



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA 33
DE MEXICO 24

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD
Curso Universitario de Especialidad en
Medicina Interna

ABSCESO HEPATICO AMIBIANO TRATADO CON HEMEZOL

INVESTIGACION CLINICA

Presentado por:

JORGE ALFREDO JUAREZ GONZALEZ

Para obtener el grado de Especialista en
MEDICINA INTERNA

Asesores de Tesis

Dr. Francisco Moreno Rodríguez
Dr. José Juan Lozano Nuevo
Dr. Alberto Fco. Rubio Guerra
Dr. Pedro Antonio Bendímez Osorio

1990

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

R E S U M E N

Para evaluar la eficacia del hemezol en el absceso hepático amibiano, se estudiaron prospectivamente 14 pacientes, 12 hombres y 2 mujeres, con edades entre 20 y 54 años ($X = 31$ años). De los 7 pacientes tratados con hemezol, 6 tuvieron evolución clínica favorable desapareciendo la fiebre y el dolor del 3er al 5o día y del 4o al 6o día, respectivamente. El fármaco tuvo pocos efectos secundarios, encontrándose flebitis en dos pacientes.

Se concluye que el hemezol es un fármaco eficaz en el tratamiento del absceso hepático amibiano. Puede emplearse al igual que el metronidazol, comparte los mismos efectos flebiticos y su seguridad terapéutica es equivalente.

A B S T R A C T

To evaluate the efficacy of hemezole in the treatment of amebic liver abscess, we studied prospectively 14 patients, twelve men and two females, ages between 20 and 54 years old ($X = 31$ yr). Of seven patients treated with hemezole, six had good clinical evolution, the temperature and pain returned to normal three to five days and four to six days after initiating treatment, respectively. The drug had few side effects, and phlebitis was reported in two patients.

We concluded that hemezole is an effective drug in the treatment of amebic liver abscess. It can be used as same as metronidazole, - shares the same phlebitic effects and has the same therapeutic security.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	5
HIPOTESIS	6
JUSTIFICACION	7
MATERIAL Y METODO	8
CRITERIOS	9
RESULTADOS	10
COMENTARIOS	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

La amibiasis intestinal es una enfermedad endémica en la República Mexicana. El espectro clínico varía desde el estado de portador, hasta una disentería fulminante.

Entre las complicaciones extraintestinales, la más común es el absceso hepático, el cual constituye todavía un problema de salud pública en nuestro país.

Los mecanismos iniciales por los cuales Entamoeba histolytica invade la mucosa del colon, donde se alimenta de bacterias y células superficiales de la mucosa, no son aún bien conocidos. Una fosfolipasa, (1) y una enterotoxina citotóxica termolábil (2) han estado involucradas para E. histolytica ejerza un efecto citoletal al tomar contacto directo con una célula blanco.

Los estudios de la reacción inmunitaria celular, analizada mediante transformación de linfocitos, inhibición de la migración, pruebas cutáneas y migración leucocitaria, han dado resultados contradictorios. En enfermos con absceso hepático amibiano, se encontró deprimida la función fagocítica de neutrófilos, en comparación con testigos sanos y otros pacientes con amibiasis (3)

Las amibas pueden llegar a la circulación portal y al hígado, produciendo necrosis colicuativa que conduce a la formación de un lisado. Sin embargo, cabe señalar que únicamente menos del 20% de los enfermos con absceso hepático amibiano, tienen antecedentes de síntomas intestinales al hacer el diagnóstico (4)

El absceso hepático puede complicarse si se abre el peritoneo, -- pleura, pulmón o pericardio. Por tanto, el tratamiento específico temprano es de suma importancia en estos pacientes.

Con el descubrimiento de la azomicina (2 nitroimidazol) en 1955, se abrió el camino para la síntesis química y ensayo biológico de muchos nitroimidazoles. En 1959, se informó de la actividad tricomonocida in vitro e in vivo del metronidazol y su éxito permitió la síntesis e investigación de muchos compuestos semejantes (13)

El hemezol (1, 2, 3 carboxipropionil oxietil) (2 metil 5 nitroimidazol) es un polvo fino, amorfo, ligeramente amarillento, inodoro y sabor a margo. Es soluble en ácidos y álcalis diluidos, ligeramente soluble en etanol e isopropanol soluble en pH de 5, 6 y 7. (12). Además de su conocida eficacia antiprotozoaria en tricomonas, giardiasis y amibiasis, el hemezol es activo contra bacterias anaerobias estrictas (pero no facultativas). Entre los aerobios, sólo es activo contra el *Campylobacter fetus* y el *Hemophilus vaginalis*. Contra microorganismos susceptibles, el hemezol es bactericida a concentraciones iguales o superiores a la concentración mínima inhibitoria (16 ug/ml); menos del 20% se une a las proteínas plasmáticas. En los abscesos, la concentración alcanzada por lo general es similar al nivel sérico en el momento correspondiente después de la dosificación. A concentraciones efectivas, cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, entra a los fluidos pleurales y peritoneales, e incluso en hígado y cerebro. La concentración en líquido biliar es alta; cuando hay ictericia o algún grado de obstrucción biliar, la concentración biliar es variable. Los niveles plasmáticos en pacientes con insuficiencia hepática son más elevados que en pacientes normales. La concentración plasmática puede medirse por medio de bioensayo y existe disponible para este fin un método de cromatografía de líquidos que mide el fármaco y sus dos principales metabolitos. El hemezol se metaboliza por medio de hidroxilación, oxidación y glucuronización. De una dosis única, el 16% se excreta intacto, el 25%

como el metabolito principal, 2-OH-metil metronidazol (que tiene actividad bactericida similar a la del metronidazol) y el 14% como un conjugado de ambos.

La vida media del fármaco intacto es de 7.7 horas después de una dosis única; la vida media del fármaco más sus metabolitos es de 11.9 horas. El 60 a 80% de la dosis se elimina en orina; 6 a 15%, en heces.

Los nitroimidazoles son directamente amebicidas en concentraciones muy bajas y bactericidas in vitro para muchos microorganismos anaerobios. Su mecanismo de acción se refleja en una toxicidad selectiva para los microorganismos anaerobios o microaerófilos y para otras células anóxicas o hipóxicas. En las células susceptibles, el grupo nitro es reducido por proteínas portadoras de electrones con bajo potencial de redox (como la ferredoxina de los clostridios); estas proteínas tienen un papel mucho más importante en el metabolismo de estas células que en el de los aerobios. En esta forma, los fármacos actúan como un "aspirador" de electrones y priva a la célula de los equivalentes reductores que requiere. Sin embargo, se cree actualmente que la forma reducida de la droga es la que realmente produce las lesiones bioquímicas que llevan a la muerte del microorganismo. (13)

Generalmente el hemezol es bien tolerado cuando se administra por vía parenteral u oral, con pocos efectos colaterales cuando se comparó con el metronidazol. (11)

El tratamiento de elección para la amibiasis extrahepática, incluyendo al absceso hepático es el metronidazol (5, 6) y puede también combinarse con dehidroemetina (7). Se ha reportado (5) que estos medicamentos tienen un elevado porcentaje de éxito (95%). Los fracasos durante el tratamiento se han documentado desde hace tiempo (8, 9, 10) y no parecen estar relacio-

nados con resistencia del microorganismo.

Aunque otros medicamentos antiambianos del mismo grupo de los nitroimidazoles han sido utilizados para el tratamiento de la amibiasis intestinal (11), su uso en el absceso hepático amibiano no ha sido aceptado sistemáticamente en la práctica hospitalaria.

No se han reportado estudios clínicos de pacientes con absceso hepático amibiano tratado con hemezol, por lo que se efectuará la presente investigación para valorar su eficacia en dicho tratamiento.

O B J E T I V O S

- 1.- Comparar la eficacia del hemezol para tratar el absceso hepático amibiano, con la del metronidazol.
- 2.- Valorar la frecuencia y severidad de las reacciones secundarias con el uso clínico del hemezol.
- 3.- Establecer la importancia que tiene el hemezol en el tratamiento del absceso hepático amibiano.
- 4.- Buscar otra opción terapéutica para el tratamiento farmacológico de los pacientes con absceso hepático amibiano.

H I P O T E S I S

Si el hemezol es altamente efectivo en el tratamiento del absceso hepático amibiano, entonces podrá usarse al igual que el metronidazol o incluso en lugar de él

J U S T I F I C A C I O N

- 1.- El absceso hepático amibiano es causa frecuente de morbimortalidad en México.
- 2.- El tratamiento farmacológico temprano disminuye las complicaciones de los pacientes con absceso hepático.
- 3.- Encontrar alternativas farmacológicas eficaces para el tratamiento de los pacientes con absceso hepático amibiano.

MATERIAL Y METODO

Estudio prospectivo, observacional, controlado y longitudinal, realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Tico-
mán, en el período de agosto de 1988 a agosto de 1989.

Catorce pacientes, provenientes de la consulta externa y del Servi-
cio de Urgencias adultos y con diagnóstico de absceso hepático amibia-
no, fueron colocados al azar en dos grupos de tratamiento:

- Grupo de estudio.- formado por siete pacientes, a quienes se les administró hemezol, 500 mg, por vía intravenosa, tres veces al día, durante diez días

- Grupo control.- integrado por siete pacientes, que recibieron metronidazol, 500 mg, por vía intra-
venosa, tres veces al día, durante diez días.

Se valoraron parámetros clínicos y ultrasonográficos durante el pe-
ríodo de tratamiento, para considerar la evolución clínica de los pacien-
tes.

Se consideró fracaso terapéutico si el paciente se encontraba sinto-
mático al quinto día de tratamiento y si había sido necesario instalar o
tras medidas terapéuticas (farmacológicas o invasivas).

C R I T E R I O S

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico clínico, de laboratorio y ultrasonográfico de absceso hepático amibiano.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Pacientes tratados con fármacos antiambianos de acción tisular, en la última semana antes de su ingreso hospitalario.
- Pacientes con inminencia de ruptura del absceso hepático.
- Pacientes con otra enfermedad sistémica grave.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que requirieron cirugía de urgencia (laparotomía exploradora).
- Pacientes con reacciones tóxicas al hemezol y metronidazol.

R E S U L T A D O S

Fueron estudiados 14 pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna con el diagnóstico clínico, de laboratorio y ultrasonográfico de absceso hepático amibiano. La edad promedio fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes tratados con hemezol tuvieron un promedio de 32 años de edad, y los del grupo control, de 30.5 años. La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino, encontrándose únicamente una paciente del sexo femenino en ambos grupos de tratamiento (Tabla 1).

En ambos grupos, todos los abscesos únicos se encontraron en el lóbulo derecho. En el grupo control, dos pacientes tuvieron abscesos en lóbulo derecho y en lóbulo izquierdo. Las dimensiones de los abscesos, manifestadas por ultrasonografía, también fueron similares en ambos grupos. En el grupo con metronidazol, se encontró el absceso de mayor tamaño, con dimensiones de 13 x 10 cm (Tablas 2 y 3).

La evolución clínica se consideró favorable en 6 de los 7 pacientes tratados con hemezol. La fiebre y el dolor en área hepática desaparecieron en menos de 5 días de iniciado el tratamiento (lapso de 3 a 5 días). (Tabla 4). El paciente 3 de este grupo continuó sintomático, a pesar del tratamiento instalado y se diagnosticó salmonelosis asociada al absceso hepático amibiano.

Así mismo, 5 de los 7 pacientes del grupo control presentaron evolución favorable, con desaparición de la sintomatología en un período de 3 a 5 días de tratamiento. En dos pacientes de este grupo fue necesario recurrir a medidas terapéuticas complementarias, administrando dehidroemeti

na en el paciente 12 y en el paciente 9 se realizó drenaje del absceso por aspiración percutánea con aguja de Thouy (Tabla 5).

El hemezol fue bien tolerado por los pacientes, reportándose pocos efectos secundarios durante el tratamiento. 2 pacientes (28.5) presentaron flebitis relacionada con la administración intravenosa del fármaco - (pacientes 2 y 6).

Solamente un paciente (14.2%) del grupo de tratamiento con metronidazol, refirió síntomas gastrointestinales (náuseas y dolor abdominal tipo cólico) relacionados con la administración del fármaco.

TABLA No. 1.

EDAD U SEXO

GRUPO DE ESTUDIO			GRUPO CONTROL		
PACIENTE	EDAD (AÑOS)		PACIENTE	EDAD (AÑOS)	
	M	F		M	F
1	32		8	34	
2	38		9	21	
3	31		10	20	
4		28	11	54	
5	40		12		27
6	28		13	28	
7	27		14	30	
	$\bar{x} = 32$			$\bar{x} = 30,5$	

M = Masculino

F = Femenino

TABLEA No. 2

GRUPO DE ESTUDIO

(Número y Dimensiones por Ultrasonografía)

PACIFNTE No.	A B S C E S O S	
	UNICO	MULTIPLES
1	3.8 cm	-
2	2.0	-
3	-	5.4 y 4.5
4	4.5	-
5	2.5	-
6	-	4.3 y 3.2
7	2.8	-

Los abscesos se localizaron en lóbulo derecho

TABLA No. 3
GRUPO CONTROL.
(Número, Dimensiones y localización por Ultrasonografía)

PACIENTE No.	A B S C E S O S		
	UNICO	MULTIPLES	
	LD	LD	LI
8	-	6.5 cm	8.6 cm
9	4 cm	-	-
10	13 x 10	-	-
11	-	3.6/3.2	2.4
12	4	-	-
13	3.8	-	-
14	4.5	-	-

LD = LOBULO DERECHO

LI = LOBULO IZQUIERDO

TABLA No. 4

Grupo de Estudio

(Parámetros Clínicos de Respuesta)

PACIENTE	DESAPARICION DE FIEBRE	DE DOLOR
1	5 días	6 días
2	3	4
3 *	14	10
4	3	5
5	3	4
6	4	5
7	5	6

* SALMONELOSIS ASOCIADA

TABLA No. 5

GRUPO CONTROL

(Parámetros Clínicos de Respuesta)

PACIENTE	DESAPARICION DE FIEBRE	DE DOLOR
8	4 días	4 días
9 *	7	10
10	4	5
11	3	3
12 **	6	6
13	3	5
14	3	4

* ASPIRACION PERCUTANEA

** DEHIDROMETINA

COMENTARIOS

El tratamiento precoz y eficaz del absceso hepático amibiano es necesario para evitar una mayor morbilidad y la muerte de los pacientes afectados.

Con el empleo clínico de fármacos pertenecientes al grupo de los imidazoles, se ha obtenido gran éxito en la terapéutica de estos pacientes; la mayoría de ellos responderán al tratamiento con metronidazol (5, 6) y en pocos pacientes será necesario añadir dehidroemetina (7) o realizar otros procedimientos terapéuticos, como drenaje del absceso.

El hemezol es un fármaco que pertenece a los nitroimidazoles (12) y se ha usado con éxito en la amibiasis intestinal (11), así como en parasitosis producidas por *Trichomonas vaginalis* y *Giardia lamblia*. Su uso en pacientes con absceso hepático amibiano se investigó en el presente estudio clínico, en el cual reportamos que existió rápida mejoría clínica, en el grupo de tratamiento con hemezol, desapareciendo la sintomatología del tercer al quinto día de tratamiento en seis de los siete pacientes tratados, mejoría que se corroboró también por estudios bioquímicos y ultrasonográficos.

El hemezol fue un fármaco bien tolerado por los pacientes, encontrándose efectos secundarios mínimos, compartiendo los mismos efectos flebiticos que el metronidazol.

Esta toxicidad mínima concuerda con la reportada por otros autores (14) quienes encontraron que el hemezol fue bien tolerado cuando se administró por vía oral.

CONCLUSIONES

- 1.- El hemezol es un fármaco antiambiano eficaz en el tratamiento del absceso hepático ambiano.
- 2.- La eficacia es similar al metronidazol.
- 3.- Los efectos secundarios durante el tratamiento son mínimos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- McCaul TF, Poston RN, Brid RG. Entamoeba histolytica and Entamoeba invadens. Exp. Parasitol., 1977; 43:342
- 2.- Lushbaugh WB, Kairalla AB, Canter JR, et al. Isolation of a cytotoxin-enterotoxin from Entamoeba histolytica. J Infect Dis., 1979; - 139:9
- 3.- Ghosh TN, Sen PC. Phagocytic function in amoebiasis. Indian J Med - Res., 1980; 71:207
- 4.- Patterson M, Healy GR, Shabot JM. Serological testing for amoebiasis. Gastroenterology, 1980; 78:136
- 5.- Villalobos JJ, et al. Study of 84 patients with hepatic amebic abscess. Rev Invest Clin., 1982; 34 (11):39.
- 6.- Abuabara SF, et al. Amebic liver abscess. Arch Surg., 1982;117 (2): 239
- 7.- Florde JJ. Amebiasis. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. Mc-Graw Hill, 1980. 866.
- 8.- Griffin FM. Failure of Metronidazol to cure hepatic amebic abscess. N Engl J Med, 1973; 288:1397
- 9.- Wilde M. Hepatic amebic abscess not responding to metronidazole. N Engl J Med., 1973; 288:378
- 10.- Wilde M. Hepatic amebiasis. Gastroenterol. Clin. Biol., 1984; 8(11): 838
- 11.- Cabrera JJ, et al. Nuevo medicamento antiamebiano (hemezol) comparado con metronidazol. Investigación Médica Internacional, 1980;7:61

- 12.- Brodgen R, et al. Drugs, 1978;16:387
- 13.- Rollo IM. Drogas usadas en la quimioterapia de la amibiasis.
En: Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman y Gilman.
Ed. Médica Panamericana. México, 1980. 6a ed. pág. 1057
- 14.- Loustaunau Murillo G, et al. Nueva arma terapéutica contra la amibiasis. Investigación Médica Internacional, 1980;7:184.

CON AGRADECIMIENTO ESPECIAL
A LA SRITA. LOURDES SERRANO FLORES
POR SU APOYO SECRETARIAL