indican en el siguiente orden: primero el carbono, segundo el Hidrógeno, después el orden alfabético.

(Cont. hoja No. 2.....)

Para el peso molecular solamente se hace referencia hasta la segunda cifra decimal, basados en la tabla del isótopo 12 del carbono. Al respecto de sus descripciones nos hemos limitado a los caracteres organolépticos sin mencionar las características Físico-Químicas.

Las monografías reunidas, como ya se mencionó antes, siguen en orden establecido que es el siguiente:

1. - Nombres Químicos y Sinónimos.
2. - Fórmula desarrollada
3. - Fórmula condensada
4. - Peso molecular.
5. - Descripción.
6. - Solubilidad.
7. - Ensayos de identidad.
8. - Temperatura de fusión.
9. - Poder Rotatorio específico.
10. - Espectrometría en el U.V.
11. - Espectrometría en el I.R.
12. - Ensayos de Pureza: a) contenido, b) pérdida al secado, - - - c) humedad, d) pH, e) acidez, f) residuo de la ignición, g) metales pesados, - - h) impurezas, i) pirógenos, j) esterilidad, k) prueba de seguridad.

13. - ~~V~~oración. - Si se reportan varios métodos, se diferenciarán con letras minúsculas del alfabeto.

14. - Conservación, Precauciones, Incompatibilidades. - Por lo que se refiere a las incompatibilidades, solamente se hablará de las Químicas encaso de haberlas.

15. - Toxicología y Tolerancia.
16. - Farmacodinamia.
17. - Usos.
18. - Dosis.
19. - Bibliografía.

A partir del punto número 15, o sea, la parte referente a toxicología, tolerancia, farmacodinamia, usos y dosis, se ha solicitado una Asesoría Médica.

Esta Asesoría médica es importante para la realización de este trabajo debido a la íntima relación que debe existir entre los Químicos Farmacéuticos y los Médicos. Es decir, el médico es especialista en lo referente -- a la acción farmacológica sobre el organismo animal y humano, sano y enfermo, que sirve de base a la aplicación terapéutica, según el proceso fisiopatológico que el fármaco ha de modificar.

Esta función del organismo normal o perturbada por la enfermedad, dá tanto al químico como al médico la oportunidad de estudiar experimentalmente la acción de los fármacos para mostrar cómo se han conocido los datos farmacológicos, que los mismos no son pura especulación, sino que derivan de lo observado en los animales y en el hombre. (Cont. hoja.....)

Para cada fármaco o grupo de fármacos se sigue un orden de exposición, describiendo: a) origen y química, conocimiento fundamental, ya que de las relaciones entre estructura química y acción farmacológica surgen deducciones de importante aplicación para el hallazgo de fármacos de gran utilidad; b) acción farmacológica de los medicamentos o de los fármacos en los animales y en el hombre; c) absorción, destino y excreción, conocimientos necesarios para una adecuada administración; d) intoxicación; e) Formas Farmacéuticas, vías de administración y dosis, f) Indicaciones terapéuticas y plan de administración, incluyendo la prescripción de los medicamentos.

De acuerdo a estos datos proporcionados al médico, éste puede retrotraer dicha función alterada a la normalidad.

II. - GENERALIDADES.

Desde que el paludismo está bajo control, la amibiasis por -- Entamoeba histolytica ocupa el primer lugar entre las parasitosis que atacan al hombre. Si conservadoramente se dice que el 20% de la Población Mundial se encuentra infectada por el parásito, equivale a decir que 600 millones de Seres Humanos la padecen y México es uno de los países que se han considerado "Patrias de la Amibiasis". Es importante por lo tanto revisar el Estado actual de los fármacos antiamibianos y presentar la experiencia de nuestro grupo.

Cuando los conquistadores llegaron al Nuevo Continente, observaron que los nativos de algunas regiones (México, Colombia, Perú y principalmente Brasil) masticaban las raíces de una planta llamada Ipeca, como tratamiento de las diarreas, que eran endémicas en grandes zonas. En 1568 esta planta fue vendida al Gobierno Francés como un remedio secreto y su uso en la desinterfa, rápidamente se generalizó en Europa y la India. Su empleo era completamente empírico, hasta 1912 cuando VEEDER demostró su eficacia "in vitro" contra Entamoeba Histolytica.

La ipecacuana proviene de la raíz seca de una planta rubiácea la Cephaelia Ipecacuana y su principio activo se debe a dos alcaloides, la cephaelina y la emetina, ambos son amebicidas pero el segundo además de ser mucho más activo, es menos tóxico.

El descubrimiento de la azomicina (2- nitroimidazol) por -- Makamura en 1955 y la demostración de sus propiedades tricomonocidas por Horie el año siguiente, abrió el camino para la síntesis química y pruebas -- biológicas de muchos nitroimidazoles. El primero en experimentarse en la desinterfa y absceso hepático amibiano fue el niridazol (29), pero debido a su toxicidad se ha abandonado.

El metronidazol ha sido ampliamente usado como tricomonocida desde 1959; en 1965 GORDEEVA fue el primero en describir su capacidad amebicida "in vitro" y desde las primeras pruebas en humanos llevadas a cabo por FOWELL ETAL en 1966 tanto en disenteria como en el absceso hepático amibiano, dejaron sentada su efectividad.

En el año de 1960, BOLEERT M. JACOB, GILBERT REG--NIER Y CORNEL CRISAN PREPARARON EL BENZOIL- Metronidazol a partir del 2-metil, 5-nitroimidazol. En amibiasis experimental, el benzoil es más potente que el metronidazol debido a que se absorbe más fácilmente administrado por vía oral.

Dentro de los fármacos antiamibianos encontramos 3 grandes grupos:

I). - Las que actúan principalmente en la luz intestinal, es decir las no absorbibles. Dentro de este grupo están, entre otros:

(Cont. Hojas.....)

1).- Derivados arsenicales: Acetarsol, Acido Fenil arsénico, - Asociación Arsénico- Bismútica.

2).- Derivados de la quinolefina: Broxiquinolefina-brobenzoxalidina, diyodohidroxiquinolefina.

3).- Preparaciones orales de emetina: Yoduro bismútico de - - emetina y dihidroemetina.

4).- Misceláneos: Clóbetamida, eticlordifene, fenantrolín quinona, furoato de diloxamida, glaucarubén.

II).- Fármacos que actúan a Nivel Tisular.

1).- Clorhidrato de emetina.

2).- Cloroquina.

3).- Conessina.

III).- Fármacos que actúan a cualquier nivel:

1).- Metronidazol.

2).- Niridazol

3).- Benzimidazol.

Dentro del grupo No. I se han descrito multitud de fármacos - a los que inicialmente por el entusiasmo de los primeros investigadores y la propaganda de las casas comerciales, se les atribuyeron cualidades extraordinarias, pero pocos han sido los que han aportado las pruebas terapéuticas, -- llevadas al cabo con todo el rigor científico.

Es interesante hacer mención sobre los misceláneos, ya que -- dentro de este subgrupo existe un gran número de fármacos, cuya eficacia -- ha sido ponderada por unos autores, pero menospreciada por otros; aún no se ha demostrado que sean mejores que los descritos anteriormente y menos aún que sean comparables con la emetina ó el benzimidazol. Algunos de -- ellos ocasionan efectos colaterales que sin ser graves, son molestos.

Grupo II.- Se usa principalmente el clorhidrato de emetina, - tiene una acción directa letal sobre E. histolytica al parecer evitando la multiplicación de los trofozoitos; se ha visto que a concentraciones de uno a varios millones es amebicida y tales concentraciones se logran en la sangre con dosis terapéuticas.

Tiene algunos efectos sistémicos indeseables, de naturaleza tóxica, principalmente en el aparato digestivo, sistema neuromuscular y el miocardio. Se manifiestan principalmente en forma de náuseas, vómito, diarrea y dolores musculares en el cuello y extremidades, todos ellos generalmente -- leves y pasajeros; en miocardio se han descrito: aplanamiento de la onda T y -- prolongación del espacio Q-T, estos cambios electrocardiográficos aunque son frecuentes, son temporales y raras veces obligan a suspender el tratamiento, -

En el servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional no se ha suspendido su administración.

Con respecto a la cloroquina, que es un derivado de las quinonas usado como antiplásmico. En 1948 CONAN demostró su eficacia en el tratamiento del obscuro amibiano. Es una sustancia que se absorbe casi en su totalidad por el intestino y se excreta lentamente por el riñón; su concentración en el hígado es de 700 veces mayor que la del plasma, lo que explica su valor en la amibiasis hepática y su acción nula en la luz y pared intestinal.

Para decidir el valor real de un fármaco dado, las pruebas "in vitro" o en animales de experimentación son muy útiles; sin embargo, no son un reflejo fiel de lo que sucede en el hombre. Es por esto que la valoración clínica en los pacientes es el medio más exacto con que se cuenta en la actualidad. Para que esta valoración tenga trascendencia, es necesario que los distintos grupos o individuos que experimentan un fármaco, sigan parámetros estandarizados y así los resultados sean comparables.

Con el descubrimiento de los antibióticos y el estudio de los diversos aspectos relacionados con las drogas o fármacos antimicrobianos, se modificó considerablemente el curso de las enfermedades infecciosas, tanto que se llegó a pensar que prácticamente desaparecerían.

La realidad ha sido otra. Han surgido problemas íntimamente relacionados a la aparición de cepas resistentes a estos antibióticos, cepas microbianas que han multiplicado la morbilidad y mortalidad de muchos padecimientos infecciosos.

Un número creciente de bacterias son capaces de producir enzimas tales como la penicilinasasa, que inactivan y degradan algunos antibióticos de uso común, como la penicilina y la ampicilina hidrolizándolas y transformando las en ácido penicilínico, completamente carente de propiedades bactericidas.

Este fenómeno es conocido como "resistencia microbiana", es decir, la capacidad que tienen los microorganismos patógenos de sobrevivir al ataque antibiótico, fundamentalmente la resistencia tenaz de los estafilococos productores de penicilinasasa.

La bioquímica y la investigación clínica, no han cesado en la búsqueda de nuevos compuestos antibióticos que resuelvan este problema.

Y es así como han aparecido antibióticos de diversa índole y vario espectro antimicrobiano, como: Tetraciclina, Cloranfenicol, Etreptomicina Kanamicina, Cefalosporina, Eritomicina, Novobiocina, Ampicilina, etc., que parcialmente han ido cubriendo diversas especies microbianas, pero que han adolecido de fallas ya sea en su poca resistencia a la penicilinasasa, en su espectro antimicrobiano más bien reducido, por carecer de acción bactericida.

En 1952, Shenan produjo la penicilina V; de este descubrimiento y del aislamiento del núcleo fundamental de la penicilina, el ácido 6-amino-penicilánico, sucesivamente se aislaron: en 1960 la Feneticilina (fenoxi-etil-penicilina).

lina) y la meticilina (dimetoxi-fenil-penicilina).

En 1961 se obtuvo la Oxacilina (metil-fenil-isoxazobil-penicilina) y la cloxacilina, en 1962 la ampicilina (d-alfa-amino-bencil-penicilina) y la dicloxacilina en 1964.

Estos nuevos compuestos antibióticos derivados del núcleo -- fundamental de la penicilina y conocidos y genéricamente como penicilinas se misintéticas, están caracterizados por poseer todos ellos este núcleo común natural, el ácido 6-amino, penicilánico y una cadena lateral que es variable para cada uno de ellos.

Estas cadenas laterales sintéticas, confieren a los distintos -- compuestos propiedades farmacológicas y terapéuticas diferentes, lo que ha permitido diferenciarlos en 3 grupos:

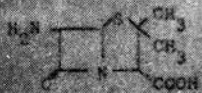
1). - Penicilinas que actúan fundamentalmente sobre gérmenes grampositivos; son estables en medios ácidos, por ejemplo: La Penicilina V.

2). - Penicilinas de gran estabilidad en medios ácidos, activas sobre cepas de microorganismos generalmente resistentes a la penicilina, -- pero con espectro reducido (grampositivos), por ejemplo: Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina.

3). - Penicilinas que son estables en medios ácidos, de amplio espectro, activas sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, pero son inactivadas por la penicilinasasa, por ejemplo: la ampicilina.

En este último grupo, pero con características muy singulares ya que no es inactivada por la penicilinasasa hace su aparición un nuevo antibiótico: el Ácido D-6 alfa-metelen amino fenil acetamido penicilánico, conocido genéricamente con el nombre de Metampicilina.

Para que se pueda apreciar en una forma más completa el núcleo común natural de algunos antibióticos semisintéticos, se presenta a continuación una serie de compuestos, todos ellos derivados del núcleo fundamental conocido con el nombre de : 6-APA.



6 APA

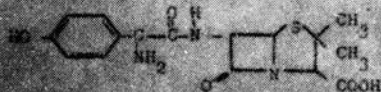
$C_6H_{12}N_2O_2$
 MW 144.18
 MP 209-210.000

$[\alpha]_D^{25} + 27.5$

$C_{16}H_{17}N_3O_4S$
 MW 351.42
 MP 222-227.000
 $[\alpha]_D^{25} + 1.5$



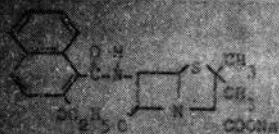
AMPICILIN



AMOXICILLIN

$C_{16}H_{19}N_3O_5S$
 MW 365.44
 MP

$[\alpha]_D^{25}$



NAFCILLIN Sodium Salt

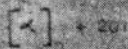
$C_{21}H_{21}NaO_5S$
 MW 456.46
 MP



OXACILLIN Sodium Salt

$C_{19}H_{18}N_2NaO_5 \cdot H_2O$

MW 447.43
 MP 188 dec.



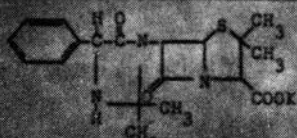
CARBENICILLIN Sodium Salt

$C_{17}H_{16}N_2NaO_5S$

MW 402.4

MP





HETACILLIN Potassium Salt

$C_{19}H_{27}N_3O_4S$
 MW 417.53
 MP 170°

[X]⁻



METAMPICILLIN Sodium Salt

$C_{19}H_{27}N_3O_4S$
 MW 417.53
 MP 170°

[X]⁻



OXACILLIN Sodium Salt

$C_{19}H_{27}N_3O_5S$
 MW 457.89
 MP 170° (dec.)

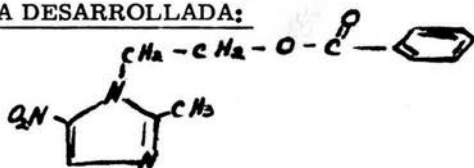
[X]⁻ · H₂O

III. - MONOGRAFIAS.

1. - NOMBRES QUIMICOS Y SINONIMOS.

Benzoil metronidazol. Su nombre químico según I.U. PAC. 1957 será:
Benzoato de 1-2- hidroxietil-2- metil-5- nitroimidazol.

No presenta Nombres genéricos.

2. - FORMULA DESARROLLADA:3. - FORMULA CONDENSADA.

C₁₃ H₁₃ N₃ O₄

4. - PESO MOLECULAR.

276.26

5. - DESCRIPCION:

Polvo cristalino blanco-crema y sabor amargo.

6. - SOLUBILIDAD.

Soluble en ácido acético y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Insoluble en agua.

7. - ENSAYOS DE IDENTIDAD.

a). - Alcalinizar una suspensión de benzoilm etronidazol en agua con solución de hidróxido de sodio y calentar ligeramente, después de la hidrólisis se obtiene un precipitado, el cual responde a las siguientes reacciones.

a 1). - Calentar aproximadamente X mg de precipitado con una mezcla de 1 ml. de agua, 0.25 ml de HCL y 10 mg de zinc en polvo en un B.M. por 5 - min. Enfriar, filtrar y añadir 1 ml. de solución de Na NO₂ (1:100) v/v recién preparada. A 1ml. de esta solución añadir 1ml de SR de 2 naftol. Se produce un intenso color rojo.

a 2). - Disolver aproximadamente XXX mg. del precipitado en 2 ml. de SR de Na OH, calentar ligeramente. Se produce un intenso calor violeta que cambia a amarillo por adición de un exceso de HCL dil y otra vez a rojo-violeta por nueva adición de Na OH S.R.

(Cont. Hoja.)

a 3). - Disolver aproximadamente ML mg. del precipitado en 10 ml. de H₂SO₄ dil (1:350 v/v), añadir 10 ml. de SR de trinitrofinol y dejar reposar por 30 min. Lavar el precipitado obtenido con varias porciones de agua fría, secar a 105 °C por 1 h. El producto obtenido funde a 148-152 °C.

8. - TEMPERATURA DE FUSION.

98-102 °C.

9. - ESPECTROMETRIA EN EL U. V.

En etanol en solución al 0.001% (P/V) presenta máximos a 230-231 nm, 309-310 nm y un mínimo a 259-260 nm. En el máximo de 309-310 nm. E₁^{1%}_{1 cm} 335(± 10 %).

10. - ESPECTROMETRIA EN EL IR.

En dispersión la mezcla al 2% de la muestra del benzoilmetronidazol con KBr, es el mismo y tiene la misma intensidad del correspondiente a la mezcla igualmente tratada con el Patrón de Referencia.

11. - ENSAYOS DE PUREZA.

a). - CONTENIDO. - No menos de 99% y no más de 101 % de C₁₃H₁₃N₃O₄, calculado sobre substancia desecada a 105 °C.

b). - PERDIDA AL SECADO. - No más de 1% a 105 °C.

c). - pH. - 5-7 Suspensión acuosa al 2% (P/V).

d). - RESIDUO DE LA IGNICION. - No más de 0.1 %

e). - METALES PESADOS. - No más de 20 p.p. m, determinados según F.N.E.U.M. 4a. Edición.

f). - IMPUREZAS. - Determinar por Cromatografía en Placa Fina. Se deberá obtener una sola mancha. Preparar 3 cromatogramas sobre el mismo medio absorbente:

1o.). Es para el benzoilmetronidazol muestra.

2o) Para la Substancia Patrón en el que se usa el mismo peso que el de la muestra.

3o) Para una mezcla preparada con porciones aproximadamente iguales de la substancia muestral y de la substancia Patrón; porciones que a su vez son las mismas en peso que las de los dos primeros cromatogramas.

Los componentes aislados de las sustancias cromatografiadas -- -- producen manchas características en cada cromatograma. Estas se pueden localizar por inspección bajo luz ultravioleta, después de algún tratamiento con reactivos que se aplican mediante un atomizador sobre las placas. Si la sustancia muestra, y la sustancia Patrón son idénticas, los 3 cromatogramas resultarán de igual color y con el mismo valor Rf. El cromatograma de la mezcla produce una sola mancha; su valor Rf es igual a 1.0.

12. - VALORACION:

a). - Pesar con exactitud 100 mg de benzoil metronidazol, colocarlos - en un matraz volumétrico de 100 ml. disolver con etanol y aforar. Tomar -- una alcuota de 1 ml. y llevarla a 100 ml. con etanol para obtener una concentración de 10 mcg/ml.

Determinar la absorción de esta solución a 309-310 nm usando etanol como blanco. Efectuar una determinación en las mismas condiciones con benzoil metronidazol patrón.

La cantidad mcg de muestra por ml (P/V) se determina por la fórmula:

$C(AU/AS)$.

• DONDE:

C= Concentración en mg/ml del Patrón.

Au= Absorbancia de la solución muestra.

As= Absorbancia de la solución patrón.

b). - Disolver alrededor de 500 mg, exactamente pesados, en 100 ml. de ácido acético Glacial y 10 ml. de anhídrido acético. Titular con HCl - 0.1N detectando el punto final potenciométricamente. Cada ml. de HCl - 0.1 N equivale a 27.62 mg de C13 H13 O4 N3.

c). - Disolver alrededor de 500 mg, exactamente pesados, en 80 ml. de dimetilformamida, agregar 3 gotas de timolftaleína S.R como indicador y titular con solución de metóxido de litio 0.1N. Cada ml de la solución de metóxido de litio 0.1N equivale a 23.22 mg de C13 H13 O4 N3.

13. - CONSERVACION:

En frasco bien cerrado, al abrigo de la luz.

14. - TOXICOLOGIA Y TOLERANCIA.

Desde el punto de vista de la toxicidad, el benzoil metronidazol es -- bastante inocuo.

Tiene una Ld 50 en ratones de 7.0 g/Kg oralmente.

La administración oral crónica en jarabe en dosis de 10 a 20 veces - mayor que las usadas en la clínica, fueron bastante bien toleradas por ratas y cerdos de guinea.

Una dosis hasta de 2.4 g por día dividida en 3 tomas de 800 mg. cada una, o una sola dosis al día durante un tiempo de 10-20 días en general ha sido bien tolerada, aunque la mayoría de los casos presentan a las dosis máximas reacciones secundarias como son:

- 1). - Náuseas: es la más frecuente.
- 2). - Diarrea: es menos común.
- 3). - Vómito: poco común.
- 4). - La orina casi siempre adquiere un color oscuro.

Estos síntomas no impidieron continuar el tratamiento y desaparecieron 2 días después de terminado.

Puede presentarse muy ocasionalmente también, Lengua saburral, -- depresión, insomnio, molestia uretral, rash cutáneo transitorio y cefalea. - Todos estos síntomas desaparecen al terminar el tratamiento.

15. - FARMACODINAMIA.

El Descubrimiento de la "azomicina" (2- nitroimidazol) por Nakamura en 1955 y la demostración de sus propiedades tricomonocidas por Horie al año siguiente, abrió el camino para la síntesis química y pruebas biológicas de -- muchos nitroimidazoles. El primero en experimentarse en la desinterfa y absceso hepático amibiano fue el niridazol, pero debido a su toxicidad se ha abandonado.

El benzoilmetronidazol es un derivado del 1-(2-hidroxietil)- 2- metil- 5-nitroimidazol, comunmente conocido com "metronidazol". El benzoilo es un compuesto con actividad antiprotzoaria y usado en el tratamiento de la amebiasis intestinal aguda, abscesos hepáticos amebianos, tricomoniasis entre otros con resultados terapéuticos efectivos en un porcentaje elevado de enfermos.

Con la finalidad de verificar la potencia terapéutica del benzoilmetronidazol en pacientes con amibiasis intestinal, se reunió un grupo de 20 enfermos con proctitis ulcerosa amibiana, provenientes de los Departamentos Institucionales de Proctología en México. Catorce pacientes fueron del sexo Masculino y 6 del femenino. Las edades límites fueron 4 años del menor y 68 -- años del mayor .

Todos los pacientes se sometieron a rectosigmoidoscopia y para incluir un caso en la serie se cumplieron los siguientes requisitos:

(Cont. hoja.....)

1). - Identificación de una imagen endoscópica típica de proctitis ulcerosa amebiana.

2). - Aislamiento y demostración del trofozoito de *Endameba Histolytica*, en muestras tomadas directamente de las úlceras.

Diez pacientes adultos y dos niños de 4 y 7 años de edad, respectivamente, recibieron 400 mg. de benzoilmetronidazol tres veces al día, durante 10 días.

A 7 adultos y a una niña de 11 años, se les prescribió el medicamento a razón de 800 mg 3 veces al día. Tres de los adultos estuvieron en tratamiento 10 días. Otros 2 y la niña, lo tomaron 15 días y en los 2 restantes se prolongó 20 días.

La posología y la duración de los tratamientos variaron a juicio del médico tratante, de acuerdo con la severidad del cuadro clínico, de las alteraciones observadas por endoscopia y con la evolución.

18 de los 20 enfermos tratados advirtieron remisión de los síntomas -- propios de la enfermedad; en ellos las úlceras rectales cicatrizaron y el trofozoito no pudo recuperarse más de las muestras de toma directa.

Debe hacerse notar que se juzgó pertinente prolongar el tratamiento hasta completar 15 días en 3 casos y 20 días en dos más, porque al efectuar la revisión el décimo día, se comprobó que en esos enfermos persistían las úlceras el parásito, o ambos, pero habían mejorado.

El estudio de Powell y colaboradores en pacientes con disentería amebiana mostró que la efectividad aumentó con la dosis recibida por el paciente: con 600 mg diarios el índice de curación fue de 45.3 %, con 1200 mg de 55% y con 2400 mg resultó de 88%. En nuestra casuística los factores fueron diferentes: -- con 1200 mg diarios curó el 91.66 % de los enfermos y con 2400 mg. curó solo el 87.5% de los casos correspondientes. Las diferencias se supone que obedecieron a la distinta severidad de los cuadros clínicos.

El caso que fracasó con 400 mg suministrados 3 veces al día durante -- 10 días correspondió a una niña de siete años de edad en la que no hubo mejoría clínica en el lapso citado y en la cual persistieron las úlceras sin variación, con trofozoito en ellas.

Los casos de proctitis ulcerosa tales como las de esta serie, son los ideales para investigar la efectividad renal de los fármacos amebicidas y los resultados obtenidos en ellos deben servir para normar el criterio terapéutico en toda variedad de casos de amibiasis intestinal.

Los autores de este estudio clínico opinan que las investigaciones conducidas en pacientes con "colitis amebiana", sin lesiones rectales, carecen de elementos de juicio seguros para derivar conclusiones. En efecto, en ese tipo anatómico-clínico únicamente se cuenta con los exámenes coproparasitológicos para dictaminar que un caso ha curado. Semejante norma pasa por alto que el protozoario aparece periódicamente en las heces y que, por tanto, los resultados negativos pueden ser falsos.

(Cont. hoja.....)

A este respecto, es muy interesante recordar un trabajo que se realizó en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición de la Ciudad de México, que consistió en someter a un grupo de enfermos con colitis amibiana a tratamiento con amebicidas y a otro, de control, a placebas. Fue sorprendente advertir que el mayor porcentaje de negativización de los exámenes coproparasitológicos ocurrió entre los pacientes que recibieron placebos.

Además debe tenerse presente que a menudo los medicamentos determinan mejoría subjetiva, sin desaparición concomitante de las úlceras amibianas, con persistencia del parásito en ellas.

En el estudio aludido, que se llevó a cabo en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, se observó que los enfermos de colitis amibiana crónica mejoraban más de sus síntomas cuanto mayor era el atractivo de los colores de los medicamentos con placebas.

Con base a sus observaciones absolutamente objetivas a propósito del "benzoilmtronidazol", les parece recomendable que la duración de los tratamientos en los casos de amibiasis intestinal sin lesiones rectales sea de 20 días continuos, pues si bien 10 días bastarán para un buen porcentaje de casos, el índice de curación se elevará prolongando la medicación. Por cuanto se refiere a los casos de proctitis, la observación endoscópica de las úlceras y los exámenes de toma directa, normarán el criterio.

Lo pequeño de la casuística queda compensado por la rigidez empleada -- tanto para seleccionar los pacientes, como para ejercer el criterio de curación. Los éxitos cobran importancia también, por su concordancia uniforme con los estudios cuyos resultados se concentran en forma numérica en los siguientes cuadros.

CUADRO I 17

SINTOMAS INICIALES EN LOS 20 ENFERMOS CON PROCTITIS UCEROSA AMIBIANA.

	No. de Pacientes	Porcentaje
Diarrea	17	85
Dolor Abdominal.	15	75
Moco y Sangre en las Heces.	20	100
Tenesmo	12	60
Meteorismo	12	60
Sensación de Vaciamiento Incompleto del Recto	7	35
Sensación de Cuerpo Extraño en el Recto.	4	20
Constipación	1	5

CUADRO II

ELEMENTOS PARA SATISFACER EL CRITERIO DIAGNOSTICO.

	No. de Casos	Porcentaje
Imagen Endoscópica de Proctitis Amibiana	20	100
Hallazgo de Trofozoito Amibiano	20	100

CUADRO III

EVOLUCION DE LOS SINTOMAS.

	No. de Casos	Porcentaje
Mejoría	18	90
No hubo Mejoría	2	10

CUADRO IV

CLASIFICACION DE LOS RESULTADOS DE ACUERDO CON LA POSOLOGIA Y LA DURACION DEL TRATAMIENTO.

DOSIS	No. de Casos	Cicatrización de las úlceras	Erradicación del trofozoito
400 mg 3 veces al día durante 10 días.	12	11	11
800 mg, 3 veces al día durante 10 días.	3	3	3
800 mg, 3 veces al día durante 15 días	3	3	2
800 mg, 3 veces al día durante 20 días	2	2	2
	20	19 (95%)	18 (90%)

CUADRO V

RESUMEN DE LOS RESULTADOS.

		PORCIENTO
TOTAL DE CASOS ESTUDIADOS	20	100
CASOS CURADOS	18	90
FRACASOS	2	10

Las investigaciones practicadas en el extranjero en pacientes con manifestaciones extra-intestinales han sido repetidas en nuestro medio, pero los resultados no han sido tan buenos como los de Powell. Este obtuvo 100 % de curaciones en abscesos hepáticos amebianos y Chávez Max y García Torres sólo lograron el 70% .

b). - ABSCESOS HEPATICOS AMEBIANOS

Se seleccionaron 10 enfermos del sexo masculino entre los 30 y 40 años de edad, todos tienen antecedentes de nutrición deficiente y la de ingerir por varios años bebidas alcohólicas en cantidades importantes. La mayoría (6 casos) tenían el antecedente de haber sufrido trastornos intestinales compatible con amebiasis solo uno (no. 3) presentó manifestaciones disentéricas intestinales agudas, un mes antes.

(Cont. hoja) R

El diagnóstico de absceso hepático amebiano fue fundado clínica y radiológicamente y, en los casos 3, 8 y 9 se sugirió que el proceso hepático estaba complicado con infección bacteriana secundaria. El promedio de evolución del padecimiento, al iniciarse el tratamiento, fue de 8 a 10 días.

La fiebre en la mayoría oscilaba entre 38° y 39 °C de curso muy irregular; en los casos 3, 8 y 9 las temperaturas fueron superiores a los 39 °C.

En la mayoría se encontró hepatomegalia global dolorosa, que rebasaba el borde costal 3 o 4 cm; en los casos 3, 8 y 9, el lóbulo izquierdo del hígado era mayor y más doloroso. En todos había dolor cuando se presionaba los últimos espacios intercostales derechos.

El crecimiento hepático fue comprobado radiológicamente y ninguno mostró esplenomegalia. Los casos 3, 8 y 9 tuvieron condensación basal derecha, con alteración del perfil diafragmático e inmovilización del mismo en la observación radiológica.

La cuenta de leucocitos fue entre 10,000 y 20,000 por mm³, con 90 % o más de neutrófilos. En todos, la parasitoscopia fecal para investigar entamoeba histolytica fue negativa antes y después del tratamiento.

Después de su administración oral, el fármaco es rápido y eficientemente absorbido; se metaboliza parcialmente y sus productos al eliminarse obscurecen la orina. En humanos se ha visto, que a la hora de tomar 250 mg se tienen niveles sanguíneos de 3 a 4 g por ml. En estudios "in vitro" con cultivos axénicos de *E. Histolytica*, Diamond ha demostrado que con concentraciones de 0.5-ug/ml es amebicida (dosis 10 veces menores que las requeridas para la emetina). En animales de experimentación, también ha demostrado su gran efectividad en la amibiasis hepática. Clínicamente se ha usado en todas las edades, en amibiasis intestinal, hepática, cutánea y genital, así como en cuadros intestinales por "giardia lamblia".

Tiene la ventaja sobre la emetina, que además de compartir su actividad sistemática, puede administrarse por vía oral no siendo tóxica sobre el miocardio.

Durante el tratamiento, los pacientes no deben tomar bebidas alcohólicas ya que pueden presentar síntomas semejantes a los que se presentan al tomar antabus.

Recientemente con objeto de determinar la dosis efectiva más baja, se llevaron al cabo en Durban una serie de pruebas terapéuticas, con los siguientes esquemas: 2.4 g en una sola dosis, 800 mg 3 veces al día por dos días, 2.4 g g. en una sola dosis durante 2 días, 2.4 g dos veces al día y 1.2 g en una sola dosis. En 80 pacientes con disentería hubo un promedio de fallas que varió entre 18 y 60%; en los casos de absceso no se han descrito fracasos, pero sí muchos enfermos respondieron lentamente. En la India informan que casi todos los pacientes que recibieron una dosis de 2.4 g, presentaron intolerancia en forma de vómito profuso. En casos de amibiasis crónica, han observado en Pakistán buenos resultados en 92% de los casos, con la administración de 1 g al día du-

rante 6 - 8 días.

Por lo que se refiere a la dosis en nuestro medio han encontrado que en casos habituales de abscesos hepáticos, se obtienen resultados semejantes con 2 g diarios en 3 dosis por 5 días, que por 10 días.

Desde hace tiempo, nuestro grupo de investigadores ha establecido 4 categorías en los resultados:

- 1). - Curación con la utilización exclusiva de un esquema terapéutico.
- 2). - Curación con la utilización de un producto, más la adquisición de otras o de un procedimiento quirúrgico: punción evacuadora o drenaje - abierto.
- 3). - Defunción.
- 4). - Recaída en plazo menor de 3 meses.

En esta forma se ha logrado una mayor precisión en la evaluación de los resultados y nuestros promedios de curación, en un grupo seleccionado de casos ha sido superior al 90% semejante al informado por otros autores.

c). - EN PEDIATRIA.

Un ensayo clínico del benzoilmetranidazol fue hecho en 51 niños con amebiasis intestinal aguda. El fármaco fue dado en dosis única de 25 mg/Kg para -- comparar resultados con aquellos en una previa tentativa de 50 mg/Kg. diarios.

Cuarenta y siete pacientes fueron ambulatorios y 4 hospitalizados por -- ser casos más serios. La examinación del excremento con muestras fecales -- directas fueron hechas diariamente durante los primeros 5 días y 2-3 veces -- después por semana.

El rango parasitológico de cura fue de 85% sobre el segundo día de tra-- tamiento, el 95% en el tercero y el 88% un día después.

Exámenes continuos en la primera semana después del tratamiento revelaron un 87% de cura y en la segunda semana fue del 86%, mejorando considerablemente los signos y los síntomas. El porcentaje de excremento acuoso o -- suelto varió del 54% antes del tratamiento al 6% después de éste, dando un incremento de excremento acuoso o suelto ~~varió del 54% antes del tratamiento al 6% después de éste, dando un incremento de excremento~~ sólido del 2 al 56%.

En 45 niños que presentaban sangre en el excremento antes varió subsecuentemente, encontrando estos síntomas después del tratamiento en sólo 2 niños. No se observó ningún signo tóxico.

Hay que hacer notar que en estos niños se encontró un alto índice de -- otras infestaciones de parásitos.

Los resultados del tratamiento con dosis diaria de 25 mg/Kg no mostró una diferencia significativa con los resultados obtenidos con dosis diarias de 50 mg/Kg. Una sola dosis diaria a bajas concentraciones del benzoil metronidazol en el tratamiento de amebiasis intestinal, ofrece ventajas prácticas y económicas.

16. - USOS

El benzoil metronidazol es usado en el tratamiento de la tricomoniasis. Powel y Col. lo experimentaron en el tratamiento de la amebiasis intestinal aguda y en el absceso hepático amebiano con resultados terapéuticos efectivos en un porcentaje elevado de enfermos.

Es un amebicida directo, por lo que en la amebiasis intestinal y extraintestinal pura es altamente eficaz.

Es una sal que se ha venido utilizando desde hace varios años en el tratamiento de diversas parasitosis por protozoarios, tales como: Tricomonas giardias, leishmania y tripanosomas.

En forma de suspensión mostró una acción tricomonacidal "in vitro" con concentraciones menores de 5×10^6 M y en vivo administrada en forma oral a ratones en dosis de 250-300 mg/Kg/ día durante 10 días.

Administrado oralmente, tiene una alta efectividad en el tratamiento de "Trichomonas vaginales" tanto en hombres como en mujeres. Aplicación tópica por inserción dentro de la vagina se podría usar como un suplemento de la terapia oral cuando fuese necesario, pero tal tratamiento rara vez cura a un paciente con protozoarios en glandulas para-uretral y en folículos endocervical debido a que lo protegen de la acción del fármaco aplicado en esta forma. La actividad biológica de este fármaco en suero y orina es efectiva contra los tricomonas extra e intravaginales, ya que después de una dosis terapéutica la concentración en el suero y en la orina alcanza niveles tricomonacidales en una hora llegando a su máximo en 2-3 horas y persiste en el suero hasta 12 horas después. Es excretado principalmente por la orina, aunque aparece algunas veces, en la saliva y la leche.

Es específico para tricomonas llamadas T. vaginales que son las responsables de la vaginitis, pero no es activo este fármaco contra "Candida albicans" y otros gérmenes u organismos que también causan la Vaginitis. La flora normal vaginal no es afectada por el benzoil metronidazol.

El 90% de los casos tratados de tricomoniasis se curaron después de un tratamiento. La mayor parte de los restantes, sanaron con un segundo tratamiento.

Es posible que el hombre reinfecte a su compañera cuando éste padece una tricomoniasis asintomática; es conveniente que se trate al hombre cuando

(Cont. hoja.....)

hay necesidad de un segundo tratamiento para la mujer.

En los casos de gingivostomatitis herpético, herpangina y úlceras -- aftosas, es poco usual un tratamiento con benzoil metronidazol aunque se -- podría dar.

Respecto a los casos de pacientes con amibiasis intestinal, hepática, cutánea y genital, clínicamente se ha usado en todas las edades en forma -- comparativa contra la emetina. Tiene la ventaja sobre ésta, que además de -- compartir su actividad sistémica, puede administrarse por vía oral y es me -- nos tóxica sobre el miocardio. Recientemente se ha administrado a grandes -- grupos de población y se ha visto que puede tener una acción preventiva.

En fecha reciente, Powel y colaboradores informaron que hab fan ob -- tenido resultados favorables con este fármaco, en pacientes con disentería -- amibiana o con abscesos hepáticos del mismo origen. En un grupo de 25 cas -- os de disentería obtuvieron 88% de curaciones y en 10 enfermos con absce -- sos del hígado, el índice de efectividad fue de 100%.

a). - RECOMENDACIONES TERAPEUTICAS.

Es un hecho aceptado, que todos los portadores de quistes deben re -- cibir tratamiento, por el peligro de contaminar a la población y por la posi -- bilidad de desarrollar en cualquier momento una amibiasis invasora; en este -- caso podemos utilizar el benzoil metronidazol, al igual que en aquellos pa -- cientes que tienen molestias colónicas y en los que se encuentran quistes de -- "E. histolytica" en las heces, pero no ulceraciones en la rectoscopia, pue -- de tener un colon irritable y ser portadores de amibas, o bien puede nade -- cer una colitis amibiana crónica. Aquí está indicado hacer reacciones sero -- lógicas, para tratarlos como portadores o como amibiasis invasora.

DOSIS

1. - Dosis Oral en mg/Kg en 12 y 24 hrs.

a). - Adultos: se efectuará el cálculo de acuerdo con el peso de la -- persona de la siguientes manera:

$\frac{\text{Peso en Kg}}{1,200 \text{ mg}} \times 100 = \text{mg/Kg en 12 hrs.}$

$\frac{\text{Peso en Kg}}{2,400 \text{ mg}} \times 100 = \text{mg/Kg en 24 hrs.}$

b). - Pediatría: Se puede calcular por 2 métodos:

1). - Regla de Clark: $\frac{\text{Peso en Kg}}{70} \times \text{dosis del adulto} = \text{mg/Kg-12 hrs.}$

(Cont. Hoja.....)

2). - Dosis establecida experimentalmente:

10-40 mg/Kg en 24 hrs.

5- 20 mg/Kg en 12 hrs. dependiendo de la severidad del caso.

2. - DOSIS ORAL POR TOMA:

a). - Adultos: 800 mg, 3 veces al día.

b). - Pediatría:

a). - $\frac{\text{Peso en Kg}}{70} \times 800 \text{ mg} = \text{Dosis, 3 veces al día.}$

b). - $\frac{\text{Superficie en m}^2}{1.7 \text{ m}} \times 800 \text{ mg} = \text{Dosis 3 veces al día.}$

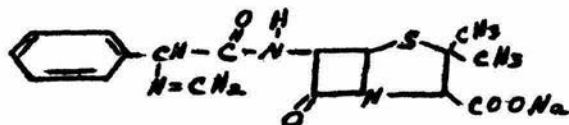
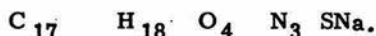
3. - DOSIS ORAL POR DIA:

a). - Adultos: 2400 mg.

b). - Pediatría: 25 mg/ Kg ó 50 mg/ Kg.

1. - NOMBRES QUIMICOS Y SINONIMOS.

Sal sódica del ácido (-) alfa-metilamino fenil acetamido penicilánico
Metampicilina.

2. - FORMULA DESARROLLADA.3. - FORMULA CONDENSADA.4. - PESO MOLECULAR.

383.40

5. - DESCRIPCIÓN.

Polvocristalino blanco o pajizo claro, higroscópico.

6. - SOLUBILIDAD.

Muy soluble en agua y alcohol metílico; poco soluble en acetona e insoluble en los demás solventes orgánicos.

7. - PODER ROTATORIO ESPECIFICO.

En solución acuosa al 2% $[\alpha]_D^{20} = + 90^\circ \pm 5^\circ$

8. - ESPECTROMETRIA EN EL I. R.

El espectro de absorción I.R. de la mezcla al 0,5% (P/V) de la muestra de metampicilina con K Br, es el mismo y tiene la misma intensidad del correspondiente a la mezcla igualmente tratada con el Patrón de Referencia.

9. - ENSAYOS DE PUREZA.

a). - CONTENIDO. No menos de 90% como sal de sodio.

b). - HUMEDAD. - Determinarla por el método de Karl Fischer no menor de 2 % ni mayor de 5 %.

c). - pH. - 6 - 8 en solución acuosa al 10% (P/V).

d). - IMPUREZAS: Determinar por Cromatografía en Placa fina, que -

se deberá obtener mancha simple. Preparar 3 cromatogramas sobre el mismo medio adsorbente:

1o. - Es para la metampicilina muestra .

2o. - Para la sustancia. Patrón en el que se usa el mismo peso que el de la muestra.

3o. - Para una mezcla preparada con porciones aproximadamente iguales de la sustancia muestra y de la sustancia Patrón; porciones que a su vez son las mismas en peso que las de los dos primeros cromatogramas.

Los componentes aislados de las sustancias cromatografiadas producen manchas características en cada cromatograma. Estas se pueden localizar por inspección bajo luz ultravioleta, después de algún tratamiento con reactivos que se aplican mediante un atomizador sobre las placas. Si la sustancia muestra y la sustancia Patrón son idénticas, los 3 cromatogramas resultarán de igual color y con el mismo valor Rf. El cromatograma de la mezcla produce una sola mancha; su valor Rf es igual a 1.0.

e). - SUBSTANCIAS ABSORBENTES DE YODO.

Cuatro % o menos.

f). - FORMALDEHIDO.

7 % - 7.83 % o más

g). - PIROGENOS.

Cumple con los requisitos de la F.N.E.U.M. IV a edición, inyectando - 1 ml. por Kg de conejo.

h). - ESTERILIDAD.

Cumple con los requisitos de la F.N.E.U.M. IV a edición.

i). - PRUEBA DE SEGURIDAD.

Suministrar por vía intramuscular una dosis única de 1500 mg a cada uno de 5 ratones de peso de 17-22 g cada uno. En las siguientes 48 hrs ninguno de los ratones deberá morir .

10. - VALORACION.

a). - METODO YODOMETRICO. - Disolver alrededor de XXV mg de la muestra, exactamente pesados, en solución amortiguadora de fosfato monobásico al 1% (P/V), pH 6.0 Diluir hasta obtener una concentración de 1 mg/ml - (P/V); de esta solución tomar 2 ml para depositar en cada uno de 2 matraces de 12 de 125 ml previstos con tapón esmerilado. Depositar en el primero 2 ml de solución de NaOHIN, dejar reposar a temperatura ambiente durante 15 min. --

(Cont. hoja... ..)

Inmediatamente después agregar 2 ml de solución de HCL 1.2 N y 10 ml de I₂ 0.01 N recién preparada a partir de una solución de I₂ 1N: dejar reposar por 15 min. y titular el exceso de I₂ con solución de tiosulfato de sodio 0.01 N. Al final de la titulación, agregar porciones de 0.01-0.02 ml de la solución de tiosulfato y unas gotas de almidón S. I., agitar fuertemente después de cada adición. El punto final se obtiene cuando la coloración azul del complejo yodo-almidón desaparece. Preparar una prueba en blanco usando el 2o. matraz en el que se depositan 10 ml. de solución de I₂ 0.01N para titular inmediatamente con solución de tiosulfato de sodio 0.01N para titular inmediatamente con solución de tiosulfato de sodio 0.01 N. La diferencia en ml entre las 2 titulaciones multiplicarla por la potencia en -- mcg/mg (P/P) de metampicilina Patrón de Referencia y el resultado se divide entre el peso de la muestra, en mg, contenido en los 2 ml de la solución de ésta multiplicado por el factor F, el cual es la cantidad en ml de solución de I₂ 0.01 N absorbida por una solución que contiene 1 mg de metampicilina Patrón de Referencia.

b). - METODO ESPECTROFOTOMETRICO.

Tomar 100 mg de metampicilina, previamente desecada a 100°C durante 1 hr, disolver en agua en un matraz volumétrico de 100 ml y aforar -- Tomar 2 ml. de esta solución para diluir a 100 ml con solución amortiguadora de sulfato de cobre PH 5.2.

Pasar 10 ml. de la solución resultante a un matraz con tapón esmerilado y calentar a B. M. a 75°C durante 30 min. Se enfría rápidamente -- a temperatura ambiente y ajustar el volumen a 10 ml si es necesario. Para preparar una solución tipo Patrón de Referencia, seguir el procedimiento -- indicado anteriormente. En un espectrofotómetro adecuado, medir la absorbancia en celdillas de 1 cm. a 320 m m, usar como blanco la misma cantidad de la solución amortiguadora de sulfato de cobre pero sin calentar. El contenido de metampicilina se calcula relacionando los valores de las absorbancias obtenidas conjuntamente, de la solución muestra y del Patrón de Referencia, o utilizando la siguiente fórmula:

10 C(AU/LAS) DONDE:

10= Número de mcg de metampicilina por cada 10 ml.

C= Concentración en mg/ml (P/V) del patrón de Referencia.

A_u, A_s= Absorbancias de las soluciones -- Muestra y Patrón respectivamente.

(Cont. hoja.....)

c). - TITULAR DE AMINAS.

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml depositar entre MD-D mg de la muestra, exactamente pesados. Agregar 50 ml de ácido acético glacial, calentar a B.M. a 70°C hasta disolución completa con agitación. Agregar 3 gotas de cristal violeta S.I. (preparada al 0.5% P/V en ácido acético glacial) y titular con solución de ácido perclórico 0.1 N hasta vire de coloración verde. Cada ml de solución ácido perclórico 0.1 N equivale a 0.03834 g de - -
 $C_{17} H_{18} O_4 N_3 SNa$

d). - METODO MICROBIOLOGICO CILINDRO -PLACA

a). - Material. - Usar cilindros de acero inoxidable con diámetro exterior de 8 mm, diámetro interior de 6 mm y longitud de 10 mm \pm 0.1mm. Las cubiertas de las cajas pueden ser de porcelana vidriada, plástico o vidrio. Se deben lavar con suficiente frecuencia para mantenerlas limpias; se esterilizan en horno y se usan frías. También se utilizan botellas de Roux.

Solución 3. - De fosfato de Potasio 0.1 M, pH 8.0 :

Disolver 16.73 g de fosfato de potasio dibásico y 0.523 g de fosfato de potasio monobásico en agua; ajustar la solución con KOH 10 N o con solución de H_3PO_4 18N, según sea necesario, para obtener un pH de 7.9 a 8.1. Aforar con agua a 1000 ml.

A continuación se encontrarán 2 tablas en las que se describe las listas de los microorganismos de prueba para la metampicilina y algunos otros antibióticos. En la primera table están los diferentes medios de cultivo principales y en la segunda se indica para cada uno de ellos el número del método para la preparación del inóculo, su medio de cultivo, período de incubación, factor de dilución y el tiempo límite bajo refrigeración.

INGREDIENTES	Medio No.1	Medio No.2	Medio No.3	Medio No.4
Peptona	6.0 g	6.0g	5.0g	—
Extracto de Levadura	3.0 g	3.0g	1.5g	—
Extracto De Carne	1.5 g	1.5g	1.5g	—
Digerido Pancreático De Caseína	4.0 g	—	—	17 g
Digerido Papáinico de Soya	—	—	—	3.0g
Glucosa	1.0 g	—	1.0g	2.5g
Cloruro de Sodio	—	—	3.5g	5.0g
Agar	15.0 g	15.0g	—	2.0 g
Fosfato ácido de Potasio	—	—	3.68g	2.5g
Fosfato diácido de Potasio	—	—	1.32g	—
Agua destilada c.b.p.	1000 ml.	1000ml	1000 ml	1000ml
pH después de la esterilización a 121°C durante 30 min.	6.5 a 6.6	6.5 a 6.6	6.95 a 7.05	7.2 a 7.3

TABLA #2: Valoración Microbiológica de Cilindros-Placa.

MICROORGANISMOS DE PRUEBA	Método para Preparar el Inóculo.	Número del medio para usar		Período de Incubación. (En botella Roux)	Factor de duración.	Tiempo bajo refrigeración de las Suspensiones.
		Cilindro	Botella Roux			
A Staphylococcus aureas	1	1	1	24hrs.	1:20	1 semana
B Sarcina subflava	1	1	1	24hrs.	1:30	2 semanas
C Sarcina Slutea	1	1	1	24hrs.	1:40	2 semanas
D Staphylococcus epidermidis	1	1	1	24hrs.	1:14	1 semana
F Bordetella bronchiséptica	1	1	1	24hrs.	1:20	2 semanas
G Bacillus cereus(variedad micoides).	3	1	1	1semana		6 meses
H Bacillus subtilis	1	1	1	24hrs.		6 meses

b). - METODOS PARA LA PREPARACION DEL INOCULO.
(Suspensión del microorganismo de prueba).

METODO NO. 1. - Preparación de la suspensión: el microorganismo de prueba se mantiene en agar inclinado al que se agregan 10 ml. del medio apropiado (para este caso el medio #1) e incuba entre 32° y 35°C durante 24 hrs. Lavar el desarrollo con 3 ml de S.R. salina estéril (P/V) para pasar a una botella de Roux que contenga 250 ml del medio apropiado; extender la suspensión sobre toda la superficie del agar con la ayuda de cuentas de vidrio estériles e inclinaciones a ambos extremos.

Incubar entre 32°-35°C y lavar el desarrollo resultante con 50 ml de - S.R. salina estéril.

Ajuste de la suspensión. - utilizar un fotocolorímetro adecuado y un tubo de 13 mm de diámetro interno como celdilla de absorción. Una alcuota de la suspensión se ajusta, diluyéndola, hasta obtener un 25% de transmisión de luz a una longitud de onda de 580 mμ y con este dato, ajustar el volúmen total de la suspensión. Determinar el volúmen de ésta que se agregará a cada 100 ml de agar o del medio de cultivo adecuado. La suspensión del microorganismo de prueba se conserva en refrigeración.

c). - VALORACION MICROBIOLÓGICA CON CILINDROS-PLACAS.

Usar como solución de muestra: agua destilada estéril como solvente para la disolución concentrada que contenga 0.1 mg (P/V) como concentración final por ml de metampicilina. Para la dilución con una alcuota de la solución concentrada se usará una solución amortiguadora de fosfato de potasio 0.1 M, pH 8.0 (solución número 3) obteniendo una concentración final estimada de actividad antibiótica por ml de 0.100 mcg.

Se procede a preparar las placas inoculadas de la siguiente manera: ocupar el medio número 1 (descrito anteriormente) con un pH de 7.8-8.0 - tanto para la capa base como para capa sembrada. La primera capa se prepara agregando 21 ml del medio a cada caja. Petri distribuyéndolo uniformemente, dejar solidificar de manera que se forme una superficie plana y lisa. La capa sembrada se prepara agregando el inóculo ajustado de *Sarcina lutea* cuyo factor de dilución es 1:40 (vease la tabla # 2), al agar que ha sido fundido y enfriado entre 48°-50°C agitando al matraz con movimiento rotatorio para obtener una suspensión homogénea. Los ml. del inóculo normalizado para agregar a cada 100 ml. de agar de la capa sembrada son de 0.5.

A cada una de las placas con la capa base de agar sin inocular se agregan 4 ml. del agar sembrado, extendiéndolo uniformemente sobre toda la superficie. Cubrir las cajas Petri con sus tapas y dejar solidificar de manera que se forme una superficie plana y lisa. Cuando el inóculo se ha solidificado, colocar en cada una de las placas 6 cilindros de manera que queden separados entre sí en forma radial, a intervalos de 60° a una distancia del eje de 2.8 cm.

(Cont. hoja

Para preparar la solución concentrada de metampicilina Patrón de Referencia, pesar con exactitud una cantidad tal que dé una concentración final de 0.1 mg/1 ml (P/V) usando como diluyente agua destilada estéril - - cuyo tiempo límite de refrigeración es de 7 días. A partir de esta solución se preparan soluciones diluidas patrones que se diferenciarán sus diferentes concentraciones finales de la siguiente manera:

- a) T1=0.064 mcg/ml, b) T2=0.080 mcg/ml, c)= 0.100 mcg/ml.
d) T4=0.125 mcg/ml y e) T5=0.156 mcg/ml.

Usar como diluyente solución amortiguadora 3. La solución diluida óptima para la comparación dentro de la valoración, es aquella cuya concentración corresponde a la dilución media entre las soluciones diluidas - Patrón, es decir a la solución T3.

En el procedimiento para la valoración, hay que elaborar una curva patrón, usando un total de 12 placas de las cuales 3 son para cada solución diluida Patrón. En cada serie de 3 placas se llenan los cilindros alternando 3 con la solución diluida del problema y los otros 3 con una de las otras soluciones diluidas patrón; de esta manera en las 12 placas habrá 36 zonas de inhibición para la solución diluida patrón y 9 zonas de inhibición para cada una de las otras 4 soluciones patrón. Para cada muestra problema por valorar se usan 3 placas, en cada una se colocan 6 cilindros los cuales se llenan alternando 3 con la solución diluida patrón y 3 con la muestra problema cuya concentración estimativa corresponde a T3 y de esta manera - habrá 9 zonas de inhibición para ambas soluciones.

Después de que todas las placas han sido incubadas a 32°-35°C durante 24 hrs, medir los diámetros de la zona de inhibición por medio de una regla con divisiones en mm, con un calibrador o con un proyector óptico.

d). -ESTIMACION DE LA POTENCIA.

Para preparar la curva tipo se promedian los 9 diámetros de las zonas de inhibición de cada una de las 4 series formadas por 3 placas correspondientes a T3 y los 9 diámetros de las zonas de inhibición de cada una de las soluciones T1, T2, T4 y T5 de cada serie; también se promedian los 36 diámetros de las zonas de inhibición de T3, correspondientes a las 4 series y el promedio obtenido es la base para la corrección. Si cada uno de los 4 promedios de T3 de cada serie son iguales al promedio base, no será necesario corregirlos individualmente.

Con los diámetros corregidos de las zonas de inhibición de las soluciones T1, T2, T4 y T5, incluyendo el promedio de los 36 diámetros correspondientes a T3 y las concentraciones del antibiótico en mcg/ml, se traza la curva en papel semilogarítmico (de 2 ciclos) anotando en las abscisas los diámetros de las zonas de inhibición y en las ordenadas las concentraciones de la metampicilina.

(Cont. Hoja.....g.)

Trazar la curva a través de estos puntos o bien unir los puntos correspondientes a las zonas de diámetro más alto y más bajo obtenidas por medio de las siguientes ecuaciones:

$$B = \frac{3a + 2b + C - e}{5}$$

$$A = \frac{3e + 2d + C - a}{5}$$

DONDE;

B= Diámetro calculado en mm para la zona de inhibición de la solución diluida patrón de más baja concentración (T1).

A= Diámetro calculado en mm para la zona de inhibición de la solución patrón diluida de mayor concentración (T5).

C= Diámetro promedio en mm de las 36 zonas de inhibición de T3 en las 4 series.

a, b, d, c= Diámetros promedio corregidos en mm de las zonas de inhibición de las otras 4 soluciones diluidas patrón.

Para determinar la potencia de la muestra, se promedian los diámetros de las 9 zonas de inhibición en las 3 placas usadas, tanto de T3 como del problema. Si el Diámetro promedio de las zonas de la muestra es mayor que el diámetro promedio de las zonas de T3, la diferencia se suma al diámetro de la zona de inhibición de la solución diluida patrón óptima. Si el diámetro promedio de las zonas de la muestra es menor que el del patrón óptima, la diferencia se resta del diámetro de inhibición de esta última.

En la curva patrón se leen las concentraciones correspondientes a estos diámetros de zona corregidos. Para obtener el contenido de metampicilina muestra, la concentración encontrada se multiplica por el factor apropiado de dilución.

11.- CONSERVACION , PRECAUCIONES.

Conservar en recipientes bien cerrados, al abrigo de luz protegerlo de la humedad, que lo descompone.

12.- TOXICOLOGIA Y TOLERANCIA.

La dosis letal media en la rata es de 7850 mg/Kg de peso por vía oral.

Por vía endovenosa la DL-50 es de 2740 mg/Kg de peso.

Es completamente atóxica, cualquiera que sea la vía de administración usada.

G. Farina realizó un estudio sistemático y completo de la tolerancia general de la metampicilina, en una serie de 45 enfermos, de los cuales --

(Cont. hoja.....)

a 20 se les administró 1 g diario por vía oral.

Otros 20 pacientes recibieron 500 mg por vía intramuscular y los 5 -- restantes fueron tratados con 1 g diario por vía endovenosa.

Se realizaron estudios sobre:

1).- TOLERANCIA HEPATICA.

Se conocen las diversas modificaciones de la función hepática, provocada por la oxacilina y la ampicilina, tales como elevación de las transaminasas, glutámico, pirúvica y oxalo acética.

La metampicilina fue sujeta a una evaluación sistemática de prueba de función hepática, cuyos resultados se verán en la siguiente tabla. De ésta se puede concluir que las modificaciones encontradas son raras y sin importancia, no presentándose eventualmente, más que una sola prueba, mientras que la mayoría no sufrió modificación alguna.

Prueba Practicada	No. de Casos	<u>Cambios después del Tratamiento</u>		
		Ninguno	Mejoría	Empeoramiento
Urobilinuria	44	42	2	—
Bilirrubinemia	42	40	2	—
Protrombina	43	40	2	1
Pruebas de Floculación	39	36	1	2
Transaminasa glutámico-pirúvica; oxalo acética.	9	9	—	—

2).- TOLERANCIA RENAL.

Una de las penicilinas semisintéticas, la metampicilina, ha demostrado tener un efecto tóxico sobre el riñón.

Es este estudio se incluyeron pruebas para determinar la tolerancia -- renal a la metampicilina. Se realizaron estudios parciales de orina, para -- determinar albúmina, sangre, creatinina endógena, así como el examen -- microscópico del sedimento.

Los resultados son los siguientes:

PRUEBA PRACTICADA	No. de Casos	<u>Cambios después del Tratamiento</u>		
		Ninguno	Mejoría	Empeoramiento
Albuminuria	45	44	1	—
Hematuria	45	45	—	—
Creatinina endógena	40	40	—	—
Examen microscópico del Sedimento.	45	44	1	—

Por otro lado, Sasdelli M., Fusaroli M y colaboradores para evidenciar los eventuales efectos tóxicos a nivel renal, se valoraron al comenzar y al terminar el tratamiento que incluye 27 enfermos con una pielonefritis -- aguda o crónica, primitiva o secundaria, a causa de una obstrucción de las vías urinarias excretoras administrando metampicilina por vía endovenosa con una posología que varió entre 1 y 2 g. diarios, dividida en 2 ó 3 dosis -- en solución de levulosa al 5% (100 a 200 ml), y por un período variable entre 5 y 26 días. Los efectos valorados fueron las pruebas de función renal: filtrado glomerular, de creatinina endógena, urea y ácido para-amino-hipúrico.

Los pacientes estudiados fueron divididos en dos grupos, de acuerdo con el valor del filtrado glomerular (superior o inferior a 60 ml/min).

Los resultados de la tolerancia demostraron que no provocó alteraciones de la función renal, ni siguió en los enfermos que ya inicialmente presentaban insuficiencia renal. Ningún signo clínico de intolerancia fue evidenciado, no observándose modificaciones de los valores hemáticos normales -- (hemoglobina, eritrocitos, leucocitos, plaquetas), así como tampoco variaron las cifras de transaminasa, fosfatasa alcalina, glicemia y proteínas totales:

Pruebas Funcionales Renales.						
Grupo de Enfermos	Dure- sis ml/ día.	Filtrados ml / minuto				Proteinuria mg/día.
		Creatinina	P.A.H.	Urea		
Filtrado glo- merular 60 ml por mi- > nuto.	Antes	1170	104.05	494.8	55.4	547
	Después	1280	106.8	515.0	57.1	352
Filtrado glomerular 60 ml por minuto <	Antes	1540	31.75	157.66	18.8	2560
	Después	1680	40.50	202.5	25.5	1540

3).- FUNCION HEMATOPOYETICA.

Han sido descritas serias complicaciones hematólogicas (anemia --- granulocitopenia, eosinofilia) con el uso de la met icilina y la oxacilina.

Con el uso de metampicilina, los valores hematólogicos normales -- no sufrieron ninguna modificación, excepción hecha de la leucocitosis que desapareció al término del tratamiento.

4).- TOLERANCIA CARDIOVASCULAR.

El control del pulso, presión arterial y el electrocardiograma no -- mostraron ninguna modificación. Ha sido tolerada perfectamente en pacientes cardíacos, hipertensos y coronarios.

(Cont. Hoja.....)

5). - TOLERANCIA LOCAL.

Su tolerancia local ha sido bastante buena cualquiera que hay sido la --
vía de administración usada.

Cuando se usó la vía oral, no hubo transtornos gastrointestinales. La --
vía intramuscular no produjo dolor marcado en el sitio de la inyección, y --
la vía intravenosa no tuvo manifestaciones de intolerancia.

6). - TOLERANCIA EN PEDIATRIA.

Utilizándola exclusivamente por vía intramuscular, siendo determi --
nada la dosis por el peso del niño y con una duración del tratamiento entre --
3 y 13 días de acuerdo con la gravedad de la infección, no se observó ningún --
signo de intolerancia local o general. La curva ponderal de los niños, no mos --
tró ninguna modificación imputable a la metampicilina.

El estudio de 3 constantes sanguíneas (eritrocitos, hemoglobina y --
leucocitos), realizada en 12 niños, sólo mostró una disminución de la leucoci --
tosis hasta valores normales.

Debido a los resultados clínicos de tolerancia, es posible permitir --
con absoluta seguridad elevar las dosis.

- | | |
|-----------------|-----------------------------|
| a). - Urticaria | d). - Edema angioneurótico. |
| b). - Prurito | e). - Cjoque anafiláctico. |
| c). - Rash | |

También puede presentar reacciones alérgicas o problemas simila --
res en aquellos pacientes sensibilizados a la penicilina, como son: a) Náuseas
b) Vómito; c) Erupciones cutáneas y d) Reacciones Anafilácticas.

13. - FARMACODINAMIA.

La metampicilina posee un amplio espectro antibacteriano, que in --
cluye cocos grampositivos; bacilos grampositivos y gramnegativos y además
tiene una notable resistencia a la hidrólisis, enzimática bacteriana (penicil --
nasa) y a la acción inactivante de la flora intestinal.

Es un antibiótico que reúne a un mismo tiempo, las cualidades y ca --
racterísticas de las penicilinas y de las tetraciclinas, ya que:

a). - Como las penicilinas, la metampicilina posee una acción bacteri --
cida y es completamente atóxica.

b). - Como las tetraciclinas, posee un amplio espectro que incluye --
cocos gramnegativos y positivos, y bacilos positivos y negativos.

(Cont. Hoja.....)

Los antibióticos actúan sobre los microorganismos, básicamente - - por 2 mecanismos: algunos inhiben la síntesis proteica de la célula microbiana, como las tetraciclinas y el clorangenicol. Estos antibióticos tienen - el inconveniente de alterar del mismo modo las síntesis proteicas celulares de los tejidos del enfermo, por lo que se consideran tóxicos.

Todos ellos son generalmente bacteriostáticos.

Otros antibióticos destruyen la pared celular microbiana, semejante a la de las células vegetales, pero no deterioran la pared de las células de los tejidos animales, por ejemplo las llamadas "beta lactamas, como las penicilinas, ampicilinas cloxacilinas, antibióticos que se caracterizan por - la presencia de un anillo beta- lactámico, ligado a un grupo tiazólico.

Al contacto con una bacteria sensible, el anillo beta-lactámico bloquea las enzimas indispensables para el transporte de algunos materiales que son sintetizados por la célula microbiana y que son necesarios para la integridad - de su pared. Esta es alterada y las bacterias se desintegran y mueren.

Estos antibióticos son bactericidas y completamente atóxicos.

La unión del anillo beta-lactámico y el grupo tiazólico, constituyen el punto débil de estas penicilinas. Varias enzimas pueden abrir este anillo beta-lactámico y ocasionar la total pérdida de la actividad antibiótica.

Estas enzimas pueden ser exógenas, como la penicilinasasa y otras - - enzimas microbianas, o endógenas, como los fermentos digestivos, las enzimas hepáticas o las renales.

La metampicilina pertenece aparentemente a este último grupo, ya - que como ellas, destruye la pared celular microbiana.

Sin embargo posee dos propiedades que la singularizan:

1. - Resiste a la degradación enzimática de la penicilinasasa y otras -- enzimas. La fijación de un radical metileno en el grupo amino acetamido del ácido penicilánico, le confiere una estructura espacial compacta.

La atracción entre los hidrógenos del grupo metileno, y los hidrógenos del anillo beta-lactámico, producen un bloqueo estérico, que consolida -- la molécula y la hace resistente a la degradación enzimática, ya sea que -- las enzimas sean de origen microbiano (penicilinasasa), digestivo o tisular.

2. - La metampicilina participa en un ciclo entero-hematohepático.

(Cont. Hoja.....)

Es excretada sin degradarse por la bilis, es reabsorbida por la vfa porta y redistribuída en todo el organismo. Este ciclo explica sus niveles — altos y prolongados, así como su actividad antibiótica.

1). - ACTIVIDAD ANTIBIOTICA.

Es un antibiótico bactericiada de amplio espectro, con excepción de los mycobacterium (Bacilo de Koch) y de algunas cepas de Pseudomona A.

En estudios clínico realizados en hospitales, el porcentaje de cepas-sensibles a ella (tabla I) es cerca del 100% para los estafilococos, neumococos, Haemophilis influenza; cerca del 95% para los estreptococos, y los estafilococos penicilino resistentes son bastantes sensibles a la metampicilina.

TABLA I — Acción Bactericida de Metampicilina "in vitro."

CEPAS BACTERIANAS: 453
ESPECIES BACTERIANAS: 6
% DE SENSIBILIDAD: 92.4

ESTAFILOCOCCUS AUREUS: 115	CEPAS
STREPTOCOCCUS FAECALIS: 104	CEPAS
PNEUMOCOCCUS	: 43 CEPAS
Streptococcus Pyogenes	: 172 CEPAS
Haemophilus influenzae	: 19 CEPAS

2). - ACCION BACTERICIDA.

Inhibe la biosíntesis de los mucopolisacáridos indispensables en la estructura de la pared celular destruyendo los cocos y los bacilos tanto en fase de latencia como de multiplicación.

Con niveles de 3 mcg/ ml, inferiores a los niveles hemáticos obtenidos con el antibiótico a dosis terapéuticas, el 99.5% de los estafilococos y — los colibacilos son destruídos.

3). - ACCION BACTERIOSTATICA.

Múltiples trabajos realizados en Italia, nos permiten establecer la — concentración Inhibitoria mínima capaz de inhibir varias cepas bacterianas de las principales especies patógenas.

Sin embargo, una misma especie bacteriana puede tener variación a la sensibilidad de un antibiótico en forma muy considerable de una cepa a — otra.

De este modo, para poder valorar el comportamiento de una especie-determinada en confrontamiento directo con un antibiótico, se recurre a un —

(Cont. hoja.... ..)

estudio estadístico, en donde se investiga el mayor número de cepas posibles de una misma especie (Tabla I).

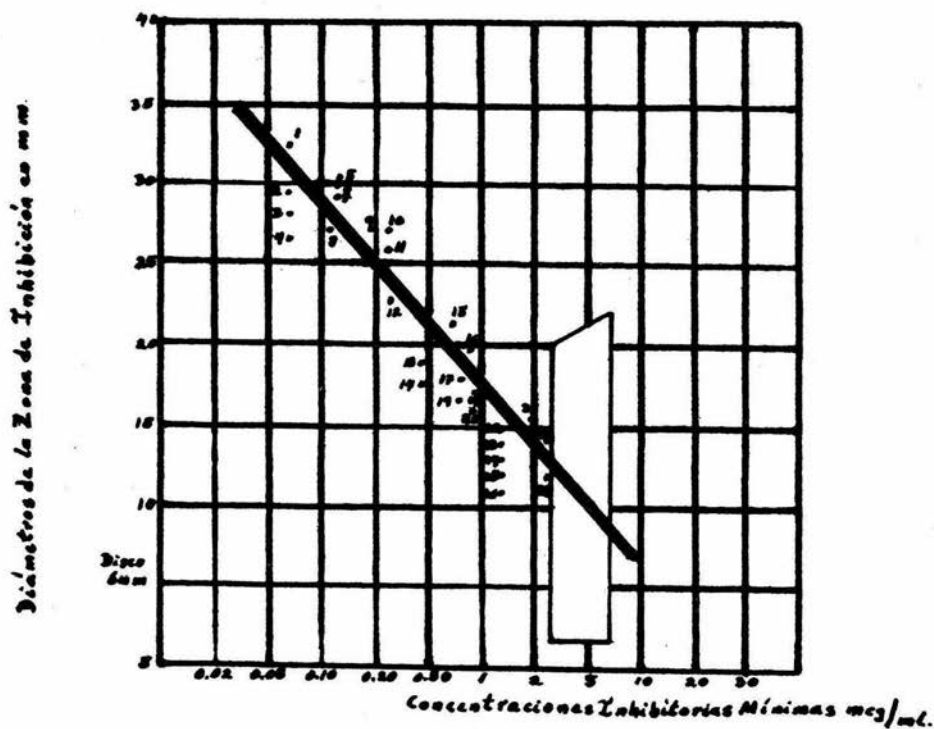
En un estudio realizado por A. Sanna en el Instituto de Microbiología de la Universidad de Parma, se investigaron 453 cepas de 5 especies bacterianas distintas, obteniéndose el 92.4 % de cepas sensibles.

4). - CURVA DE CONCORDANCIA.

La concordancia de un antibiótico es la relación que existe para un germen determinado, entre la concentración inhibitoria mínima (C. I. M.) y el diámetro de la zona de inhibición en placa de gelosa como se verá en la Figura I.

Cada germen está representado en la gráfica por un punto perfectamente definido lo que permite establecer a que C. I. M. corresponde un diámetro de zona de inhibición obtenida por el método de discos, y sobre todo, permite -- constatar que la mayor parte de los gérmenes están colocados a la izquierda de la zona recilina a dosis terapéuticas, lo que permite decir que estos -- gérmenes son muy sensibles " in vivo".

Para estudiar la actividad bactericida al principio del período -- de latencia, el antibiótico es añadido a la suspensión, bacteriana, la cual se prepara a partir de un cultivo del germen después de 18 hrs a temperatura de 37°C, en un medio sólido.

Fig. 1 Curva de Concordancia.

- 1.- Staphilococcus 2097
- 2.- Staphilococcus Londres
- 3.- Staphilococcus 220 y 22
- 4.- Staphilococcus Subtilis Milan
- 5.- Staphilococcus 7 107
- 6.- Staphilococcus 40 B
- 7.- Salmonella Eberth
- 8.- Staphilococcus 13 5
- 9.- Streptococcus Facalis
- 10.- Bacillus Subtilis 163

- 11.- Streptococcus Pyogenes
- 12.- Escherichia Coli Samet
- 13.- Salmonella Typhi Murium.
- 14.- Streptococcus T.P. 53-152
- 15.- Escherichia Coli 16
- 16.- Streptococcus Facalis
- 17.- Proteus Hauseri No. 1
- 18.- Escherichia Coli 12
- 19.- Streptococcus Facalis 155
- 20.- Escherichia Coli P.F.I Lab
- 21.- Staphilococcus 6 B.

- 22.- Staph. 10 R
- 23.- Staph. 1 B
- 24.- E. Coli 2
- 25.- E. Coli 8 Koffman
- 26.- E. Coli Anastro-gadas.
- 27.- Citro Bacter
- 28.- B. Cereus
- 29.- E. Coli 114-B 4
- 30.- E. Coli IP 50-15
- 31.- E. Coli.

Posteriormente se coloca en el recipiente del aparato de Worburg, el cual permite la incubación a 37°C sin agitación.

Para estudiar la "actividad bactericida en fase de multiplicación", los recipientes son agitados durante 45 min, antes de la adición del antibiótico. Estos recipientes son colocados a 37°C durante 5 hrs, realizándose cuentas frecuentes de gérmenes sobre las placas de gelosa.

Los ensayos son repetidos con dos distintas concentraciones de metampicilina. Los resultados obtenidos permiten concluir que posee una acción bactericida en ambas fases.

5). - RESISTENCIA A LAS DEGRADACIONES ENZIMATICAS.

Lo compacto de su molécula le confiere una resistencia a las enzimas degradantes, a las que la mayoría de los antibióticos y fundamentalmente la ampicilina, son sensibles, como por ejemplo:

1). - Enzimas microbianas: penicilinasas de los estafilococos y de los colibacilos, o las enzimas producidas por la flora saprófita del intestino.

2). - Enzimas tisulares del hígado y del riñón.

3). - Enzimas digestivas del contenido gástrico e intestinal.

De esto resulta que difunde a los líquidos orgánicos y a los tejidos, precisamente como metampicilina, es decir, sin haber sufrido ninguna transformación.

Se ha demostrado esta resistencia tanto en gérmenes grampositivos como gramnegativos.

a). - GERMENES GRAM POSITIVOS.

Comparándola con la de otros antibióticos como por ejemplo:

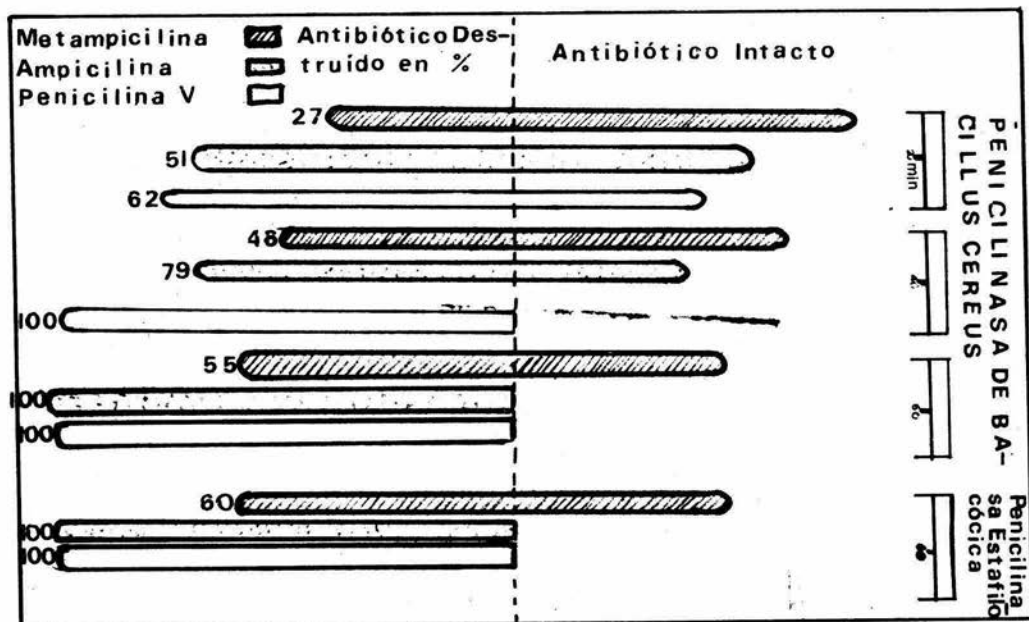
Ampicilina y penicilina V, en presencia de penicilinasas secretada por el estafilococo y otros microorganismos grampositivos como el Bacillus-Cereus "in vitro", en contacto con una solución de penicilinasas de 300 Unidades 1 ml.

Un estudio idéntico, realizado "in vivo", en un lote de ratones albinos, infectados con una cepa bien identificada de estafilococo penicilino-resistente; se midió la protección obtenida con el uso de los antibióticos antes mencionados.

Los resultados obtenidos se podrán ver claramente en la siguiente figura (figura 2):

(Cont. Hoja.....)

Fig.2. - Estudio de la R_e sistencia "in vitro" de Metampicilina, Ampicilina y Penicilina V, en contacto con una solución de Penicilinas de 300 Unidades por ml.



b). - GERMENES GRAMNEGATIVOS.

A. German ha realizado 3 series de estudios sobre varias cepas distintas de colibacilo.

1o" Determinación de la concentración Inhibitoria mínima - - - (C.I.M.).

Las C.I.M. para metampicilina son 2 veces más pequeñas que las necesarias para la ampicilina y de 40 a 80 veces más reducidas que las empleadas para penicilina V.

(Cont. Hoja.....)

20." Capacidad de inactivación de un cultivo en desarrollo:

La metampicilina resiste de 2 a 3 veces más que la ampicilina y de 30 a 320 veces más que la penicilina V.

La inactividad de una penicilina por la penicilinasas, se realiza a través de la hidrólisis que la enzima realiza, abriendo la ligadura β -lactámica. Se ha comprobado experimentalmente, que la resistencia de algunas penicilinas semisintéticas a la penicilinasas, está ligada a la presencia de una cadena lateral derivada de un ácido esteáricamente bloqueado.

La explicación de este fenómeno se debe probablemente a la reducida posibilidad de rotación sobre las ligaduras simples, que atan la cadena lateral al grupo carbonílico amídico.

Pero implícitamente con esta estructura molecular, las penicilinas semisintéticas (cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, oxacilina) -- sólo actúan sobre cocos grampositivos. La molécula de estas penicilinas -- con su cadena lateral esteáricamente bloqueada, es difícilmente inactiva -- por la penicilinasas y por lo mismo, encuentra dificultad para poder adherirse al sitio reactivo de los gérmenes gramnegativos, lo que explica su nula acción sobre ellos.

De este modo, se trató de sintetizar un compuesto que resistiera a la acción de la penicilinasas, pero que al mismo tiempo tuviera un espectro amplio sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, basándose en la suposición de poder obtener la rigidez de la cadena lateral, mediante un proceso que no fuese el bloqueo estérico.

Así fue obtenido por adición de un radical metileno, sobre el grupo amino acetamido del ácido penicilánico, un nuevo compuesto: la -- Metampicilina.

Esta adición le confiere a la molécula una estructura espacial compacta y una resistencia a la hidrólisis enzimática producida por las -- penicilinasas y le permite ampliar su espectro.

Como la hidrólisis enzimática producida por la penicilinasas -- convierte a las penicilinas no resistentes en ácido penicilínico, totalmente privado de actividad antibiótica, se quiso determinar la actividad hidrolizante de la penicilina.

Esto se ha efectuado midiendo la velocidad de formación del -- ácido penicilínico con diversos intervalos de tiempo, después de la adición de la enzima.

(Cont. Hoja.....)

Se incubaron experimentalmente, concentraciones equimoleculares de 7 penicilinas con diferentes grados de resistencia a la acción de la penicilinas, manteniendo constantemente la temperatura y el pH. A intervalos de 2 minutos, se determinó la cantidad de ácido penicilínico formado, con el fin de determinar la velocidad de la hidrólisis. Cada 20 ml de NaOH corresponde al 100% de la hidrólisis.

Se usó la penicilinas de la BBL (Baltimore Biological Laboratory U.S.A.); la actividad enzimática viene expresada en unidades cinéticas Kersey (Fig. 3).

Con concentraciones de 16×10^5 unidades Kersey, los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

1). - Penicilina G. - Muy sensible a la acción de la penicilinas; después de 20 min, casi ha sido totalmente hidrolizada.

2). - Ampicilina. - También es muy notable su enorme sensibilidad a la hidrólisis enzimática. Después de 10 minutos toda la ampicilina presente ha sido hidrolizada.

3). - Feneticilina. - Esta penicilina es tan sensible a la degradación enzimática como la benzil penicilina y la ampicilina.

Fig 3

Velocidad de Hidrólisis Comparativa de 7 penicilinas a una Concentración igual (1x10⁶ U/Merck) de Penicilina sa. (20ml de NaOH corresponden a 100% de Hidrólisis).

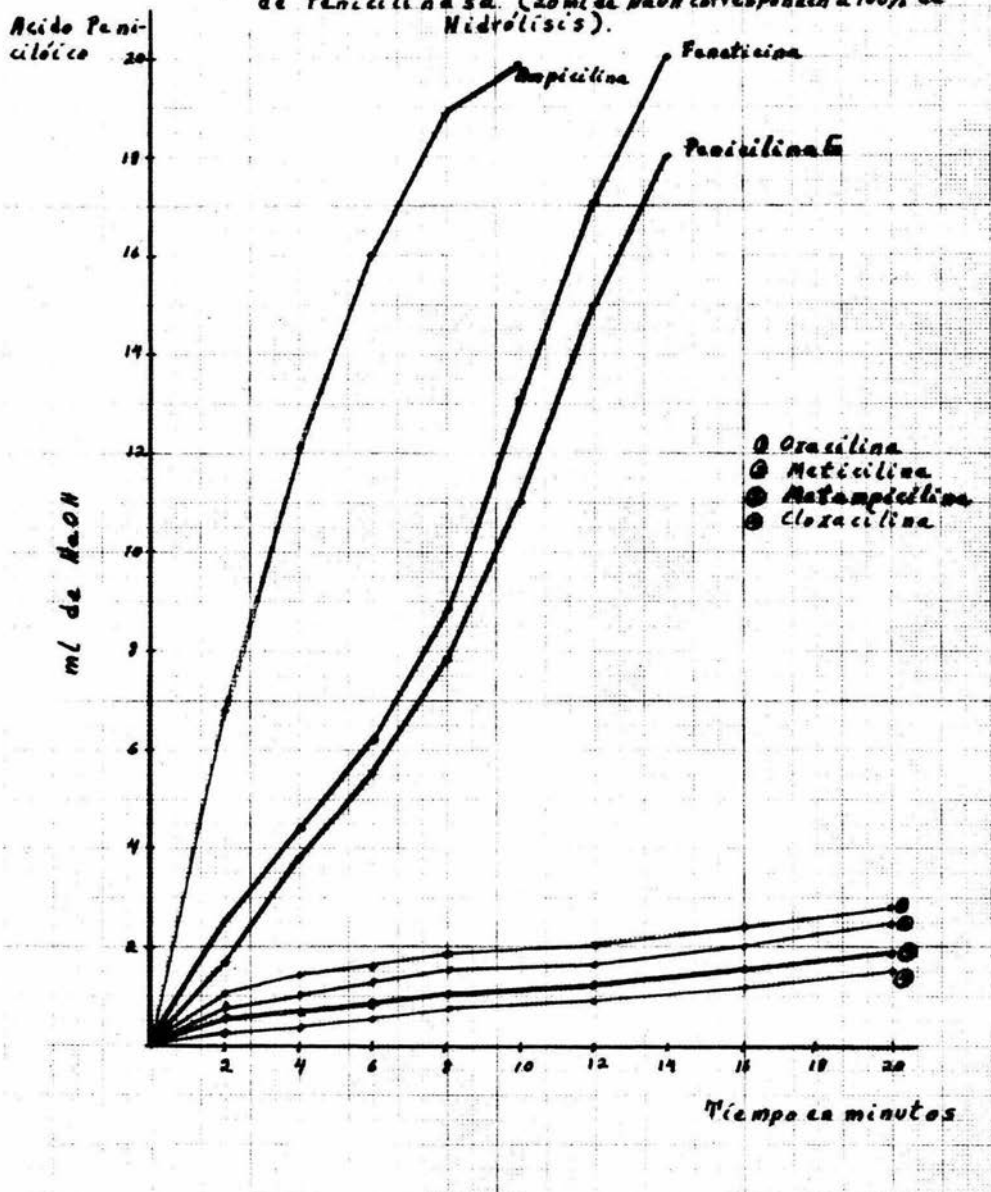


Fig. 4

Velocidad de Hidrólisis de la Ampicilina en relación a concentraciones crecientes de penicilinasas (20 ml de NaOH corresponden al 100% de Hidrólisis)

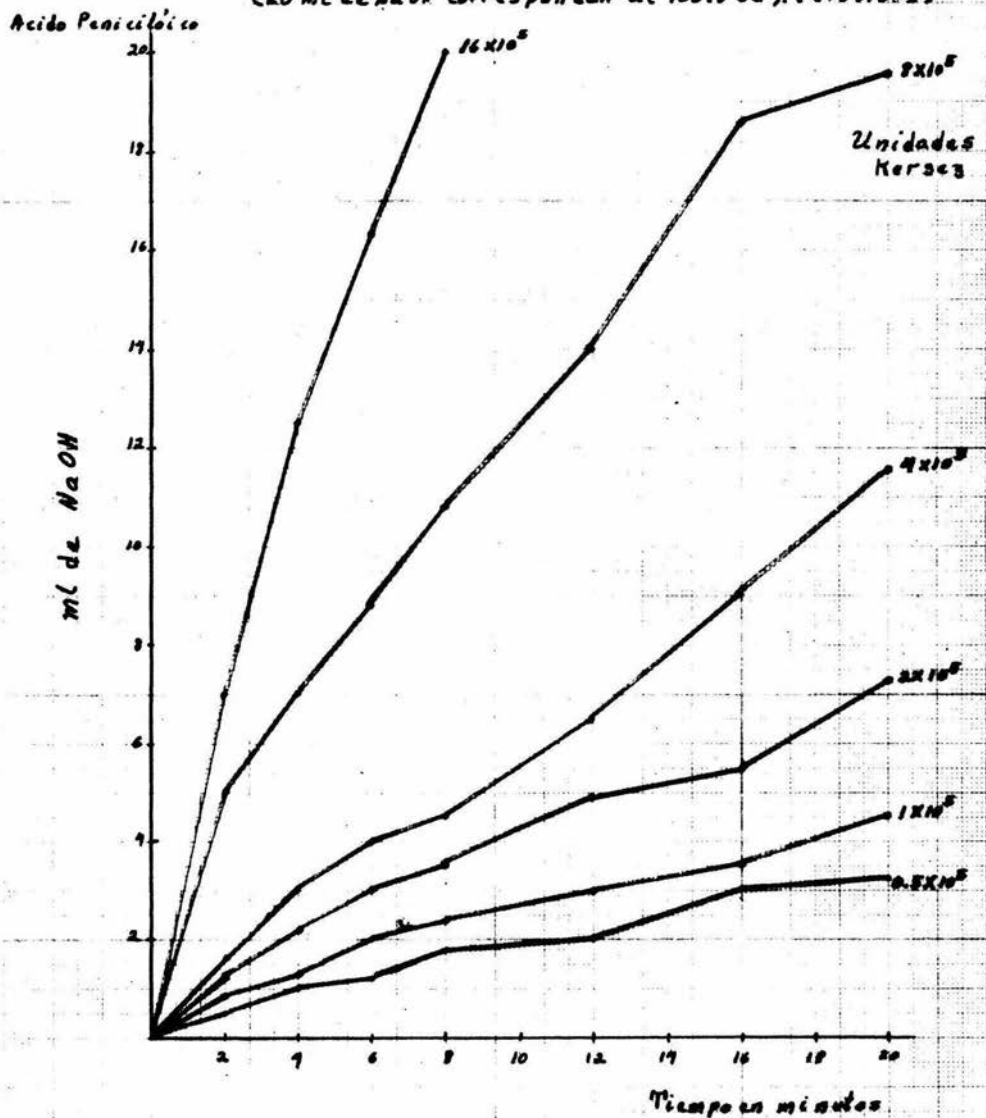
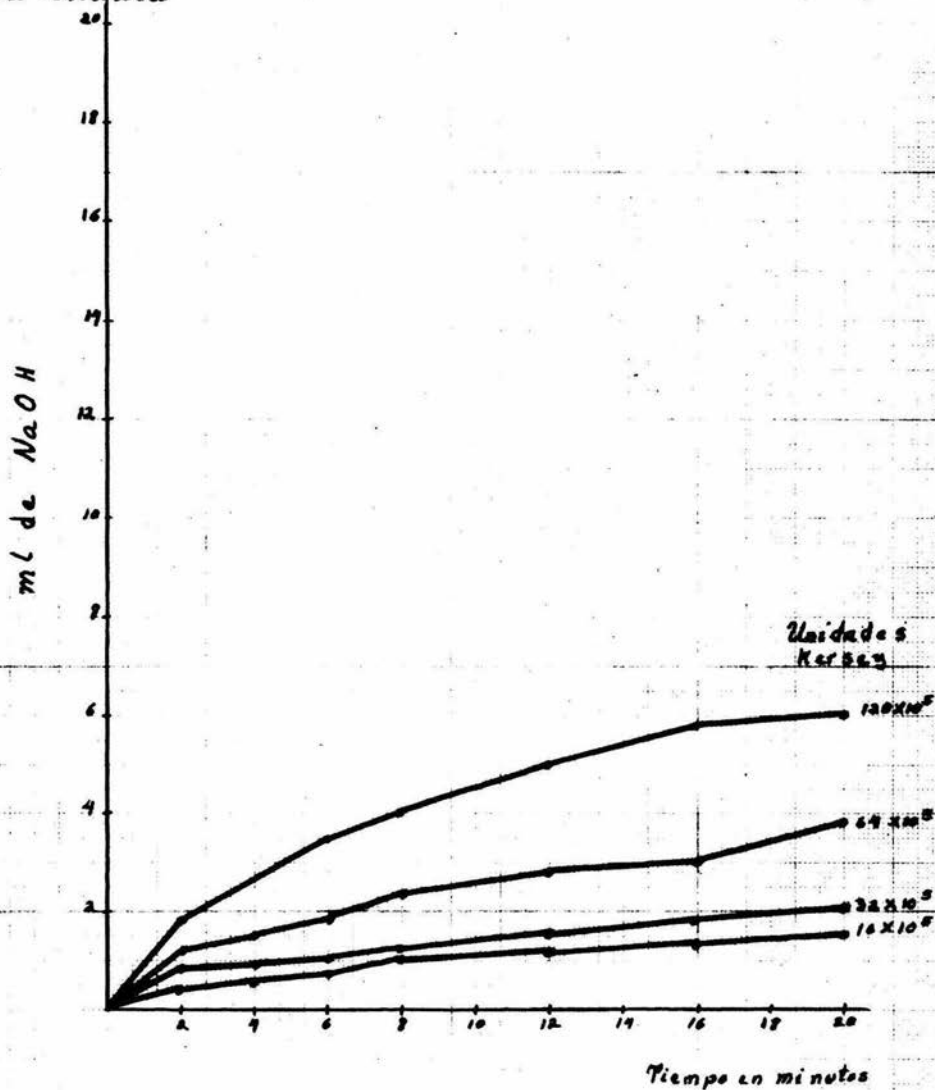


Fig 5 Velocidad de Hidrólisis de la Metampicilina en relación a Concentraciones crecientes de Penicilinasas
 (20 ml de NaOH, corresponden al 100% de Hidrólisis)

Acido Penicilóico



4). - METICILINA. - Es una penicilina resistente a la penicilinasa que se observa en la gráfica, la misma cantidad de enzima que en 10 min. había hidrolizado casi toda la ampicilina, tuvo muy poca influencia sobre la metamicilina.

5). - OXACILINA. - Una penicilina resistente a la penicilinasa; -- es cerca de 30 veces más resistente que la ampicilina.

6). - METAMPICILINA. - Es una penicilina muy resistente a la hidrólisis enzimática producida por la penicilinasa.

7). - CLOXACILINA. - Es una de las penicilinas muy resistente a la degradación enzimática. De todas las estudiadas, es la que mejor resiste a la penicilinasa.

En relación con la ampicilina, la figura 3 demuestra que la metampicilina tiene una resistencia contra la hidrólisis enzimática de cerca de 80 veces mayor (Figs. 4 y 5).

La mayor velocidad de hidrólisis se observó con la ampicilina -- después con la feneticilina y con la penicilina G.

Por otra parte, existen mínimas diferencias entre las 4 penicilinas resistentes, lo que permite hacer la consideración de que su resistencia frente a la hidrólisis enzimática es igual.

6). - NIVELES HEMATICOS.

La metampicilina proporciona niveles hemáticos elevados y prolongados. Los niveles promedio evaluados en pacientes bajo tratamiento a -- igual intervalo entre dos tomas, están comprendidos entre 4 y 7 mcg/ml, -- siendo estos niveles netamente superiores a la C.I. M. de metampicilina necesaria para inhibir la mayor parte de los gérmenes patógenos.

Pasa a la circulación sin sufrir ninguna transformación, encontrándose en ella biológicamente activa.

7). - CONCENTRACION EN TEJIDOS.

Se difunde a varios tejidos, como el pulmonar, hepático y esplénico en donde alcanza concentraciones similares a las hemáticas; sin embargo, en el riñón, se encuentran concentraciones muy superiores a las halladas en sangre. Esto último trae como consecuencia el hecho de que se elimina -- abundantemente y por tiempo prolongado por la orina.

8). - CONCENTRACIONES EN BILIS.

En cuanto a este punto, las concentraciones son muy elevadas, -- hasta 100 veces superiores a las de ampicilina, ya que pasa a la bilis sin transformarse; es reabsorbida por la circulación a nivel del intestino (Figs 6 y 7).

Fig.6 Valores Promedio del Contenido Biliar de Metampicilina y Ampicilina, después de la Administración de 50 mg/Kg por Vía Endovenosa.

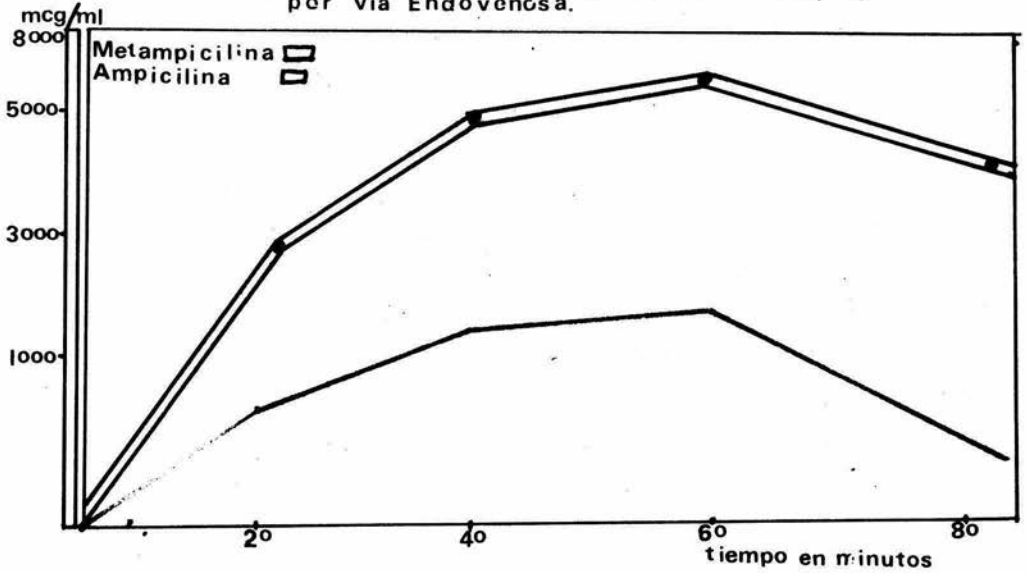
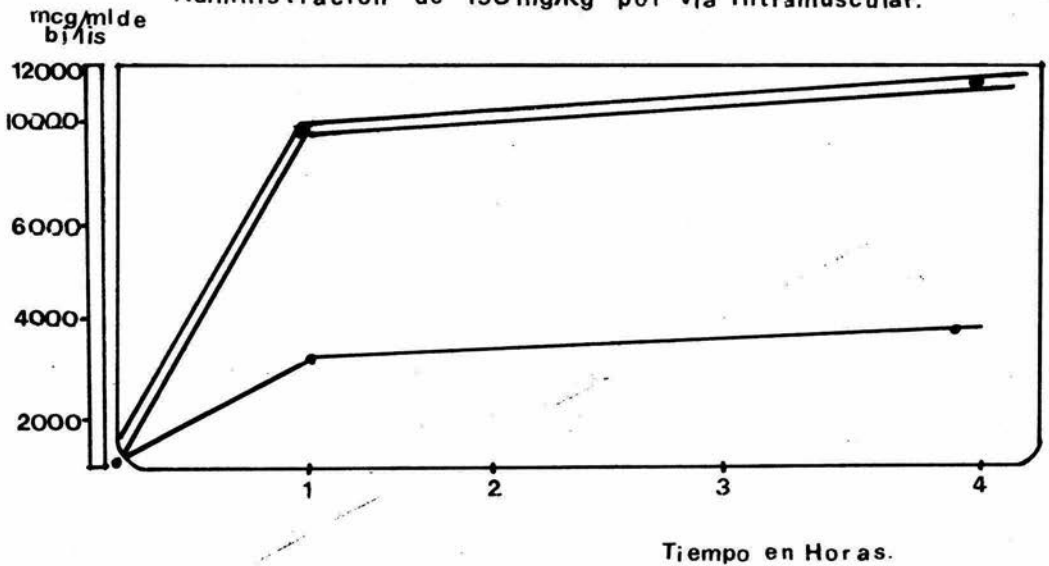


Fig.7 Valores Promedio del Contenido Biliar, después de la Administración de 150 mg/Kg por Vía Intramuscular.



9). - DIFUSION EN SANGRE.

Su absorción y su resistencia a la degradación enzimática, permite que la mayor parte de la dosis administrada por vía oral pase a la circulación.

De la misma manera, después de la administración por vía intramuscular, el ciclo de reabsorción entero-hemato-hepático, contribuye a mantener los niveles sanguíneos elevados.

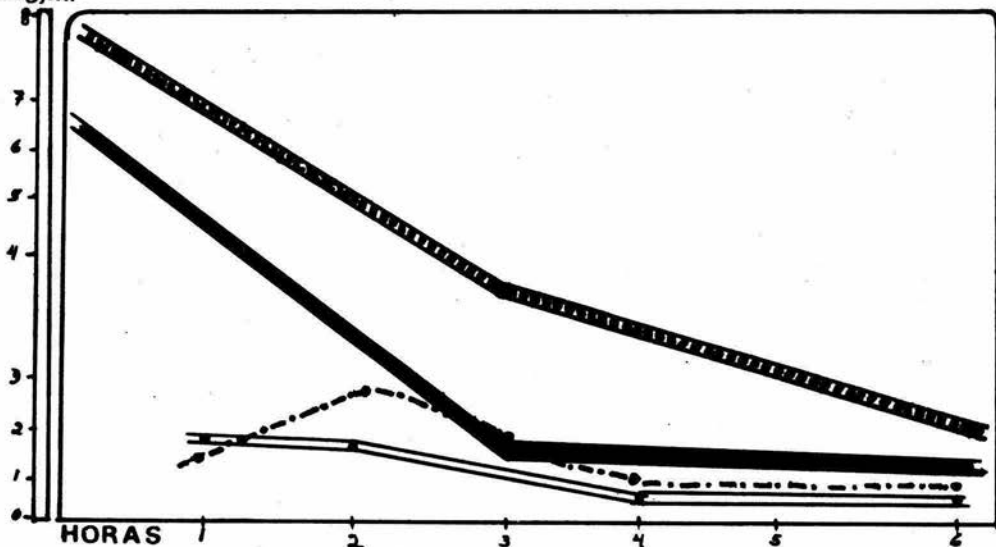
Con dosis terapéuticas de 1g por vía oral cada 12 horas, se obtienen niveles promedio 9mg teniendo niveles hemáticos a igual distancia entre dos tomas), entre 4 y 7 mcg/ml.

Es importante hacer notar que este estudio ha sido realizado con dosis inferiores a las dosis terapéuticas usadas ya sea por vía oral o intramuscular, y no tiene otro objetivo que la comparación entre los dos antibióticos, como se verá en la Figura 8:

Fig.8. Niveles Hemáticos Comparados.

Niveles Hemáticos

mcg/ml



DOSIS UNICA DE 250 mg I.M.
 DOSIS UNICA DE 4.5 mg/Kg ORAL.

▬ METAMPICILINA I.M.
 ▬ METAMPICILINA ORAL.

▬ AMPICILINA I.M.
 ▬ AMPICILINA ORAL.

10). - DIFUSION EN LOS TEJIDOS.

Dosificaciones de metampicilina han sido estudiadas en varios tejidos orgánicos en el conejo, como: Hígado, riñón, cerebro, intestino, bazo, pulmón y corazón.

Como un dato constante, aparece el hecho de que 3 hrs. después de su administración está aún presente con concentraciones elevadas en el tejido hepático, pulmonar, esplénico y cardíaco. Las concentraciones del antibiótico son más pequeñas en el cerebro y muy elevadas en el riñón; esto último concuerda con el hecho de que se elimina en cantidades importantes por la orina.

Las concentraciones más notables se encuentran en el intestino delgado y son debidas al hecho de que el antibiótico se elimina selectivamente por bilis.

	1 HORA	3 HORAS
TEJIDO HEPÁTICO	5.8 mcg	4.8 mcg
TEJIDO ESPLÉNICO	12.4 "	5.0 "
TEJIDO PULMONAR	7.0 "	4.4 "
TEJIDO CARDÍACO	8.5 "	2.4 "
TEJIDO RENAL	36.7 "	12.0 "
INTESTINO DELGADO	258.0 "	159.6 "

11). - ELIMINACION POR ORINA.

Las concentraciones urinarias son elevadas y prolongadas.

En un estudio realizado en 14 pacientes por Franchi y Perraro, -- se demostró que los niveles urinarios después de una dosis única de 4.5mg/Kg fueron los siguientes:

- a) Después de una hora: 118.9 mcg/ml
- b) Después de 3 horas: 1152 mcg/ml
- c) Después de 8 horas: 265 mcg/ml

Un estudio comparativo demostró que la eliminación urinaria es más prolongada y más elevada en la metampicilina que la de la ampicilina, administrados ambos antibióticos a la misma dosis única de 4.5 mg/Kg por vía oral.

% Eliminación Urinaria (8hrs)	
METAMPICILINA	40.9
AMPICILINA	34.5

A. German en un estudio realizado con el mismo fin obtiene:

	46.4	4.5mcg/Kg	ORAL
METAMPICILINA	% de eliminación urinaria	DO SIS	Vía de Adminis- tración
A M P I C I L I N A	54.9	250 mg	I. M.

12. - NIVELES EN BILIS.

En oposición a todas las penicilinas, incluyendo por supuesto la ampicilina, la metampicilina tiene una selectividad de eliminación por la bilis que le permite obtener concentraciones altas en ella, es por esta razón que posee actividad en toda la patología infecciosa de las vías biliares.

Se ha demostrado que una parte importante de la metampicilina regresa al intestino por la bilis y es reabsorbida por la sangre, formándose así un circuito entero hemato-hepático, que explica los niveles hemáticos y biliares altos y prolongados (Fig. 9).

La eliminación biliar de metampicilina se estudió comparativamente con los de la ampicilina, en dos series de enfermos.

El primer estudio fue realizado en 9 pacientes intéricos, operados por cálculos en el colédoco, portadores de tubo de kehr y a los cuales se les administró, cuando menos con 3 días de intervalo, entre una y otra aplicación, ampicilina y metampicilina a la dosis de 1 g. en 250 ml de solución salina fisiológica en perfusión intravenosa en 20-30 min.

Las concentraciones de ambos antibióticos en bilis, fueron determinadas después de 1, 2 y 6 horas. Durante las primeras 6 horas, la eliminación biliar de metampicilina fue en promedio de 100 veces más elevada que la de ampicilina.

Estos resultados fueron confirmados por una experiencia en un segundo grupo de 56 enfermos de colecistitis calculosa (Fig. 10).

Doce horas antes de la colecistectomía, se administró por venoclisis con goteo lento, la metampicilina a 28 pacientes y a otros 28 ampicilina a la dosis de 1 g. diluido en 250 ml de solución fisiológica.

En esta serie se comprobó que 12 hrs. después de esta administración, las concentraciones biliares de metampicilina fueron de 30 veces más altas que las logradas con ampicilina.

Estas concentraciones biliares expresadas en mcg fueron las siguientes:

Fig 9 Niveles Biliares de Metampicilina y Ampicilina, en sujetos portadores de Tubo de Kehr.

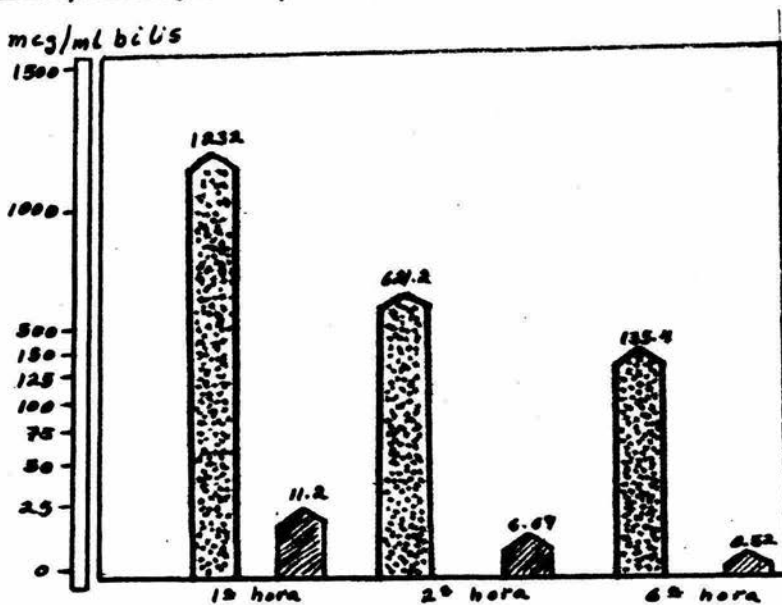
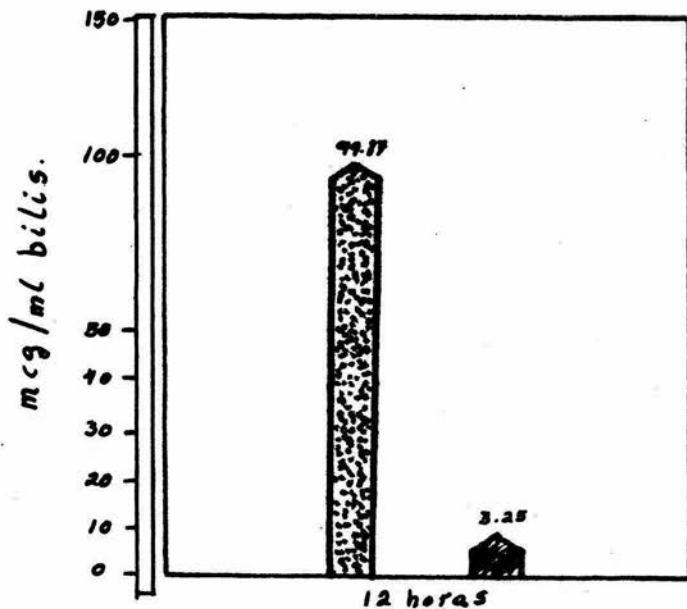


Fig 10 Niveles Biliares de Metampicilina y Ampicilina en sujetos colecistectomizados, 12 hrs después de su administración.



PRIMER GRUPO

Portador es del tubo de Kehr.
 Dosificación después de 6 hrs. mcg/ml.

Metampicilina	135.44
Ampicilina	0.52

SEGUNDO GRUPO

Enfermos Colectomizados.
 Dosificación después de 12 hrs. mcg/ml

Metampicilina	99.87
Ampicilina	3.25

En estos dos grupos de pacientes, las concentraciones biliares de metampicilina no fueron siempre homogéneas, hecho que se explica porque su eliminación biliar depende del estado funcional del parénquima hepático.

13). - CIRCUITO ENTERO HEMATO HEPATICO.

Al hecho de que la metampicilina se elimina selectivamente y en forma muy considerable por la bilis, debemos añadir que participa también en un circuito entero hemato hepático.

Este es un mecanismo nuevo para esta clase de antibióticos y refuerza su actividad. En efecto, se elimina por la bilis en concentraciones muy altas, y por otra parte, resiste muy bien a la acción de la penicilinasas y a la degradación enzimática de las bacterias gramnegativas, no siendo destruída por la flora saprofita intestinal.

De esta manera, está presente nuevamente en la luz intestinal y es reabsorbida de nueva cuenta a lo largo del intestino delgado. Una vez reabsorbida, pasa por el sistema Porta llegando a la Circulación General y redistribuyéndose en todo el organismo.

Por este mecanismo se obtiene una gran utilización, niveles altos y prolongados que se traducen en una buena eficacia Terapéutica.

14. - USOS.1). - EFECTO ANTIBACTERIANO (ACTIVIDAD ANTIBIOTICA).

Se planeó evaluar su actividad en pacientes con padecimientos agudos del Aparato Respiratorio, comparándola con la actividad de otros antibióticos.

Cada vez es más frecuente encontrar en neumología, infecciones -- producidas por gérmenes gramnegativos o por asociaciones microbianas de

estafilococos resistentes y bacilos gramnegativos. Su incidencia en la etiología de las infecciones, que está en constante aumento, se ha comprobado que son las responsables de las 2/3 de todas las infecciones hospitalarias y de cerca del 46% de las infecciones broncopulmonares.

El trabajo consiste en el estudio de 150 pacientes adultos, con bronquitis o neumonías, utilizando el método del "Doble Ciego". Se excluyeron aquellos pacientes cuyas condiciones clínicas indicaban estar en peligro de vida por Toxi-Infección severa, o insuficiencias respiratoria grave.

Se les administró cápsulas de 250 mg de alguno de los antibióticos - en estudio, a razón de 1.5 g. diarios en tomas de 500 mg cada 8 hrs. de - metampicilina y cada 6 hrs. para ampicilina.

El aspecto exterior de ambos medicamentos fue el mismo. Una persona ajena al estudio conocía "las claves", con objeto de poder suministrar un "medicamento" extra en caso de que el estudio bacteriológico de la expectoración, se identificara alguna cepa de estafilococo dorado, resistente a la penicilina. Este medicamento extra en el caso de la ampicilina, fue la cloxacilina y en el caso de la metampicilina, fue un placebo.

Todos los pacientes fueron hospitalizados en el momento de su estudio, realizándose además de una historia clínica completa, el estudio bacteriológico de la expectoración, así como varios exámenes de laboratorio tales como: biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina. Además se les practicó radiografías de Tórax.

Todos estos estudios se repitieron cada 72 horas por un plazo de - 15 días, y se dividieron 30 de estos casos en 2 grupos, 12 pertenecientes al grupo de la ampicilina y 18 al de la metampicilina grupos que se calificaron como A y B respectivamente.

Diecisiete de los pacientes correspondieron al sexo femenino y 13 al masculino con edades límites entre 30 y 70 años. La proporción encontrada fue la siguiente:

	NEUMONÍA	BRONQUITIS	TOTAL
GRUPO A	10	2	12
GRUPO B	15	3	18

	KLEBSIELLA	ESTAFILOCOCCO DORADO	HEMOPHILUS	AEROBACTER	PARACOLON	PROTEUS	PSEUDOMONA
GRUPO A	2	4	0	1	3	1	0
GRUPO B	3	2	2	1	1	1	2
TOTAL	5	6	2	2	4	2	2

En el resto de los casos, los gérmenes aislados fueron catalogados como no patógenos.

La tos y la expectoración purulenta presente en todos los pacientes, desapareció gradualmente en los días que se anotan a continuación:

- a) 3o. ., 2 Pacientes del grupo B
- b) 6o. ., 7 Pacientes del Grupo B
- c) 9o. ., 4 Pacientes del Grupo A y 5 del grupo B
- d) 12o. ., 5 Pacientes del grupo A y 4 del grupo B

Se encontraron 3 persistencias del grupo A y O del B.

La disnea y la cianosis estuvieron presentes en 25 enfermos y la fecha de desaparición se tabuló de la siguiente manera:

GRUPO A	GRUPO B	Días de Desaparición				Persis - tencia	TOTAL
		3	6	9	12		
disnea	disnea	1-A	2-A	2-A	2-A	2-A	9-A
		0-B	2-B	7-B	6-B	2-B	17-B
cianosis	cianosis	0-A	3-A	3-A	0-A	2-A	8-A
		2-B	3-B	6-B	6-B	0-B	17-B

La fiebre en algunos pacientes alcanzó los 40°C y de acuerdo con los días tabulados fue desapareciendo.

A los hallazgos radiológicos congruentes con el diagnóstico ya mencionado, se agregó en 10 casos la participación pleural, 5 en cada uno de los dos grupos.

Del grupo total de enfermos estudiados, solamente en 17 se encontraron bacterias patógenas en el primer estudio bacteriológico de la expectoración, que es el único que puede servir de guía, puesto que inmediatamente después comenzaron a recibir el tratamiento.

Se utiliza clínicamente la sal sódica, con un pH de 7.0 y de acuerdo a las características que mencionan sus fabricantes y los demás autores -- que la han ensayado previamente dió una bondad del tratamiento dando como resultados:

a). - Es un antibiótico semisintético, estable en medio ácido, de ahí que se puede administrar por vía oral.

(Cont. Hoja.....)

b). - Es bactericida de amplio espectro antibacteriano y cubre los gérmenes gram positivos y gramnegativos.

c). - Ha sido demostrada su acción tanto "in vitro" como "in vivo" sobre el estafilococo productor de penicilinas, estreptococo, Diplococo neumonial, etc.

Los gérmenes encontrados en este estudio fueron:

Estafilococo dorado, Klebsiella neumonial, Paracolón, Hemophilus, Aerobacter aerogenes, Proteus y Pseudomona.

Por otro lado, otro estudio clínico efectuado en 30 pacientes con diversos procesos infecciosos, broncopulmonares agudos, subagudos y crónicos, con edades entre los 16 y 74 años. La duración del tratamiento varió entre 2 y 18 días, con un promedio de duración de 8 1/2 días y no usando ningún otro antibiótico.

A cada enfermo se le practicó un cultivo de las secreciones bronquiales y los gérmenes aislados fueron identificados de la siguiente forma

GERMENES	Un Sólo Germen	Asociación con Otro Germen	Asociación con 2 Gér- menes	Asociación con más de 2 Gérmens
Estafilococo Dorado	6	1	-	-
Estafilococo Blanco	1	3	2	2
Estreptococo Viridans	1	2	2	3
Estreptococo Hemolitico	1	-	3	-
Klebsiella Neumoniae	1	1	1	1
Escherichia Coli	-	-	1	1
Proteus	-	-	1	2
Pseudomona	1	-	1	1
Neisseria	-	-	8	6

Los Resultados clínicos obtenidos fueron los siguientes:

Diagnóstico	No. de casos	Excelen- te	Buenos	Sin Resul- tado	Tratamiento Suspendido
Bronquitis Cró- nica	11	5	5	1	-
Bronquitis Aguda	8	3	3	1	1
Bronconeumonía	9	8	1	-	-
Congestiones Pleu- ro Pulmonares	2	1	-	-	1
TOTAL	30	17	9	2	2

Los resultados reportados son más significativos, ya que la mayor parte de los pacientes eran de edad avanzada, insuficientes cardiacos, - desnutridos y afectados con infecciones varias.

Sólo en 2 casos la metampicilina no tuvo ningún efecto terapéutico el primero una infección por estafilococo previamente tratada con varios antibióticos sin ningún resultado; el segundo caso se trató de una bronquitis crónica producida por pseudomona aeruginosa.

En otros 2 casos se interrumpió el tratamiento por la aparición de algunos fenómenos alérgicos cutáneos, que desaparecieron inmediatamente después de suspenderse el antibiótico.

El estudio de la Acción Terapéutica se llevó a cabo en 48 enfermos bronquíticos crónicos enfisematosos, hospitalizados en la clínica, debido a episodios de exacerbación de su padecimiento. Todos ellos presentaban una insuficiencia respiratoria de mediana o gran intensidad; su edad oscilaba entre 37 y 69 años y la duración del tratamiento duró en promedio 18 días.

Hubo necesidad de utilizar medicamentos asociados como: broncodilatadores, analépticos respiratorios dado que la mayor parte de los pacientes presentaban una grave insuficiencia respiratoria.

La eficacia de este antibiótico fue valorada de acuerdo a los siguientes parámetros:

- 1). - Evolución de la Temperatura.
- 2). - Modificaciones de la cantidad y característica de la expectoración.
- 3). - Exámen clínico (auscultación torácica.)
- 4). - Variación de algunas pruebas de laboratorio, tales como:
 - a). - velocidad de eritrosedimentación
 - b). - Proteína C reactiva.
 - c). - mucoproteínas en algunos casos.
- 5). - Evaluación de pruebas respiratorias funcionales:
 - a) capacidad vital (C.V.)
 - b) VEMS
 - c). - HbO_2 % (Saturación de O_2 Arterial).

(Cont. Hoja.....)

En general los resultados del tratamiento fueron satisfactorios en el 90% de los casos como se podrá observar en la siguiente tabla:

Examen	No. de Casos	Antes del Tratamiento (Promedio) %	Después del Tratamiento (Promedio) %
Capacidad Vital	31	- 42.3	- 34.5
VEMS	31	- 53.9	- 42.4
Hb O ₂	17	88.5	92.5

La resistencia de la metampicilina a la hidrólisis enzimática producida por la penicilinasas es 80 veces mayor que la de la ampicilina, sin -- que por ello se reduzca su espectro antibacteriano como sucede con otras penicilinas como la oxacilina y la cloxacilina. La utilidad de estas características es obvia en el tratamiento de las infecciones del aparato respiratorio.

Los niveles hemáticos aún después de una sola dosis, se mantienen más elevados. Dos horas después de la administración oral de 4.5 mg/Kg, los niveles hemáticos fueron de 2.56 mcg/ml, en tanto que dosis semejantes de ampicilina solo lograron 1.35 mcg/ml.

En función de los altos niveles y concentraciones en bilis por ausencia de degradación el parénquima hepático y por su estabilidad en el jugo intestinal, es posible concluir que "recircula" en un ciclo hematoentero-hepático, que permite estos altos niveles y solo es degradada en el riñón, eliminándose por orina como ampicilina activa.

2). - METAMPICILINA EN UROLOGIA.

Los autores (Saselli M., Fusaroli M y Col.) incluyen 27 enfermos con una pielonefritis aguda y crónica, primitiva o secundaria, a causa de una obstrucción de las vías urinarias excretoras. La mayor parte de ellos habían recibido previamente un tratamiento con otros antibióticos, sin ningún buen resultado.

El diagnóstico fue establecido por:

- 1) Presencia de bacterias de más de 100 000 por ml de orina.
- 2) Leucocituria horaria superior a 100 000
- 3) Alteración urográfica indicativa de pielonefritis.

(Cont. Hoja.....)

La metampicilina fue administrada por vía intravenosa, con una posología que varió entre 1 y 2 g diarios, dividida en 2 ó 3 dosis en solución de levulosa al 5% y por un período variable entre 5 y 26 días.

La eficacia terapéutica fue valorada según las modificaciones de parámetros clínicos (temperatura, velocidad de sedimentación globular, biometría hemática) y por las variaciones de la cuenta bacteriana por ml de orina; de la leucocituria, hematuria y cilinduria horaria y por la disminución de la proteinuria.

En las pielonefritis agudas, los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios en todos los casos examinados.

En las pielonefritis crónicas, la valoración de la eficacia terapéutica de un antibiótico es difícil de juzgar, por las frecuentes recidivas que ocurren.

Sobre la base de criterios severos para juzgar algunos parámetros como apirexia, disminución o superación de la disuria, disminución de la cuenta bacteriana a cifras menores de 100,000 por ml de orina, el porcentaje de éxitos obtenidos fue del 70% de los casos.

INDICACIONES	No. de casos	Eficacia Terapéutica	
		Excelente	Mediocre ó Nula
Pielonefritis Agudas	4	4 — 100 %	— —
Pielonefritis Crónica	23	16 — 70 "	7 30 %
Pielonefritis Crónicas Primitivas	6	5 — 83 "	1 17 "
Pielonefritis Crónicas Secundarias	17	11 — 64 "	6 36 "

El análisis pormenorizado de los resultados obtenidos con este -- antibiótico, en el tratamiento de la pielonefritis crónicas permite afirmar que la eficacia terapéutica está ligada a tres factores:

1). - La existencia en mayor o menor grado de un obstáculo anatómico funcional de las vías excretoras urinarias. De hecho, se obtuvo una respuesta favorable en el 64% de las formas obstructivas, en comparación con el 83% de curaciones en las pielonefritis crónicas sin obstrucción.

2). - El tipo de germen responsable de la infección urinaria y la aparición de cepas resistentes. Es decir, en los casos de cocos grampositivos la eficacia fue de 100%, en los gramnegativos un 76% de infecciones por E. Colo, en tanto que las infecciones por proteus y pseudomonas son más resistentes.

3). - Importancia de la integridad funcional del riñón. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes con un filtrado glomerular superior a 60 ml por minuto.

3). - USOS EN PEDIATRIA.

El estudio clínico fue realizado en 50 niños hospitalizados en la Clínica Pediátrica de la Universidad de Milán, por padecimientos infecciosos de las vías respiratorias. La distribución de los casos en relación a la edad es la siguiente:

Hasta 6 meses	5
De 6 meses a 1 año	6
De 1 a 2 años	7
De 2 a 5 años	22
De 5 a 8 años	10

De acuerdo con el padecimiento, la distribución de los casos se hizo así:

Bronconeumonía	25	Faringo tráqueo bronquitis	1
Bronquitis	10	Rinofaringitis	1
Faringo adigdalitis	12		

El antibiótico ha sido utilizado exclusivamente por vía intramuscular, siendo determinada la dosis por el peso del niño. La duración del tratamiento varió entre 3 y 13 días, de acuerdo con la gravedad de la infección.

Los resultados concernientes a la eficacia, se expresan sobre la base de la respuesta terapéutica y en función de:

(Cont. Hoja.....)

1. - La gravedad del padecimiento infeccioso.

Respuesta Terapéutica	Casos muy graves	Casos de Media- na Gravedad	TOTAL de CASOS
Exelente	9	12	21
Buena	10	11	21
Regular	5	0	5
Nula	2	1	3
TOTAL	26	24	50

2. - Resultados obtenidos según el cuadro clínico (94 %)

CUADRO CLINICO	No de casos	Resultado Terapéutico			
		Exelente	Buena	Regular	Sin Resultado
Bronconeumonías	25	11	7	5	2
Bronquitis	10	4	6	-	-
Asma Bronquial	1	-	1	-	-
Faringotraqueo- bronquitis	1	1	-	-	-
Faringitis Agu- da	8	4	3	-	1
Amigdalitis A- guda	4	1	3	-	-
Rinofaringitis	1	-	1	-	-
Total	50	21	21	5	3

Es de notar que la proporción de bronconeumonías fue muy grande .

3). - Resultados obtenidos según el germen causal (95%).

Con excepción de un caso, en el cual se aisló una cepa de estafilococo aureus pluri antibiótico resistente, en todos los demás se observó una buena eficacia:

GERMEN AISLADO	No. de Casos	Resultado Terapéutico			
		Excelente	Bueno	Regular	Sin Resultado
Streptococo Viridans	10	4	6	-	-
Strep. Viridans Penicilinoresistente	3	1	2	-	-
Strep. Beta-hemolítico	1	1	-	-	-
Staph. Aureus Penicilino-resistente	4	2	1	-	1
Diplococo Pneumoniae	4	2	2	-	-
Klebsiella Pneumoniae	2	-	1	1	-
TOTAL	24	10	12	1	1

Muy importante es mencionar que en 8 casos, el tratamiento etiológico había sido iniciado con otros antibióticos que no habían dado una respuesta terapéutica eficaz.

Cuadro Clínico	Terapia Antibiótica Precedente	Resultados	Terapia con Metampicilina
Bronconeumonía B	Penicilina más Estreptomizina, Eritromicina, Dimetilclortetraciclina	Nulos	Excelente
Bronconeumonía Base Izquierda	Penicilina más Estreptomizina, Tetraciclina y Clo-ranfenicol	Nulos	Excelente
Bronconeumonía focal múltiple	Tetraciclina mas Oleandomicina	Nulos	Excelente
Bronconeumonía Base Izquierda	Tetraciclina mas Oleandomicina	Nulos	Bueno
Bronquitis Aguda	Penicilina G, Tetraciclina mas Oleandomicina	Nulos	Excelente
Bronquitis Asmatiforme. Faringitis Aguda	Eritromicina	Nulos	Bueno
Rinofaringitis mucopurulenta	Tetraciclina mas Oleandomicina	Nulos	Excelente

El estudio de 3 constantes sanguíneas (eritrocitos, hemoglobina y leucocitos), realizado en 12 niños, solo mostró una disminución de la leucocitosis hasta valores normales.

4). - USOS EN GINECO OBSTETRICIA.

Fue administrada en 42 pacientes con una infección ginecológica u obstétrica muy severa. Se administró exclusivamente por vía intravenosa-rápida de 2-3g en 24 hrs, regulando el goteo de tal forma de administrar 1 g en 15-20 min.

Esta técnica permite obtener rápidamente niveles hemáticos muy elevados, capaces de controlar en lagunas horas, estados sépticos muy graves.

En obstetricia se estudiaron 17 casos, distribuidos de la siguiente manera:

1) Aborto séptico	7 casos
2) Laparatomía por embarazo ectópico	1 caso
3) Pielitis gravídica	2 casos
4) Mastitis del postpartum	1 caso
5) Metrorragia postpartum	2 casos
6) Fiebre postpartum puerperal	3 casos
7) Episiotomía infectada	1 caso

Para ginecología fueron 25 casos:

1) Vulvo vaginitis	1 caso
2) Anexitis	3 casos
3) Infecciones de anexos y parametrios	4 casos
4) Pelvipéritonitis	4 casos
5) Bartolinitis	4 casos
6) Fiebre postoperatoria	9 casos

En 7 ocasiones, la metampicilina fue usada en substitución de otros antibióticos: penicilina, estreptomina, cefalosporina, fenilmetil, penicilina más tetraciclina; pirrolidin, tetraciclina, que habían fracasado para controlar el proceso infeccioso.

Se resumieron los parámetros obtenidos en 11 casos, caracterizados todos ellos por su intensa gravedad, antes y después del tratamiento con metampicilina.

	Temperatura		Sedimentación globular		Leucocitos		Resultados
	Antes	Desp.	Antes	Desp.	Antes	Desp.	
Bartolitis Aguda Embarazo 7o mes	37.5	36.3	56	22	12600	7800	Excelente
Pielitis Aguda Embarazo 6o mes	38.5	36.3	100	96	16200	5200	"
Retención restos placenta Edo. séptico grave	39.5	36.5	43.5	14	11500	5000	"
Aborto séptico incompleto 3er. mes. Metrorragia	38	36.6	75.5	24	7000	5800	"
Aborto séptico incompleto. Embarazo 3er. mes	38.5	36.6	66	24	10800	6200	"
Aborto incompleto 3er. mes. Metrorragia	38.3	36.4	36	14	7000	6000	"
Hemorragia uterina funcional Hipertrofia glandular	37.8	36.5	90	12.5	8000	5000	"
Pios alpinx izquierdo Fibronauterino	38	36.6	103.5	36	16800	5600	"
Aborto séptico 2o mes. Metrorragia	37.9	36.6	14.5	8	6400	5400	"
Aborto séptico 3er. mes	39.3	36.8	40	25	12000	6800	"
Pelviperitonitis	38.9	36.7	87.5	38	8200	7500	"

Los niveles hemáticos elevados y sostenidos, la rapidez de difusión y sus altas concentraciones tisulares, permiten un rápido control de las -- infecciones ginecootestéticas.

En el preoperatorio, evita siempre las septicemias bacterianas -- a partir de un foco infeccioso, quirúrgicamente manejable.

15.- DOSIS

METAMPICILINA:

1). - Dosis Oral en mg/Kg de peso en 24 hr y 12 hrs.

a). - Adultos: 4.5 mg/Kg en 24 hrs.
2.25 mg/Kg en 12 hrs.

b). - Pediatría: Se puede calcular por 2 métodos:

1). - Regla de Clark: Reglas basada en el Peso

DOSIS: $\frac{\text{Peso en Kilos}}{70} \times \text{Dosis del adulto.}$

2). - Dosis establecida experimentalmente: 10-40mg/Kg en 24 hrs.

5-20 mg/Kg en 12 hrs. Dependiendo de la severidad del caso.

2). - Dosis Inyectable en mg/Kg de peso en 12 y 24 hrs.

a). - Se puede calcular para adultos por medio de las 2 fórmulas siguientes:

1. - $I. T = \frac{DL50}{DE50}$ en 12 hrs. IT= Índice terapéutico en mg/Kg

$I. T. = \frac{DL50}{DE50}$ en 24 hrs.

2). - $M. S. = \frac{DL50 - DE50}{DE50} \times 100$ en 12 hrs.

M.S. = Margen de Seguridad Standard.

$M. S. = \frac{DL50 - DE50}{D. E 50}$ en 24 hrs.

(Cont. Hoja.....)

b). - En Pediatría: Vía. Intramuscular.

1). - Menos de 1 año: 15-20 mg/Kg en 12 hrs.
30-40 mg/Kg en 24 hrs.

2). - Mayores de 1 año:

Peso en Kg/250 mg en 24 hrs.
Peso en Kg/125 mg en 12 hrs.

O por la aplicación de la regla de Clark y/o la Regla de Shirkey y Barba. (Reglas basadas en la Superficie corporal).

1). - Regla de Clark: $\frac{\text{Peso en Kilos}}{70} \times \text{Dosis del adulto en 12 hrs.}$

$\frac{\text{Peso en Kilos}}{70} \times \text{Dosis del adulto en 24 hrs.}$

2). - Regla de Shirkey y Barba:

$\frac{\text{Superficie en m}^2}{1.7} \times \text{Dosis del adulto en 12 hrs.} = \text{Dosis.}$

$\frac{\text{Superficie en m}^2}{1.7} \times \text{Dosis del adulto en 24 hrs.} = \text{Dosis.}$

3). - Dosis Oral por Toma:

a). - Para Adultos: 500 mg cada 8 hrs. para casos serios.
250 mg cada 8 hrs para casos menos serios.

b). - Pediatría:

1). - $\frac{\text{Peso en Kilos}}{70} \times 500 \text{ mg.} = \text{Dosis cada 8 hrs para casos serios}$

$\frac{\text{Peso en Kilos}}{70} \times 250 \text{ mg.} = \text{Dosis cada 8 hrs para los menos serios.}$

2). - $\frac{\text{Superficie en m}^2}{1.7} \times 500 \text{ mg.} = \text{Dosis cada 8 hrs.}$

$\frac{\text{Superficie en m}^2}{1.7} \times 250 \text{ mg} = \text{Dosis cada 8 hrs.}$

3). - Dosis usual: 30-50 mg/Kg repartidos en 3 tomas.

(Cont. Hoja.....)

4). - DOSIS ORAL POR DIA:

a). - Adultos: 750-1000 mg para casos menos severos.
1500 -2000 mg para casos serios.

b). - Pediatría:

1). - $\frac{\text{Peso en Kilos}}{70} \times 750 = \text{Dosis por día, para casos me}$
 nos severos.

$\frac{\text{Peso en Kilos}}{70} \times 1500 = \text{Dosis por día, para casos}$
 serios.

2). - $\frac{\text{Superf. en m}^2}{1.7} \times 750 = \text{Dosis/día o Superf. en m}^2 \times 1500 = \text{Dosis/día en ca}$
 sos severos.

DOSIS METAMPICILINA.

3). - Dosis usuales: entre 10-40 mg/Kg por día, dependiendo de la se-
veridad del caso.

5) DOSIS INYECTABLE, POR VEZ:

a). - Adultos: Vía intramuscular: 250-500 mg.
Vía Intravenosa: 500-1000 mg según el caso.
Venoclisis: 500-1000 mg según el caso.

b). - Pediatría:

Vía intramuscular: menores de 1 año: 15-20 mg/Kg
Mayores de 1 año: 125 mg.

6). - DOSIS INYECTABLE POR DIA:

a) Para Adultos.
Vía intramuscular: 1000 mg.
Vía Intravenosa: 1000-2000 mg.
Venoclisis: 1000-2000 mg.

En urología: Vía Endovenosa: 1000- 2000 mg en solución de levulosa
al 5%.

En Gineco-Obstetricia: Vía intravenosa rápida para casos severos-
2000 -3000 mg, regulando el goteo de forma tal que se administrará - - -
100 mg en 15-20 min.

b). - En Pediatría:

Vía intramuscular: Menores de 1 año: 30-40 mg/Kg.
Mayores de 1 año: 250 mg ó 375 mg, según la - -
gravedad del caso.

(Cont. Hoja.....)

IV.- PARTE EXPERIMENTAL.

En este capítulo, como su nombre lo dice, se efectuará exclusivamente todo lo realizado con la parte experimental, describiendo cada uno de los pasos que se siguieron como comprobación de la parte teórica.

Los resultados obtenidos se pondrán en seriación en el capítulo siguiente (V).

Para no alterar el orden establecido anteriormente en las Monografías, se empezó con el Benzoil metronidazol:

BENZOIL METRONIDAZOL.

CI3 HI3 N3 O4 PM 276.26

1.- DESCRIPCION.-

Polvo cristalino de color blanco-cremoso, con sabor amargo.

2.- SOLUBILIDAD.-

Soluble en ácido acético, en acetona, en eter y en etanol. Insoluble en agua.

3.- ENSAYOS DE IDENTIDAD.-

a).- Se alcalinizó una suspensión de benzoil metronidazol en agua, - en una proporción de 100 mg de soluto con 100 ml de agua como solvente (p/v), con S R de Hidróxido de sodio en un Potenciómetro hasta un pH-8; se calentó ligeramente. Al enfriar a temperatura ambiente, se obtuvo un precipitado blanco. Se secó en estufa a 100 grados C durante una hr.

a₂).- Se pesaron exáctamente 10 mg de este precipitado, mezclándose con un ml de agua, 0.25 ml de HCl y 10 mg de polvo de zinc; se calentó a B.M. durante 5 min. Una vez frío a temperatura ambiente, se filtró y añadió un ml de solución de Nitrito de sodio (1:100 v/v) recién preparada, permitiéndole escurrir a través del papel filtro.

A esta solución se le agregó un ml de S.R.de 2-naftol produciéndose un color rojo intenso.

a₃).- Del primer precipitado obtenido, se pesó exáctamente 30 mg disolviéndolos en 2 ml de NaOH S.R.; se calentó ligeramente a B.M. produciendo un color violeta que cambió a amarillo fuerte cuando se agregó un exceso de HCl dil. Como comprobación, nuevamente se adicionó NaOH - S.R. cambiando a color rojo-violeta.

4.- TEMPERATURA DE FUSION.-

En el aparato de Fisher se tomó esta temperatura, cumpliendo con el margen señalado.

5.- ESPECTROMETRIA EN EL U.V.-

Se pesó exáctamente 10 mg de la muestra, diluyéndola en 100 ml con etanol en un matraz volumétrica de 100 ml; de esta solución se pasaron 10 ml con pipeta volumétrica a otro matraz aforado de 100 ml para obtener una concentración final de 0.001 mg/ml (p/v) en etanol. Se efectuó la misma operación con un Estandar, para tener la misma concentración final y poder comparar las lecturas.

En un espectrofotómetro adecuado, se efectuando las lecturas tomando como longitud de onda mínima 260 nm y máxima de 309 nm

6.- ESPECTROMETRIA EN EL I.R.-

No fue posible observarla por carecer del aparato.

7.- ENSAYOS DE PUREZA.-

a).- Contenido.- No menos del 99 % y no más del 101 % de $C_{13}H_{13}N_3O_4$, calculado sobre sustancia desecada a 105 grados C durante una hr.

b).- Pérdida al Secado.- En un pesafiltro se pesó exáctamente 504 mg se colocaron en una estufa durante 1 hr a 105 grados C. Se dejó enfria en un desecador y por último se pesó, cumpliendo los requisitos señala dos que son: no más de 1 % a 105 grados C.

c).- pH.- Se preparó una suspensión acuosa, cualitativamente homogénea, para tomar la lectura en un Potenciómetro a 25 grados C, cumplien do con los límites de 5-7 en suspensión al 2 % (p/v).

d).- Residuo de la Ignición.- En un crisol a peso constante se pesaron 500 mg de la muestra. Se agregaron 2 ml de ácido sulfúrico conc -- poniéndose a fuego directo sobre un triángulo de porcelana hasta que se quemó totalmente la muestra, dentro de una campana. Posteriormente, se colocaron en una mufla a 600 grados C hasta total ignición; se en-- frió dentro de un desecador hasta temperatura ambiente, se pesó y se efectuaron los cálculos correspondientes con los datos obtenidos.

e).- Metales Pesados.- A una solución que contenía 20 mg/100 ml, se comparó con una solución madre de metales pesados, no presentando más color el problema que la solución con la que se comparó (20 ppm).

f).- Impurezas.- Se prepararon 3 soluciones para determinar por Cromatografía en Placa fina la pureza de la muestra problema.

La primera solución contenía 50 mg del problema disueltos en 50 ml de etanol; la segunda, contenía 50 mg del Estandard de benzoil metronidazol disueltos también en 50 ml de etanol y la tercera solución conte nía una cantidad en peso igual que las 2 anteriores, tanto del proble ma como del estandard, disueltas en 100 ml del mismo solvente.

En 3 placas finas ya preparadas y marcadas para su identificación se colocaron: en la primera 2 gotas del problema; en la segunda, 2 gotas del estandard y en la tercera 2 gotas de la mezcla.

En una celda que contenía una mezcla con cantidades iguales de eter y cloroformo, se dejó correr durante 30 min; se secaron y revelaron en una cámara de Yodo. En todas las placas cromatográficas se en-- contraron 2 manchas correspondientes a las 2 gotas puestas inicialmen te.

Para calcular los valores R_f , se hicieron las medidas y cálculos -- necesarios.

8.- VALORACION.-

a).- Método Espectrofotométrico.- Se pesó exáctamente 100 mg colo-- cándolos en un matraz volumétrico de 100 ml y disolviéndolos con eta-- nol hasta aforo. A un ml de esta solución se le transfirió a otro ma-- traz volumétrico de 100 ml, se diluyó y aforó con etanol para obtener una concentración final de 10 mcg/ml. Al estandard se le trató igual, -- obteniendo la misma concentración.

En un espectrofotómetro adecuado se efectuó la lectura de ambas so-- luciones en celdas de un cm a una longitud de onda de 310 nm, usando --

como blanco etanol. Para calcular la concentración en mcg/ml del problema, basados en las lecturas de la Absorbancias, se determinó por la fórmula siguiente:

C (Au/As)

Donde:

C = Concentración en mg/ml del estandard.
 Au y As = Absorbancias de las soluciones problema y estandard respectivamente.

b).- Método por Titulación Potenciométrica.- Se disolvieron 498.9 mg - exactamente pesados en 100 ml de ácido acético glacial y 10 ml de anhídrido acético. Se tituló potenciométricamente con ácido perclórico 0.1 N, detectando como punto final cuando ya no hubo movimiento en el aparato durante un min. Cada ml de la solución de ácido perclórico 0.1 N equivale a 27.626 mg de $Cl_3 HI_3 N_3 O_4$.

Los cálculos de la potencia de la muestra se efectuaron aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{V \times N \times me \times 100}{P \times M} = \%$$

c).- Método por Titulación No-acuosa. - Se disolvieron 500 mg, exactamente pesados, con 80 ml de dimetilformamida en un matraz Erlenmeyer de 250 ml; se agregó 3 gotas de timoftaleína SI como indicador y se tituló con solución de Metóxido de litio 0.1 N, teniendo especial cuidado de que la solución no absorba CO_2 del medio ambiente. Cada ml de metóxido de litio 0.1 N equivale a 23.22 mg de $Cl_3 HI_3 N_3 O_4$.

Para los cálculos de la concentración se aplicó la siguiente fórmula:

$$\frac{V \times N \times me \times 100}{P \times M} = \%$$

9.- CONSERVACION.

En frascos bien cerrados y al abrigo de la luz.

07

METAMPICILINA.

CI7 H18 N3 Na O4 S

P.M. 383.40

1.- DESCRIPCION.

Polvo cristalino blanco o pajizo claro; higroscópico.

2.- SOLUBILIDAD.

Muy soluble en agua y alcohol metílico, poco soluble en acetona e insoluble en los demás solventes orgánicos.

3.- PODER ROTATORIO ESPECIFICO.

Se preparó una solución acuosa al 2 % (p/v) con la muestra, leyéndose en el aparato para darnos la lectura dentro del rango establecido $[\alpha]_D^{25} +90 \pm 5$.

4.- ESPECTROMETRIA EN EL I.R.

No fue posible hacerla por no tener espectro I.R.

5.- ENSAYOS DE PUREZA.

a).- Contenido.- No menor de 90 % como sal de sodio.

b).- Humedad.- Se le determinó por el método de Karl Fischer, encontrándose dentro de los rangos establecidos que son: no menor de 2 % ni mayor de 5 %. El resultado se expondrá en el capítulo V.

c).- pH.- Se pesó una cantidad de muestra suficiente para hacer una solución acuosa al 10 % (p/v). El resultado está dentro del margen establecido de 6-8.

d).- Impurezas.- Se prepararon 3 soluciones para determinar por Cromatografía en Placa Fina si hay impurezas en la materia prima problema. Las dos primeras soluciones contenían 50 mg de Metampicilina problema y standard, respectivamente, en 50 ml de agua; la tercera solución, contenía una mezcla de la sustancia problema y del standard en cantidades en peso iguales a las dos primeras y disueltas en 100 ml de agua.

En 3 placas finas de sílica-gel ya preparadas, se corrieron correspondiendo la primera al problema, la segunda al standard y la tercera a la mezcla. La celda contenía acetona, permitiendo el corrimiento durante 30 min. Se rebelaron las manchas con lámparas de luz ultravioleta y el atomizador, para medir y calcular posteriormente el Rf.

e).- Substancias Absorbentes de Yodo.- Se pesaron exactamente 100 mg del problema, depositándolos en un matraz de Yodo, se adicionó 100 ml de agua libre de CO₂, unas gotas de almidón y se tituló con solución de tiosulfato de sodio 0.01 N.

El resultado obtenido cumple los requisitos de 4 % o menos.

f).- Pirógenos.-

Se efectuó la prueba siguiendo la técnica dada en la F.N.E.U.M. IVA. edición, inyectando a los conejos 50 mg/ml por Kg del animal.

g).- Esterilidad.- Para esta prueba se prepararon 3 medios de cultivo:

1).- Medio líquido de Tioglicolato.

2).- Medio líquido de Sabouraud.

3).- Medio sólido de Agar-Agar.

Debido a que el problema a estudiar era un polvo, se prefirió disolverlo en agua estéril preparando 3 muestras de 10 ml cada una, con un contenido de 250 mg de polvo.

Para comprobar la esterilidad del producto, se puso un ml de las dos primeras muestras en cada uno de los 5 tubos con Tioglicolato y 5 con Sabouraud respectivamente; en el medio sólido que estaba en Cajas de Petri también se puso un ml de la tercera muestra a cada una de las tres cajas. Se dejaron como testigos 5 tubos de cada medio líquido y 3 cajas de Petri sin muestra de Metampicilina.

Los tubos con medio líquido de Tioglicolato y las cajas de Petri se incubaron durante 5 días y los tubos con Sabouraud se incubaron a 25 grados C durante 7 días. Durante este período de incubación se estuvieron observando las muestras incubadas y los testigos para ver si había o no signos de crecimiento; igualmente se realizó la observación al finalizar este período, no encontrando crecimiento alguno.

h).- Prueba de Seguridad.- No fue posible efectuarla por no contar con ratones.

6.- VALORACION.

a).- Método Yodométrico.- Se siguió la técnica descrita anteriormente pero en este caso se pesaron exactamente 100 mg de Metampicilina para obtener una concentración final de 1 mg/ml (p/v).

Los resultados obtenidos, que se expondrán en el capítulo V, demuestran que la metampicilina estudiada cumple con los requisitos.

b).- Método Espectrofotométrico.- Para comprobación de la teoría, se siguió el método ya indicado, pesando exactamente 100 mg de muestra y 100 mg de materia prima estandarizada de metampicilina para obtener una concentración final de 20 mcg/ml.

Se leyó a 320 nm en el espectrofotómetro, usando como blanco la solución amortiguadora de Sulfato de Cobre y se aplicó la siguiente fórmula:

$$IO C (Au/As)$$

c).- Método Microbiológico Cilindro-Placa.-

I).- Material y Reactivos Usados:

a) Cajas de Petri (20 x 100 mm)

- b) Cilindros de Acero inoxidable con longitud de 10 mm, diámetro exterior de 8 mm e interior de 6 mm.
- c) Solución Buffer de Fosfato de Potasio 0.1 M, pH 8.0
- d) Microorganismos de *Sarcina Slutea*, con un factor de dilución 1:40
- e) Medio de Cultivo # 1 (ver tabla # 1).
- f) Metampicilina Problema y Estandarizada.

2).- Procedimiento:

Las placas se prepararon distribuyendo uniformemente 21 ml del medio # 1 en el fondo de cada una de las 12 cajas de Petri; se dejaron solidificar. A cada una de estas cajas se les agregó 4 ml del inóculo ya preparado y se distribuyó uniformemente sobre toda la superficie; se cubrieron las cajas para permitir nuevamente la solidificación que quedó una superficie plana y lisa. Después se colocaron 6 cilindros con el borde biselado hacia abajo, procurando que quedaran separados entre sí en forma radial con intervalos de 60 grados C.

Se prepararon 2 soluciones del antibiótico cuya concentración final fue de 0.1 mg/ml, tanto del problema como del estándar. A partir de la solución del estándar con concentración de 0.1 mg/ml, se prepararon 4 soluciones diluidas con concentraciones de: 1) 0.064 mcg/ml; 2) 0.080 mcg/ml; 3) 0.125 mcg/ml y 4) 0.156 mcg/ml, para las que se utilizó como diluyente al Buffer de fosfato de potasio 0.1 M, pH 8.

En las 3 primeras placas se colocó un ml de la solución estándar de 0.1 mg/ml, en 3 cilindros alternados de las 3 placas. En los cilindros restantes de éstas se colocó un ml de la solución a valorar de la misma concentración del estándar.

En las placas restantes se colocó un ml en los cilindros, alternando 3 con la solución problema y los otros 3 con una de las otras soluciones diluidas del estándar, habiendo dividido las placas restantes para cada una de las diluciones del estándar. Se cubrieron las cajas, incubándolas a 35 grados C durante 24 hrs.

Los resultados obtenidos, incluyendo las medidas de cada uno de los diámetros se darán posteriormente.

7.- CONSERVACION PRECAUCIONES.

Conservar en recipientes bien cerrados, al abrigo de la luz. Pro~~te~~gerlo de la humedad que lo descompone.

V.- RESULTADOS.BENZOIL METRONIDAZOL.

- I.- DESCRIPCION: Correcta.
- 2.- SOLUBILIDAD: Correcta.
- 3.- ENSAYOS DE IDENTIDAD:
Positivos.
- 4.- TEMPERATURA DE FUSION:
Fundió a 97.8- 98 grados C.
- 5.- ESPECTROMETRIA EN EL U.V.:
- | Lecturas: | Estándar | Problema | | |
|-----------|----------|----------|----------|--------|
| | 335 | 284 | mínimo a | 260 nm |
| | 335 | 302.8 | máximo a | 309 nm |
- 6.- ENSAYOS DE PUREZA:
- a).- Contenido: No alcanza el límite mínimo de 99 % .
- b).- Pérdida al Secado:
0.99 % (no más de 1 %).
- c).- pH: 6.3
- d).- Residuo de la Ignición:
 Peso del crisol lleno: 38.5571 g
 Peso del crisol vacío: 38.0571 g % de Residuo: 0.1
 Peso de la Muestra antes: 0.500 g
 Peso crisol incinerado: 38.5566
 Límite: no más del 0.1 %.
- e).- Metales Pesados: Pasa la Prueba (20 ppm).
- f).- Impurezas:
Presentó una sola mancha correspondiente a cada gota. Su valor de Rf es: 1.
- 7.- VALORACION:
- a).- Método Espectrofotométrico:
 Lecturas: 332 Std.
 325 Prob.
 $0.001 \text{ mg/ml } (325/332) = 0.00098 \text{ mg/ml} \Rightarrow 98 \% \text{ de Potencia.}$
- b).- Método por Titulación Potenciométrica:

$$\frac{17.7 \times 0.02762 \times 100}{0.4989} = 97.99 \%$$

c).- Método por Titulación No-acuosa:

$$\frac{21 \text{ ml} \times 0.02322 \times 100}{0.5000 \text{ g}} = 97.52 \%$$

NOTA: Es necesario hacer la aclaración que los resultados obtenidos en esta Materia Prima, no cumplen con el límite mínimo de contenido ó concentración especificados, debido a que con la materia prima trabajada de Benzoil metronidazol, fue obsequiada por un laboratorio Farmacéutico haciendo éste la aclaración de que la muestra era de sus muestras de retención y no era posible dar otra que sí cumpliera con los requisitos necesarios por no tener en existencia.

9.- CONSERVACION:

En frasco bien cerrado y al abrigo de la luz.

METAMPICILINA.1.- DESCRIPCION:

Correcta.

2.- SOLUBILIDAD:

Correcta.

3.- PODER ROTATORIO ESPECIFICO:

92.5

4.- ENSAYOS DE PUREZA:a).- Contenido.- Encontrado: 104 %b).- Humedad:

3.3 % (no menor de 2 % ni mayor de 5 %)

c).- pH:

6.7 (entre 6-8).

d).- Impurezas:

Una sola mancha.

e).- Substancias Absorbentes de Yodo:

$$\frac{0.9 \text{ ml} \times 0.003834 \times 100}{0.1000 \text{ g}} = 3.45 \% (4 \% \text{ o menos}).$$

f).- Pirógenos.g).- Esterilidad:

Medios de Cultivo
Liq. Tioglicolato
32 grados C.

Tubos/Muestra

1- 5 días
2 " "
3 " "
4 " "
5 " "

Tubos/Testigo

1 - 5 días
2 " "
3 " "
4 " "
5 " "

Resultado

Neg.

"

"

"

"

Liq. Sabouraud
25 grados C.

1- 7 días

2 " "
3 " "
4 " "
5 " "

1 - 7 días

2 " "
3 " "
4 " "
5 " "

Negativo

"

"

"

"

(Cont. Hoja.....)

	Cajas Petri/Muestra	Cajas Petri/Test.	Resultado
Agar-Agar	1 - 5 días	1 - 5 días	Negativo
32 grados C.	2 "	2 "	"
	3 "	3 "	"

6.- VALORACION.

a).- Método Yodométrico.- Titración Residual

$$\frac{(10 - 9.5) \times 0.00734 \times 100}{0.002} = 101.6 \%$$

b).- Método Espectrofotométrico:

Lecturas: 0.640 Std.
0.637 Prob. a 320 nm.

Cálculos:
 $10 \times 0.2 (0.637/0.640) = 0.199 \text{ mg}/10 \text{ ml} = 100.53 \%$

c).- Método Microbiológico Cilindro-Placa:

NOTA: Por comodidad, se cambió la formulación de la F.N.U.M. 4a. edición por la fórmula de la U.S.P. XVI.

FORMULA:

$$V = (UL + UH) - (SL + SH)$$

$$W = (UH + SH) - (UL + SL)$$

Std	Prob.	Std.	Prob.
23.8 mm	21.9 mm	19.8 mm	20.8 mm
22.3 "	22.3 "	20.8 "	20.8 "
22.7 "	21.7 "	20.4 "	21.5 "
21.2 "	22.3 "	21.0 "	20.8 "
<u>SN 90.0</u>	<u>UN 88.2</u>	<u>SL 82.0</u>	<u>UL 83.9</u>

$$V = (83.9 + 88.2) - (82 + 90)$$

$$V = 172.1 - 172 = 0.1$$

$$W = (88.2 + 90) - (83.9 + 82)$$

$$W = 178.2 - 165.9 = 12.3$$

$$\frac{V}{W} \times \log 2 \quad \text{donde: } \log 2 = 0.3010 \text{ (constante)}$$

$$\frac{0.1}{12.3} \times 0.3010 = + 0.0081 \times 0.3010 = + 0.0024$$

log 4 = 0.6021
cte. 0.6021 + 0.0024 = + 0.6045

$$\text{antilog } \frac{0.6045}{4} = \frac{4.023}{4} \times 100 = 100.57 \%$$

VI. - COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

Cuando se principió a comprender la fisiopatología de las distintas formas de amibiasis y se conoció mejor la forma de actuar de los distintos fármacos se inició una época de adociación de medicamentos, con lo que se mejoró el promedio de curaciones.

Así se observó que en la disentería amibiana la administración de uno o varios fármacos de acción en la luz intestinal no era suficiente para curarla y si sólo se daba un medicamento de acción en la pared intestinal, aunque se controlaba el cuadro agudo, con frecuencia persistían los quistes de *Entamoeba histolytica* en las heces. La asociación de fármacos de acción en la luz y en la pared intestinal mostró el promedio de curas era muy superior.

En el absceso hepático se vio que algunos casos eran resistentes al tratamiento a pesar de la administración adecuada de emetina (en cualquier de sus forma) o de cloroquina; esto motivó que dieran ambos productos en forma simultánea o secuencial con lo que se obtuvieron mejores resultados.

Con el advenimiento del benzoil metronidazol se controlaron la mayoría de los casos de disentería y absceso hepático y se demostró que era igual a la combinación de ciertos fármacos, como la combinación de emetina y cloroquina.

En la disentería amibiana en que existe ulceraciones en la pared del recto y cuyo raspado se pueden identificar trofozoitos, el grupo de Durban ha establecido como curación cuando a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento han desaparecido los síntomas, las úlceras han cicatrizado y no se identifican amibas. Falla probable, cuando aún persiste las úlceras pero no los parásitos y falla parasitaria, cuando todavía se identifica *E. histolytica*. Con este concepto rigorista, han comprobado que los distintos fármacos así experimentados en grupos grandes de pacientes, tienen un promedio de curación que oscila entre 50 y 90%, lo cual va más de acuerdo con la realidad. Estos parámetros deben usarse siempre que se investigue el valor de un fármaco en la disentería amibiana.

En los amebomas, la respuesta terapéutica es fácil de preesiar, ya que se cuenta además de los datos clínicos y reducción de la masa palpable (cuando existe), con la evolución de la imagen radiológica y cuando sea posible endoscópica.

En el absceso hepático, se debe estar seguro de su existencia, siguiendo los parámetros descritos previamente. Se considera un paciente curado, cuando al cabo de 10 días como mínimo han desaparecido los síntomas y hay una reducción del tamaño del hígado, aunque persista el defecto de captación.

(Cont. Hoja.....)

Revisando el estado actual de los fármacos antiambianos y condensando la experiencia del Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional. Se hace énfasis en que el grupo del Servicio No ha tenido que suspender la administración de la emetina por su supuesta -- toxicidad. También se destaca la actividad del benzoil metronidazol que -- muchas veces sólo requiere de 5 días para el tratamiento de la amibiasis invasora del hígado de su tolerancia gástrica, adiferencia de la comunicada en otros países y de la ventaja de este fármaco sobre la emetina por ser menos tóxica sobre el miocardio.

Se analizó al benzoil metronidazol y se vió que requiere dosis menores. Se revisó la forma de acutar de los distintos fármacos y se hizo hincapié en que en los casos resistentes al tratamiento del absceso hepático amibiano son necesarias las asociaciones como la emetina con metronidazol, emetina con benzoil metronidazol o la emetina con cloroquina. Sin embargo, se acepta que aún existen casos generalmente avanzados, en que pese a la administración adecuada de los fármacos, no hay curación. Se insiste en que para decidir el valor de un fármaco, las pruebas "in vitro" y en animales de experimentación son muy útiles, pero es indispensable la experimentación humana que requiere distintos grupos o distintos individuos siguiendo parámetros estandarizados.

Para considerar a un portador de quistes curado se sugiere una organización de carácter mundial que reuna a los expertos de diferentes países para establecer la norma; entre tanto, se insiste también que todos los portadores de quistes reciban tratamiento por el peligro de contaminar a la -- población o la posibilidad de desarrollar una amibiasis invasora.

Por otra parte, tratando un tema diferente, siempre ofrece dificultad valorar la actividad de un antibiótico. Las más de las veces, los criterios de evaluación varían de un clínico a otro.

Las series de pacientes son poco homogéneas, debido indudablemente a la enorme variedad de cepas microbianas que producen un sinnúmero de infecciones.

Sin embargo, todos los estudios realizados para comparar la Metampicilina con Cloranfenicol, con Ampicilina, con Penicilina -Estreptomina, con tetraciclina-Oleandomicina y Eritromicina han demostrado una ostensible ventaja de la metampicilina sobre los otros antibióticos. Los trabajos clínicos realizados hasta la fecha con metampicilina en cerca de 1500 enfermos en los diferentes casos clínicos como son:

- 1). - Efecto sobre enfermedades agudas del Aparato Respiratorio.
- 2). - En Urología.
- 3). - En Pediatría.
- 4). - En Gineco-Obstetricia.

(Cont. Hoja.....)

Entre otros, ponen de manifiesto los buenos resultados, en un enorme campo de indicaciones, que cubre una amplia patología-infecciosa, con excepción de las lesiones tuberculosas.

De esta manera, siendo un antibiótico bactericida resistente a las enzimas digestivas, tisulares y bacterianas (penicilinas), por su participación en el circuito entero-hemato-hepático, que le permite obtener niveles hemáticos altos y prolongados, actúa en muchos padecimientos infecciosos en donde otros antibióticos no han dado un buen resultado inicialmente, aún en las infecciones de extrema gravedad, como los estados septicémicos y las infecciones neonatales.

Los autores ponen de manifiesto su eficacia debido a sus propiedades farmacológicas, absorción, fácil administración, a su tolerancia local y general del paciente aún prescrita a dosis altas en perfusión intravenosa lenta, si el estado del paciente lo amerita; no tiene contraindicaciones específicas a excepción de las aconsejadas generalmente para el tratamiento normal con penicilina.

Presenta un problema que es importante tenerlo en mente y del cual los autores no mencionan: es bastante higroscópica. Este problema con la metampicilina se ha observado después de una cierta temporada en el mercado, ya que aunque esté en un envase perfectamente sellado, suele absorber humedad, principalmente en presentaciones farmacéuticas orales bajando su potencia hasta un 50% al cabo de 6-8 meses después.

Sería recomendable tratar de resolver este problema, debido a que es un antibiótico semi-sintético que tiene una posición recomendable dentro de la familia de las penicilinas.

. - BIBLIOGRAFIA (VII)

1. - NF XIX
2. - Gac. Méd. Méx. 100: 201, 1970.
3. - Arch. Inv. Méd. (Méx.) 1, Supl. 1: 165, 1970
4. - Mod. Treat. 3: 1016, 1967.
5. - Amer. J. Trop. Med. 28: 107, 1968
6. - W HO 40: 956, 1969
7. - Arch. Inv. Méd. (Méx.) 2, Supl. 1: 367, 1971
8. - Med. Parasitic. Dis. 34: 325, 1965
9. - Med. Trop. 27: 245, 1967.
10. - Ann. Trop. Med. Parasit. 63: 139, 1969.
11. - Esperientia 26: 1025, 1970
12. - Medicina XLVIII: 181, 1968.
13. - Lancet 7477: 1331, 1966.
14. - El Médico XVII: 74, 1968.
15. - Lancet, 1329-1331, 1966.
16. - Clin. Med. September: 31, 1972
17. - Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon 15(1): 47, 1971.
18. - Chemical Abstracts, vol 55: 1658 a, 1961
19. - U.S 2,944061, Jul 5, 1960.
20. - Información recibida de los Laboratorios Silanes, S.A.



. - BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Grand. B., Sept. 75: a-1
- 2.- Il Farmaco-Ed.SC, vol 26, F:6
- 3.- Ant. Chem., 2: 281;1952
- 4.- Ant. Ann., 2:147;1954:55
- 5.- Med. Jour., 2:200;1961
- 6.- La Pres. Med., Vol 78, N17, abril 4: 1970
- 7.- Adv. Enz., Vol 28: 237-323;1966
- 8.- Inst. Micr. Univ. Parma. Sanna A: Comunicación personal.
- 9.- Inst. Micr. Univ. Roma. Cimmino A: Comunicación Personal.
- 10.- Atli.Acc. Med. Lom., Vol. XXII; 1967.
- 11.- Il Farm., Vol. 2, XXVI; 1971.
- 12.- Ann. Int. Med., 66:480;1967
- 13.- J.Clin. Invest., 44: 831, 1965.
- 14.- Brit Med. J., 1: 210;1967
- 15.- Min Med., Vol. 60; 1969.
- 16.- Ming. Ur. 1970.
- 17.- Ann. Int. Med., 62: 41;1965
- 18.- J.Franc. Med. Chir. Tor., 17:435;1963
- 19.- Min Med., Vol 61; 1970.
- 20.- Estratto M. 12:1013-1025; 1968.
- 21.- J. Bact., 56: 467-477; 1968.
- 22.- Brit. Med. J, 2:200; 1961.
- 23.- Información proporcionada por los laboratorios Infan.
- 24.- Arch. of. Sug., Vol. 97; Oct. 1968
- 25.- Ferrero E.: Comunicación Personal.