



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Estudios Superiores
Cuautitlán

FALLA DE CRIGEN

EFFECTOS CARCINOGENICOS PROVOCADOS POR EL USO DE
FARMACOS ANTI PARASITARIOS (QUINOLINAS E IMIDAZOLES)
REVISION BIBLIOGRAFICA

T E S I S

Que para obtener el Título de

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

p r e s e n t a

MARIA DE LOS ANGELES LOPEZ SANCHEZ

Director de Tesis

Q.F.I. LETICIA ZUÑIGA RAMIREZ

Cuautitlán Izcalli, Edo de Méx.

1991



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

	página
1.- Introducción	1
2.- Objetivo	4
3.- Antecedentes	5
3.1. ¿qui son los parásitos	5
3.2. Clasificación de los parásitos	6
3.3. Parasitosis	7
3.4. Tipos de asociaciones Parásito-Huésped	8
3.5. Clasificación de los huéspedes	9
3.6. Enfermedades Parasitarias	10
3.7. Terapéutica de la parasitosis	14
4.- Fármacos Antiparasitarios	17
4.1. Fármacos antiparasitarios y su clasificación	17
4.2. Enfermedades sobre las cuales actúan los fármacos antiprotozoarios metronidazol y quinolinas	18
5.- Carcinogénesis	21
5.1. Cáncer	21
5.2. Regulación normal y anormal del crecimiento y reproducción celular	22
5.3. Hipótesis sobre el cáncer	25
5.4. Clasificación de los tumores por su tejido de origen	26

5.5. Carcinogénesis	28
5.6. Papel del útri en la carcinogénesis	32
6.- Metronidazol	37
6.1. Características fisicoquímicas del Metronidazol	37
6.2. Actividad antiparasitaria	38
6.3. Parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos	38
6.4. Mecanismo de acción	39
6.5. Efectos toxicológicos	40
6.6. Efectos carcinogénicos del metronidazol	40
7.- Quinolinas	46
7.1. Características fisicoquímicas de las quinolinas	46
7.2. Actividad antiparasitaria	47
7.3. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos	47
7.4. Mecanismo de acción	48
7.5. Efectos toxicológicos	49
7.6. Efectos carcinogénicos de las quinolinas	49
8.- Discusión	58
9.- Conclusiones	60
10.- Vocabulario	62
11.- Referencias	65

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	pag.
Tabla No. 1.- Clasificación de los parásitos y sus especies	6
Tabla No. 2.- Enfermedades Parasitarias	10
Tabla No. 3.- Terapéutica de las enfermedades parasitarias	14
Figura No. 1.- Esquema representativo de las fases del ciclo celular	23
Figura No. 2.- Símbolos usados en la teoría de la carcinogénesis	30
Figura No. 3.- Etapa de la iniciación de la carcinogénesis	30
Figura No. 4.- Etapa de promoción de la carcinogénesis	30
Figura No. 5.- Etapa de aceleración de la carcinogénesis	30
Figura No. 6.- Esperimentación celular de la carcinogénesis	31
Figura No. 7.- Esperimentación del DNA	34
Figura No. 8.- Modo de reducción de 4-nitroquinolina-1-óxido	51
Figura No. 9.- Conversión metabólica de 4-nitroquinolina-1-óxido	51

Figura No. 10.- Oxidación de la 4-hidroxi-quinolona
a quinolona-1-óxido

52

Figura No. 11.- Mecanismo de 4-hidroxi-quinolona
unida a ácidos nucleicos
y proteínas

52

1.- INTRODUCCION.

La parasitosis intestinal es uno de las enfermedades más difundidas por toda la tierra, en la actualidad se calcula que más de la tercera parte de la población mundial está parasitada. Abundan más en los países subdesarrollados, donde generalmente la mitad de la población padece esta enfermedad. La exposición a la infección puede tener lugar por varios factores como son, suelos y aguas contaminadas, alimentos que contengan estadios inmaduros infectantes del parásito, insectos chupadores de sangre que actúan como vectores, animales domésticos o salvajes que contengan al parásito, así como otras personas, su ropa, ropa de cama, el medio ambiente y hasta el clima son fuente inmediata a que haya contaminación o infección. También hay que considerar las variables de una comunidad, tales como su composición racial, social, económica, sexo, edad, ocupación. La incidencia de la enfermedad parasitaria así como su gravedad está en proporción con el grado de higiene personal y colectivo, con lo cual se convierte en un problema de salud pública el cual tiene que ser atendido.

En la actualidad los fármacos son sumamente activos y para ser más eficaces su grado de pureza debe ser elevado, la dosificación correcta nos puede asegurar su potencia, sin embargo el abuso de ellos nos trae como consecuencias reacciones no esperadas a aún desconocidas (28) (16).

Se emplean gran número de medicamentos para combatir a los parásitos sin que muchas veces se considere perfectamente su toxicidad (36) (25).

Un problema sanitario grave son las reacciones alérgicas, que tienen los medicamentos ya que poco se ha descubierto y demostrado sobre los efectos tóxicos. Los factores importantes para que estos efectos se den son: la fácil adquisición de los medicamentos que se emplean para combatir dicha enfermedad, trae como consecuencia una automedicación, los patrones de uso el abuso de los mismos y la ignorancia, ocurre una serie de problemas en el paciente que pueden ir desde leves, como náuseas hasta graves como alteraciones a nivel genético.

En los últimos años se han obtenido conocimientos acerca de los efectos retardados de los antiparasitarios, como toxicidad crónica, la cual puede ser provocada por diferentes variables, con la cual no solo es importante conocer la eficacia terapéutica, sino las reacciones adversas que pueden ocasionar (24).

Por lo que surge la necesidad de recopilar datos sobre la toxicidad de los fármacos antiparasitarios. Para el caso los efectos tóxicos del metronidazol como representante principal de los imidazoles y 4-nitroquinolín-1-óxido como representante del grupo de las quinolínas, ya que ambos son empleados como agentes terapéuticos para las enfermedades parasitarias sin embargo nos enfocaremos a los efectos carcinogénicos que se han observado al paso del tiempo no solo a nivel de microorganismos que atacan sino a nivel huésped y daño que ocasiona a este como consecuencia de las condiciones de administración, de la acción de sus metabolitos en el papel de la carcinogénesis (34) (28) (36).

Considerándose este trabajo de importancia ya que en nuestro país este tipo de medicamentos se producen y administran constantemente a la población

por las instituciones de Salud Pública y no siempre se sigue un control médico adecuado ya que los síntomas que presentan los pacientes que parecen esta enfermedad no siempre, están confirmados por los estudios clínicos correspondientes, por lo que al poder suministrar cierta información que nos de como referencia que estos fármacos antiparasitarios y sus derivados deben emplearse con precaución y en un mínimo de tiempo necesario a fin de evitar daño a nuestra población.

OBJETIVO

Recopilar información de los efectos carcinogénicos, de los fármacos antiparasitarios, (quinolinas y metronidazol) debido al uso inadecuado y excesivo de los mismos.

3.- ANTECEDENTES.

3.1.- Qué son los parásitos.

Los parásitos son organismos que obtienen su alimento y abrigo de un huésped y que aprovecha al máximo los beneficios de esta asociación. (11).

Los parásitos se han adaptado virtualmente a todos los tejidos, órganos y espacios del cuerpo; por lo que se puede considerar a los vertebrados como una gran masa de nichos ecológicos que han sido colonizadas por una amplia variedad de especies parásitas. Los parásitos que viven dentro de los tejidos se llaman histoparasitos; los que habitan en los huecos y en la luz intestinal u otros órganos se denominan celozoarios pero la mayoría de los parásitos viven en el aparato digestivo, (83).

3.2. Clasificación de los parásitos.

Los parásitos se clasifican en 3 grandes grupos que son:

- 1.- Nematelmintos o Gusanos Redondos.
- 2.- Platyelmintos o Gusanos Planos.
- 3.- Protozoarios.

En la tabla No. 1 se muestran las especies parásitas de cada grupo.

Tabla No. 1. Clasificación de los parásitos y sus especies.

NEMATELMINTOS	PLATILMINTOS	PROTOZOOS
<i>Necator americanus</i>	<i>Teria saprota</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>Ancylostoma suabense</i>	<i>Teria solium</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>Ancylostoma braziliense</i>	<i>Echinochoccus granulatus</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Hiphylobotrium latum</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>Toxocara canis</i>	<i>Hyaenalepis nana</i>	<i>Leishmania donovani</i>
<i>Toxocara cati</i>	<i>Hyaenalepis diminuta</i>	<i>Leishmania tropica</i>
<i>Enterobius vermicularis</i>	<i>Dipylidium caninum</i>	<i>Leishmania braziliensis</i>
<i>Trichuris trichiura</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>
<i>Trichinella spiralis</i>	<i>Schistosoma haematobium</i>	<i>Trypanosoma rhodesiense</i>
<i>Strongylus stercorarius</i>	<i>Fasciolopsis buski</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Wuchereria bancrofti</i>	<i>Clonorchis sinensis</i>	<i>Entamoeba fragilis</i>
<i>Brugia malayi</i>	<i>Paragonimus westermani</i>	<i>Volventidium coli</i>
<i>Dipetalonema perstans</i>		<i>Giardia lamblia</i>
<i>Varanella ozzardi</i>		<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Loa loa</i>		<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Onchocerca volvulus</i>		<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Dracunculus medinensis</i>		<i>Naegleria spp</i>
		<i>Acanthamoeba spp</i>

Información tomada de referencia (1)(83)

3.3. Parasitosis.

Es una asociación recíproca en que un organismo, el parásito vive en el interior o exterior y a expensas del otro, (el huésped) y puede ser momentánea o permanente.

Los parásitos obtienen nutrientes esenciales o sustancias somatotrópicas del huésped vivo y no puede multiplicarse en otro medio; esto sugiere que puede lesionar al huésped hasta el grado de producir enfermedad (11) (28).

La parasitosis intestinal es una de las enfermedades con mayor difusión en el mundo, se dice que casi la tercera parte de la población mundial está parasitada (11) (16).

En los países subdesarrollados está más acentuada ya que la mitad de la población padece la enfermedad.

Los factores que influyen en la transmisión de las enfermedades parasitarias son:

- 1) Fuente de infección.
- 2) Modo de transmisión.
- 3) Presencia del huésped susceptible.

El efecto combinado de estos factores est bloca la existencia de un parásito en un momento y lugar determinados y su tendencia a diseminarse, la densidad de la infección varía ampliamente dependiendo:

- a) La especie.
- b) La edad.
- c) Condiciones del huésped.

d) Situación socio-económica.

e) La competencia interespecífica de los parásitos.

f) Nivel nutricional entre los individuos de la comunidad.

g) La disponibilidad del huésped intermediario.

Por lo que la incidencia y prevalencia de este padecimiento está en proporción con la higiene personal y colectiva, los hábitos tradicionales de defecación y baño así como los reservorios adecuados son fuente de infección para este tipo de enfermedad, el cual se ha convertido en un problema de salud. (16) (11).

3.4. Tipos de asociaciones Parásito - Huésped.

Simbiosis. - es aquella relación en la que dos organismos llamados simbioses se asocian permanentemente y no pueden vivir independientemente (11) (83).

Mutualismo. - Es una relación en la que los asociados se les llama mutualistas porque ambos reciben beneficios. El mutualismo es obligado por lo general ya que en la mayoría de los casos los mutualistas generan una dependencia fisiológica a tal grado que no pueden sobrevivir separados (11) (83).

Comensalismo. - Es la asociación en donde uno de los simbioses denominado comensal, se beneficia del huésped, pero este ni se beneficia ni se perjudica de dicha relación (83).

Predación. - Es una relación de corta duración donde el predador se beneficia a expensas de su presa (83).

3.5. Clasificación de los huéspedes.

Huésped Definitivo.- El huésped en el cual un parásito alcanza la madurez sexual y reproducción. (83)

Huésped Intermedio.- Es aquel en el que ocurre algún tipo de desarrollo del parásito pero sin alcanzar la madurez. (83) (11)

Huésped Paraténico o de Transporte.- Cuando un parásito penetra al cuerpo de su huésped y no efectúa ningún desarrollo pero continúa vivo y es infectante para el huésped definitivo. (83)

Huésped Susceptible.- Se dice de aquel que teóricamente puede ser infectado por un parásito específico. (83).

3.6. Enfermedades Parasitarias.

Tabla No. 2. Enfermedades parasitarias y algunas de sus características.

Enfermedad	Fuente de Infección	Vía de Entrada	Lugar que ocupa en el huésped.
Uncinariosis Uncinariosis Tropical ó Americana	Larvas que se encuentran en el suelo	Piel, generalmente los pies.	Intestino delgado
Uncinariosis del viejo mundo ó Anquilostomiasis.	Larvas de la tierra	Piel, generalmente los pies	Intestino delgado
Dermatitis verrucosa reptante	Larvas de uncinarias de perro y gato en las suelas	Piel	Uñas
Enfermedad del gusano redondo - grande ó Ascariis	Huevecillos en el suelo o los vegetales	Boca	Intestino delgado
Granulomatosis larval	Huevecillos en el suelo	Boca	Hígado, pulmón, cerebro y ojo.
Oxiuro	Huevecillos en el medio autoinfección	Boca	Intestino grueso cónico
Tricocéfalo	Huevecillos en el suelo ó en los vegetales	Boca	Ciego, Intestino grueso e ileon
Triquinosis	Larvas onquistadas en el cerdo	Boca	Pared intestinal y quistes en musculo estriado.
Diarrea de Vietnam	Larvas en el suelo, con contaminación fecal y auto infección	Piel	Pared del intestino delgado
Filiariasis	Mosquitos	Piel	Linfáticas
Filaria per sistente	Culicoides (jején)	Piel	Cavidades corporales

3.6. Enfermedades Parasitarias.

Continuación.

Enfermedad	Fuente de Infección	Vía de Entrada	Lugar que ocupa en el huésped
Esquistosomiasis ó Bilharziasis	Cercarias en aguas dulces provenientes de caracoles	Piel y boca	Venas del intestino delgado y grueso, vejiga.
Duela del intestino	Brezo de aguas y vegetales	Boca	Intestino delgado
Duela hepática humana	Peces de aguas dulces	Boca	Conductos biliares
Duela pulmonar	Cuactácos de aguas dulces y corpejos	Boca	Pulmones
Fiebre terciaria berizna	Mosquito Anopheles, jeringas de drogadicitos y transfusiones	Piel	Parénquima hepático piel, glóbulos rojos
Fiebre terciaria maligna	Mosquito Anopheles, jeringas de drogadicitos y transfusiones serguineas	Piel	Parénquima hepático piel, glóbulos rojos
Leishmaniasis visceral kala-azar	Phlebotomus, papalotillas	Piel	Monocitos, células piel, macrófagos endoteliales
Leishmaniasis cutánea	Phlebotomus	Piel	Macrófagos de piel piel y mucosa
Enfermedad africana del sueño	Mosca Tse - Tse	Piel	Ganglios linfáticos coniente serguinea cerebro
Tripanosomiasis sudáfricana	Chinche hocicona triatomas	Piel	Tejidos, corazón, sangre
Amibiasis intestinal	Quistes en los alimentos y agua proveniente de heces	Boca	Luz y paredes del intestino grueso

3.c. Enfermedades Parasitarias.

Continuación

Enfermedad	Fuente de Infección	Vía de Entrada	Lugar que ocupa en el huésped
Enfermedad del queso del ojo	Chicopops (lágrimas)	Piel	Subcutánea
Ceguera del río	Similitidas (rodadores)	Piel	Subcutánea
Gusano del - xon ó de uñaca	Cyrtosps	Boca	Subcutáneo
Tenia del punto vaca- no ó inmac	quistes en el buey	Boca	Intestino delgado
Tenia del puerco ó ca- ma da	Quistes en el puerco	Boca	Intestino delgado
Cisticercosis ó Epilepsia verminosa	Huevos en las heces, regurgitación del huevo	Boca	Músculos, cerebro y ojo
Quiste hidatídico	Huevos de heces de perro en el suelo	Boca	Hígado, pulmón, cerebro y huesos
Tenia oncha o de los peces	Plerocercidae en peces y agua dulce	Boca	Intestino delgado
Tenia entera	Huevos en heces en el suelo	Boca	Intestino delgado
Tenia de la rata	Quistes de insectos	Boca	Intestino delgado
Tenia del perro	Pulga y Piojo	Boca	Intestino delgado

3.6. Infecciones Parasitarias.

Continuación

Enfermedad	Fuente de Infección	Vía de Entrada	Lugar que ocupa en el huésped
Amoebiasis	Quiistes en agua, alimentos provenientes de heces	Boca	Hígado
Disentería o disenteria	heces	boca	Intestino grueso
Disentería por flagelados	heces	boca	Porción superior del intestino delgado
Vaginitis y uretritis	Tricofozoito en secreciones vaginales y prostáticas	Genitales	Vagina y Prostata
Toxoplasmosis	Carne infectada y heces de gato	boca	Todos los órganos
Neumonía intersticial de células plasmáticas	Ambiente	Aparato respiratorio	Pulmones
Meningoencefalitis	Borra del estingue	Nariz	Cerebro

Información tomada de la referencia (11).

3.7. Terapias de la parasitosis.

En la actualidad son numerosas las infecciones parasitarias por lo que una vez establecido un diagnóstico específico antes de proceder al tratamiento hay que tener en cuenta la gravedad de la infección, la eficiencia, la disponibilidad, la toxicidad y la aceptabilidad del tratamiento.

Para lo cual se cuenta con un amplio espectro de compuestos químicos a escoger entre dos o más quimioterápicos eficaces. Esto hace posible, seleccionar al fármaco que tenga una eficiencia máxima y es te relativamente libre de efectos colaterales para el paciente. (10) (11).

En la tabla número 3 se muestran las enfermedades parasitarias y su terapéutica.

Tabla No. 3.

Nombre de la enfermedad	Agente Terapéutico
Uncinariasis Tropical ó Uncinariasis Anquilostomiasis	Paroxo de pirantel Nidroziloxato de bifenilo Tetraclorotileno Tibendazol
Dermatitis verminosa rectal	Tibendazol
Ascaris	Mebendazol, Piperacina Paroxo de pirantel
Unrulomatosis larval	Tibendazol, Nistatinoácido
Oxuros	Paroxo de pirantel, Mebendazol Piperacina, Paroxo de pirantel

Continuación Tabla No. 3

Nombre de la enfermedad	Agente Terapéutico
Tricocefalosis	Mebendazol, enemas de hexilresorcinal.
Triquinosis	Tibendazol, esteroides si es grave
Diarrea de Vietnam	Tibendazol, Parosito de pirivinio
Filariasis	Dietilcarbamazina, Ciproflo.
Gusano del ojo	Dietilcarbamazina, Ciproflo.
Gusano Dragón o de Guinea	Tibendazol, Metronidazol
Tenia del ganado vacuno	Niclosamida, Quinacrina, Paromomicina.
Tenia del puercó Asmático	Quinacrina, Niclosamida
Cisticercosis	Ciproflo.
Quiste hidatídico	Ciproflo.
Tenia ancha ó de los peces	Niclosamida, Paromomicina, Quinacrina.
Tenia encana, Tenia del perro, Tenia de la rata	Niclosamida, Paromomicina, Quinacrina.
Esquistosomiasis ó Bilharziasis	Oxiquina, Praziquantel, Miridazol, Metrifonato.
Duela del intestino	Praziquantel, Tetracloetileno
Duela hepática humana	Praziquantel
Duela pulmonar	Bitional, Praziquantel.
Fiebre terciaria benigna y maligna y cuartera	Cloroquina, Primaquina, Sulfatoxina, Pirimetamina, Sulfadiazina, quinina, Anadiazina.

Continuación Tabla No. 3.

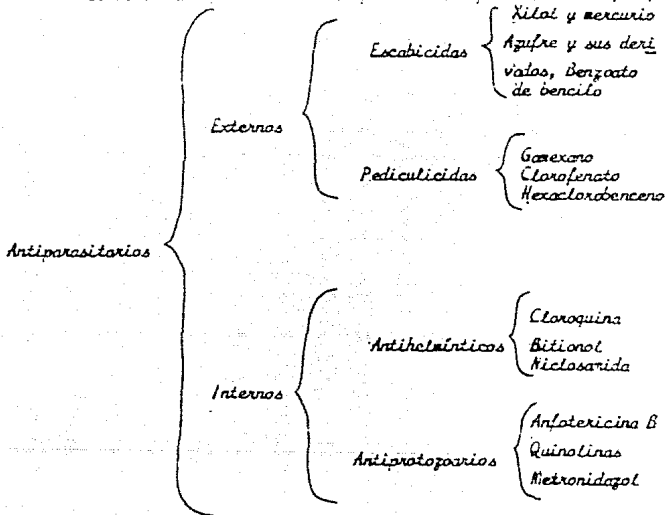
Nombre de la enfermedad	Agente Terapéutico
Leishmaniasis visceral Kala-azar	Gluconato de antimonio y salio Pentamidina.
Leishmaniasis cutánea	Gluconato de antimonio y salio Rayos X, nitró carbónica
Leishmaniasis braziliensis o mucocutánea	Gluconato de antimonio y salio Antifericina B, Pomato de cl clocorralo.
Enfermedad africana del sueño	Isotionato de pentamidina, su xamin, metrasoprol, triparosq mide.
Tripanosomiasis salmone nosa.	Suyco 3502
Amibiasis intestinal Hepatitis amibiana Dienterías	Diatioquin, Paromocina, Iki droencina, Cloroquina, Emeli na, Tetraciclina, Metronidaz ol.
Diarrea por flagelados	Quinacrina, Metronidazol
Vaginitis y uretritis	Metronidazol
Toxoplasmosis	Pirimetamina o crisulfamidina.
Neumonía intersticial	Isotiocianato de pentamidina triacronina y sulfonoxazol
Meningoencefalitis	Antifericina B.

Información tomada de la referencia (11).

4.- Fármacos antiparasitarios.

4.1. Fármacos antiparasitarios y su clasificación.

Los antiparasitarios son aquellas sustancias que se oponen al crecimiento y reproducción de los parásitos ocasionándoles la muerte. Los agentes causales de una enfermedad pertenecen a grupos biológicos diferentes denominados parásitos, como ácaros, treponemas, cocos atróxicos, helmintos y protozoarios; debido a la gran variedad, de estos los antiparasitarios los podemos clasificar en: 1981(9).



Como se observa el metronidazol y las quinolinas pertenecen al grupo de los antiprotozoarios (63)(104).

4.2. Enfermedades sobre las cuales actúan las fármacos antiprotazoarios metronidazol y quinolinas.

En la quimioterapia de las enfermedades parasitarias se emplean gran cantidad de fármacos; por lo que se han seleccionado solo dos de estos pertenecientes al grupo de los antiprotazoarios los cuales se emplean en el tratamiento de la amibiasis, tricomonirosis y giardiasis de ellas se dará una breve explicación.

Amibiasis.

La amibiasis se encuentra distribuida en todo el mundo y por esta razón no puede ser considerada como una enfermedad tropical, existen seis especies parásitas que viven en el intestino grueso y se alimentan de bacterias o tejidos. Esta enfermedad es causada por el protozoo *Entamoeba histolytica* que es patógena para el hombre, existe como trofozoito que es la forma móvil y como quistes, los que son ingeridos y tienen lugar en el intestino delgado, los trofozoitos liberados pasan al colon, donde crecen y se multiplican a la luz del intestino como comensales, penetrando la mucosa principalmente en zonas de estasis fecal, ciegos, apéndice, colon ascendente, colon sigmoideo y recto y pueden llegar a hígado, esta enfermedad ataca desde lactantes hasta adultos por igual (36) (11) (8) (9).

La disenteria es una de las muy diversas manifestaciones de la amibiasis por lo regular la infección crónica se manifiesta como colitis aguda o crónica, infección extraintestinal y con frecuencia se convierte en absceso

so hepático (9) (3).

La principal fuente de infección es el enfermo asintomático o crónico que excreta los quistes por medio de las heces y estos pueden llegar nuevamente por las aguas o alimentos contaminados y en general por la falta de higiene (11).

Giardiasis.

La giardiasis o lambliosis es causada por el protozoo *Giardia lamblia* que parasita el aparato gastrointestinal suele ser una enfermedad asintomática pero puede causar manifestaciones clínicas que van desde leves como la flatulencia hasta graves como la malabsorción de los alimentos. El trofozoito de *Giardia lamblia* se fija a la mucosa del duodeno y yeyuno mediante una ventosa central, se elimina por heces los quistes que son la forma resistente del parásito y por esta se disemina la enfermedad del huésped por vía fecal - bucal, por los alimentos y aguas contaminados (8).

Tricomoniasis.

La tricomoniasis es un trastorno venéreo ocasionado por el protozoo *Trichomonas vaginalis* y transmitida por el acto sexual, aunque también la mujer puede contagiarse al bañarse en una piscina, ocasionando síntomas irritativos vaginales con abundante flujo; aunque en el hombre apenas sea perceptible dicha enfermedad. Solo el tratamiento de ambos cónyuges puede curar esta parasitosis de no ser así es posible la reinfección

se recomienda la higiene, por parte de la pareja ya que la diseminación es de huésped a huésped, por los trofozoítos en secreciones vaginales y prostáticas (3) (7).

Para la quimioterapia de estos tres enfermedades se encuentran como agentes terapéuticos de elección el metronidazol y las quinolinas.

5. Carcinogénesis.

5.1. Cáncer.

El cáncer está relacionado con un desajuste del mecanismo de control celular que lleva a un crecimiento desordenado de las células este efecto es irreversible y se cree que reside en los genes (factores que determinan el crecimiento y la herencia de las células); se hace hereditario y se transmite a todas las generaciones sucesivas - de esa célula, lo cual nos conduce al crecimiento desordenado y - sin objeto. El cáncer en latín significa congrejo en su forma primitiva de carner fue utilizado desde la antigüedad, se le han dado varios sinónimos y aplicaciones:

- a) Neoplasia que nos da idea de una nueva formación.
- b) Tumor el cual aplica a inflamación ó masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede al normal.
- c) Carcinoma el cual se reserva para ciertos tipos de cáncer que - se da en los tejidos exteriores, membranas, mucosas y glándulas.

El cáncer es de gran importancia ya que en el mundo esta enfermedad es causa del segundo nivel de mortandad (35) (81).

5.2. Regulación normal y anormal del crecimiento y reproducción celular.

Sabemos que la célula es la unidad básica del cuerpo y aún si este está plenamente desarrollado, las células continúan dividiéndose para sustituir tejidos gastados para reparar lesiones y curar heridas este proceso es complicado pero ordenado de crecimiento, desarrollo y reparación exige evidentemente un control central integrado.

La fase G_1 que se extiende desde el final de división celular (ver figura No. 1), inmediatamente anterior, hasta el comienzo de la replicación cromosómica, la cual es la síntesis del DNA lo que significa el fin de esta fase y el inicio de la fase S (síntesis) la cual dura de 8 a 8 horas en los mamíferos, es seguida por la fase G_2 que tiene una duración de 2 a 3 horas que se separa el fin de la replicación cromosómica o síntesis del DNA. La fase mitótica es denominada fase D y dura habitualmente menos de una hora.

La transición de la fase G_1 a la fase S es decir a la fase de síntesis del DNA representa un punto crítico del ciclo; una vez que comienza la síntesis, la célula progresa rápidamente en el ciclo para completar su división y las dos células hijas resultantes entran también en la fase G_1 . El fenómeno descrito en la fase G_1 es el de mayor interés ya que en ella es donde se realiza el verdadero control de la reproducción celular.

Sin embargo como resultado de la pérdida de esta regulación se provocan las neoplasias. Cabe pensar que la alteración debida sea a que los fenómenos bioquímicos que tienen lugar en la fase G_1 pierden

su receptividad o su sensibilidad frente a un regulador específico - para cada célula.

La hipótesis de la autorregulación es que la diferenciación funcional de un tipo celular implica simultáneamente una actividad característica de regulación del ritmo reproductivo para este tipo celular, el ritmo de reproducción ha de satisfacer tanto las células que se diferencian como las que no.

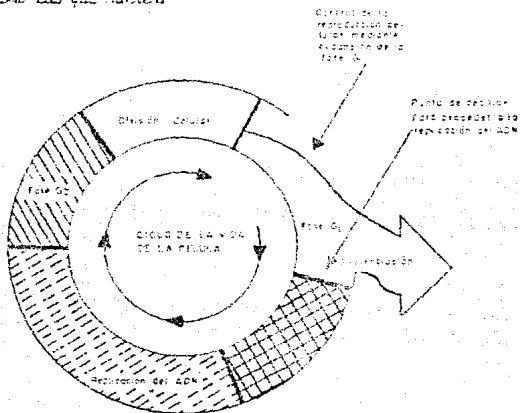


Figura No. 1 Esquema representativo de las fases de ciclo celular. (Prescott, 1972).

Por lo tanto si la autorregulación del ritmo es incompleta aparece un alargamiento de células que se encuentran en la Fase G₁ al ciclo celular de replicación y entrando en la fase de síntesis del DNA dicho modificación genética puede inducirse por agentes carcinógenos y producir la neoplasia.

Toda neoplasia es definida como la aparición de un nuevo sistema anormal de crecimiento, sin que exista evidencia de que sus células crezcan y se dividan reguladas por los mecanismos propios o distintos a aquellos por los cuales las células del tejido normal crecen y se dividen. La verdadera anomalía en el crecimiento celular neoplásico no reside en la forma de crecer y dividirse, sino más bien en la pérdida de los mecanismos de regulación de la reproducción celular. El grado de esta pérdida varía de un tiro a otro de tumor, sin llegar a alcanzar el grado que frecuentemente se observa en ciertas células normales, debido a que estas a veces poseen niveles de proliferación que no alcanzan las células neoplásicas. El fenómeno neoplásico es el resultado de una lesión hereditaria del mecanismo que regula la iniciación de la replicación cromosómica, es decir, la entrada de la célula en la Fase de síntesis del DNA.

Los factores involucrados son la deficiencia celular, en mayor o menor grado, para que la célula adquiere un estado de completa madurez y diferenciación, la deficiencia de la diferenciación y por último de la pérdida de los fenómenos de represión de la migración celular; estos residen en el ciclo vital de la célula.

Este ciclo se extiende desde el final de una división celular hasta el final del siguiente y en él se efectúan las reacciones necesarias para producir una duplicación de los elementos estructurales de la capacidad funcional de la célula, durante este ciclo suceden fenómenos ligados a la división celular, la mayor parte con los elementos nucleares y no en los citoplásmicos ya que el hecho fundamental es la replicación cromosómica y la mitosis. El resto de lo que ocurre en la célula está ligado a estos procesos cromosómicos y puede afirmarse que la regulación de la replicación cromosómica.

5.3. Hipótesis sobre el cáncer.

Existen dos hipótesis que tratan de explicar el cáncer sin embargo no han sido completamente satisfactorias, una de ellas es la mutación somática la cual supone que los genes no siempre se renuevan en la forma ordenada normal sino que en ocasiones desarrollan un defecto que tiene el poder de desorganizar o alterar el crecimiento celular, dado que la diferenciación ordinaria ocurre por división asimétrica de la unidad hereditaria; si sobrevive este gen anormal la alteración se transmite a su descendencia y su división continua dará lugar a las células cancerosas. Esta anomalía genética se supone que podría aparecer por azar o bien por la acción de agentes externos (12) (33). Otra teoría que a ganado popularidad en los últimos años por que parece tener aplicación a todas las formas de cáncer es la que supone -

que un gen capaz de causar crecimiento canceroso (oncogenes), esta normalmente presente en todas las células humanas pero permanece inactivo o reprimido (33).

Se tiene conocimiento de varios factores como son la herencia, la raza las infecciones virales, las radiaciones, lesiones e inflamaciones, la influencia geográfica, los agentes químicos que parecen tomar parte en mayor o menor intensidad en la causa de la producción de algún tipo de cáncer, aunque agra vez esta bien explicado, la manera en que operan estas ya que algunos pueden inducir cambios genéticos y en otras es totalmente desconocido su mecanismo.

5.4. Clasificación de los tumores por su tejido de origen.

Un tumor es la masa anormal de tejido el cual excede rápidamente el crecimiento normal. Los tumores se clasifican en dos tipos principales benignos y malignos, sin embargo hay tumores que cambian algunas de las propiedades de ambos tipos y pueden cambiar lentamente uno al otro. Los tumores benignos proliferan localmente y estan compuestos de células diferenciadas semejantes a las de los tejidos de origen, estos forman una capsula fibrosa al rededor del tumor y su crecimiento suele ser lento y finalmente terminan.

En los tumores malignos (cánceres) la actividad mitótica de las células es rápida y no son encapsulados, sus bordes estan mal definidos, hay proyecciones de células del tumor que se extienden desde la masa central a los tejidos vecinos y las células estan menos diferenciadas a las de origen.

Tumores malignos.

- 1.- *Carcinoma.* Tumor del tejido epitelial.
- 2.- *Adenocarcinoma.* Tumor del epitelio glandular.
- 3.- *Sarcomas.* Tumores de tejido conectivo o muscular.
- 4.- *Neuroblastomas.* Tumores de las células nerviosas.

Tumores benignos.

- 1.- *Papiloma.* Tumor del tejido epitelial superficial.
- 2.- *Adenoma.* Tumor del tejido epitelial glandular.
- 3.- *Gangliogliomas.* Tumor de células nerviosas.
- 4.- Las tumores del tejido conectivo o muscular se denominan según su tejido de origen por ejemplo; *fibroma* el tumor que proviene de tejido fibroso.

Tumores de naturaleza intermedia.

- 1.- *Melanoma.* Tumor de células pigmentadas.
- 2.- *Osteosarcoma.* Tumor óseo.
- 3.- *Fenocromocitoma.* Tumor de células cromafines.
- 4.- *Argentafibrinomas.* Carcinoides de células argentafines del intesti
no. (10).

5.5. Carcinogénesis.

La carcinogénesis es la iniciación en la formación de un cáncer algunas de las consideraciones de los mecanismos bioquímicos de la carcinogénesis tienen gran importancia por el número de hechos biológicos que implican.

Un carcinógeno es toda aquella sustancia capaz de producir un cáncer el cual puede o no ser el factor exclusivo de la iniciación de la carcinogénesis, estudios anteriores avalan que los carcinógenos actúan modificando el material genético de las células de tal forma que adquieren el crecimiento neoplásico y puede ocurrir en diversos pasos como son:

- a) Iniciación
- b) Promoción
- c) Aceleración o Progresión.

a) La iniciación es la producción de un cambio celular irreversible necesario pero insuficiente por sí mismo para causar el crecimiento de un tumor. Ver figura No. 3

b) La promoción es el proceso por el cual se desarrolla un tumor en tejidos en los que ya ha ocurrido la iniciación, este paso en los agentes químicos no requiere de mucho tiempo para que se detecte - la presencia de estimulación primaria para la difusión neoplásica está con la proliferación celular en casi todos los casos es un proceso que induce a una reacción inflamatoria local, tal reacción

asociada con demandas para la síntesis de proteínas sobre la existencia celular y transición genética características del cáncer.

c) La aceleración o el progreso de la enfermedad, en todo caso es debido a una pérdida de la salud del huésped por los mecanismos de defensa; la enfermedad tiene un origen múltiple sino que también sus manifestaciones lo son ya que pueden aparecer neoplasmas en muchas células con procesos de capacidad de división celular (17) (55) (2) (10).

El papel fundamental de los procesos carcinogénicos de iniciación de las enfermedades neoplásicas no visualizado mediante la teoría de oncogénesis, radica que un gen en estado suprimido puede combinarse tanto con un(a) proteína aceleradora, ó un supresor y el - el carcinógeno. Ver figura 4 y 5.

- 1.- Una posibilidad es un enlace del carcinógeno con el gen del DNA dañado inactivo, al activarse hace una combinación silenciosa con el supresor a lo que se denomina inactivación pasiva, pero esta es alterada por la presencia de un carcinógeno.
- 2.- Una segunda posibilidad es la combinación de un carcinógeno con ambos el supresor y el DNA dañado.
- 3.- En la tercera posibilidad de reacción de activación, puede resultar después del desatrapamiento del supresor o es empujado de la - molécula por el carcinógeno ó este sea combinado con el carcinógeno, lo que puede considerarse un segundo paso en la producción de la enfermedad neoplásica. Todo esto se ilustra en la figura No.

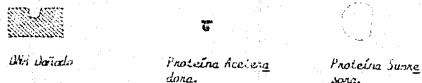


Figura No. 2 Símbolos usados para la esquematización de los posibles mecanismos de la carcinogénesis. (Lüscherli, 1974).

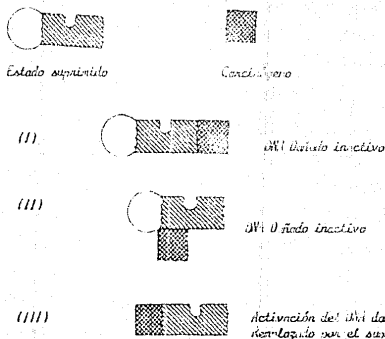


Figura No. 3 Etapa de iniciación de la carcinogénesis. Tres tipos de ataques sobre el sustrato del DNA dañado por un carcinógeno.

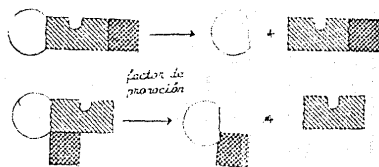


Figura No. 4 Etapa de promoción en la carcinogénesis. El factor de promoción puede producir liberación desde el complejo del sustrato con el DNA dañado y el carcinógeno; la promoción del factor puede ser causada por la liberación del complejo sustrato-carcinógeno desde el complejo terciario.

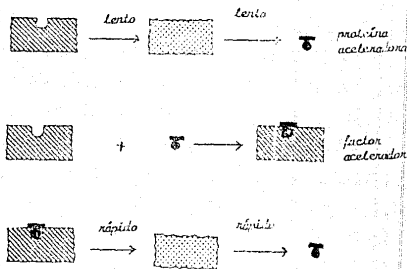


Figura No. 5 Etapa de aceleración en la carcinogénesis. La iniciación lenta de las reacciones puede ser el principio de la lesión del DNA y la aceleración de la proteína lo que puede actuar como un cofactor para la formación rápida de la carcinogénesis sobre las células replicadas del DNA dañado. (Lüscherli, 1974)

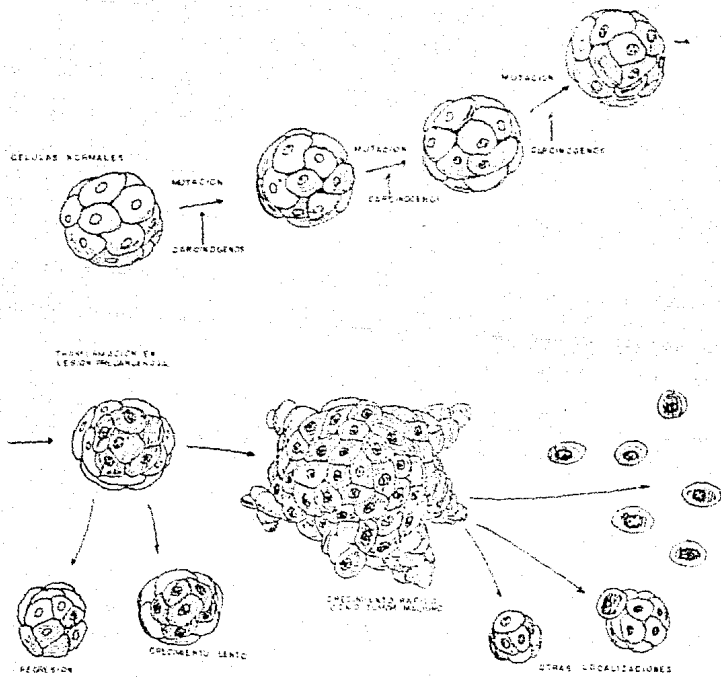


Figura No. 6 *Espontaneización celular de la carcinogénesis. Lo que establece que varias genes independientes bastan que las células se conviertan en cancerosas; los tumores se desarrollan al acumularse mutaciones en estos genes. Las mutaciones raramente son espontáneas, y pueden ser causadas por carcinógenos ocasionando lesiones pre-neoplásicas. (Santos Lugones 1986).*

5.6. Papel del DNA en la carcinogénesis.

La relevancia que tiene el DNA en la transmisión hereditaria en las células de los mamíferos, en el problema carcinogénico es de gran importancia que constituye una parte fundamental de las células. El DNA está constituido por nucleótidos, cada uno de los cuales consta de una base, un azúcar y un grupo fosfato. Las bases son de cuatro tipos dos purinas la Adenina (A) y Guanina (G) y dos pirimidinas Citosina, (C) y Timina (T). Las bases de una cadena se unen por enlaces de hidrógeno a las bases de la otra cadena para formar el DNA. Además las bases son complementarias A se aparea con T y G solo con C. Las dos cadenas se complementan y cada una de ellas es un molde de la otra, la complementariedad constituye el fundamento de la replicación del DNA, durante la replicación, cada cadena sirve de molde para la fabricación de una cadena hija. En la expresión de la información hereditaria cifrada en la secuencia de bases de una de las cadenas que conforman un gen se transcribe en una secuencia complementaria de una cadena de RNA que posteriormente se traduce a proteína (8).

La incorporación en el DNA de una base incorrecta o alterada así como la presencia de una lesión que distorsiona la doble hélice o impide el perfecto apareamiento de las bases obstaculizan la replicación, la síntesis de proteínas y la recombinación. A menos que se repare satisfactoriamente la lesión causada al DNA.

Tal reparación es por medio de la colaboración de enzimas codificadas por los genes. La reparación nunca es totalmente eficaz; por lo que muchas células mueren, no obstante puede darse el caso de que algunas células sobrevivan incluso sin haber sido totalmente eliminadas las lesiones del DNA, debido a que un proceso particular de reparación habrá hecho posible la duplicación del DNA lesionado; entonces aunque quedara reconstituida la estructura de la doble hélice el mensaje codificado será distinto al del original. Las cicatrices que quedan en el DNA después de este suceso se denominan mutaciones, las cuales pueden conducir a un proceso canceroso.

La mitogénesis puede llevarse a cabo directa e indirectamente; en la directa, son las reacciones que causan alteraciones insignificantes en la estructura del DNA ya que su duplicación se efectúa normalmente ya que el nuevo DNA porta un mensaje que puede ser leído incluso si es erróneo. En la mitogénesis indirecta la lesión ocasionada en el DNA hace una detención transitoria de la duplicación y esta puede ser completada por una proteína, provocando la aparición de mutaciones en filamento recién formado (8).

Esto lo podemos observar en la figura No. 7 donde se muestra al DNA y sus alteraciones.

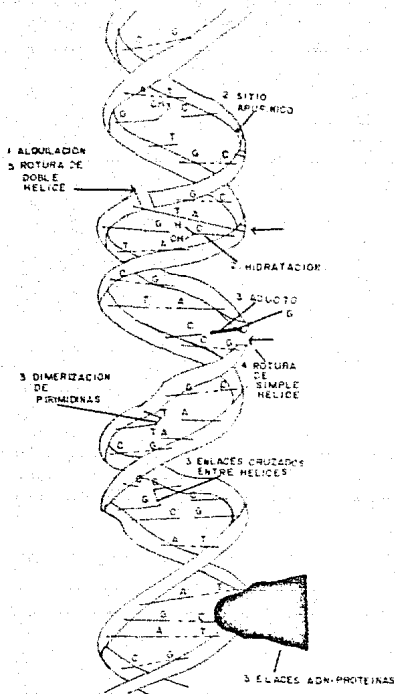


Figura No. 7 *Isomerización del ADN mostrando algunas de las alteraciones estructurales de la doble helice.*

Las alteraciones pueden ser de cinco tipos como las que se ilustran, y pueden ser distorsiones insignificantes como la alquilación de una de sus bases (1), Distorsiones menores (2) provocadas por la hidratación

o ausencia de una base, distorsiones mayores (3) causadas por la inserción de un aducto, la unión de dos bases formando un dímero o la unión entrelazadas de dos filamentos o de un filamento y una proteína nativas de un solo filamento (4) o de dos (5).

Cualquier alteración estructural afecta la función del ADN, como sucede durante la duplicación (Santos E. 1986).

Como se observa el ADN de acuerdo con la figura No. 7 resulta ser un punto clave es el proceso de la iniciación de la carcinogénesis ya que la interacción de los carcinógenos con el ADN nos dan un paralelismo entre la carcinogénesis y la mutagénesis, tal correlación puede ser demostrada por varias pruebas bacterianas y en animales de laboratorio (13), aunque hoy que consideramos el tipo de agentes carcinógenos, mutagénicos, la mayoría de estos favorecen el argumento hacia la hipótesis de la mutación somática (13) (17).

Los efectos de los carcinógenos químicos depende, de la dosis administrada, se ha comprobado que el número de tumores desarrollados en animales aumenta con la concentración de dosis administrada, el número de células transformadas *in vitro* es proporcional a los incrementos del carcinógeno.

Se ha demostrado que tiene el mismo efecto la administración seriada de dosis pequeñas, que una dosis única administrada una sola vez (18). Por lo que el efecto carcinógeno de la dosis pequeña es aditivo además indica que la acción provocada es fija y no sometida a reparación, sea cual sea el cambio es proporcional a la cantidad de carcinógeno,

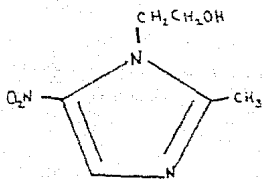
es irreversible y puede producirse por la suma de gran número de impactos pequeños.

La carcinogénesis no se produce inmediatamente, todas las carcinógenas requieren de cierto tiempo para ejercer su efecto, esto tiene un período de latencia el cual puede variar dependiendo de la potencia y la dosis del carcinógeno, la susceptibilidad de la célula o del huésped entre otros factores. No se sabe que ocurre en este período de latencia, pero se ha supuesto que el cáncer ocurre por virtud de una serie de cambios impuestos a las generaciones sucesivas de células, se ha comprobado que todos los carcinógenos tienen un período de latencia mínimo durante el cual se origina la carcinogénesis (92).

6.0 Metronidazol

6.1. Características físicoquímicas del Metronidazol.

El metronidazol o 1- η -hidroxiethyl-2-metil-5-nitroimidazol de peso molecular 171,16 g/mol, son cristales o polvo color crema o ligeramente amarillo de punto de fusión de 158 - 160 °C de ligero sabor amargo, soluble en agua y alcohol. Es una droga sintética descubierta por Hahnura en 1955 de fórmula: (25) (36) (45) (102).



Metronidazol

El metronidazol es un compuesto de peso molecular bajo que se encuentra sin ionizar a pH fisiológico por esta característica se difunde a todos los tejidos y líquidos del organismo incluyendo el líquido cefalorraquídeo, y hueso alveolar, su distribución en mujeres va a los órganos reproductivos, leche materna, placentas y en los hombres al humor acuoso y saliva; su --

acceso a la célula se realiza por difusión simple (107).

6.2. Actividad antiparasitaria.

Su actividad antiparasitaria y antimicrobiana, presenta una gran ventaja clínica por poseer un amplio espectro inhibe a *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* y al quisto *Dracunculus medinensis*, activo contra bacterias gram negativas y gram positivas facultativas de esporas y bacterias anaerobias (21) (34).

El metronidazol es un producto más eficaz disponible para el tratamiento de la amebiasis en todas sus formas (21). Es empleado en el tratamiento de infecciones de la piel, ginecológicas, del tracto respiratorio bajo y del sistema nervioso central, septicemias y endocarditis de los huesos y articulaciones, endocarditis y usado en la prevención de infecciones posoperatorias (63).

La dosis administrada es de 500 a 750 mg tres o cuatro veces al día por 10 días.

6.3. Parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos.

Su concentración plasmática es de 12.3 μ /ml en un tiempo de 30 a 60 minutos después de su administración. La unión a proteínas plasmáticas es de 10 - 15 % con un volumen de distribución de 77 \pm 28 litros, para un individuo estándar, la depuración es de 90 \pm 20 %.

El metronidazol se metaboliza por oxidación y reducción de glucarínido en el hígado, básicamente se elimina por los riñones y su excreción urinaria es menor del 10 %; aunque pueden administrarse pequeñas cantidades en saliva y leche materna (21) (25) (45) (82).

6.4. Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción del metronidazol se refleja en una toxicidad selectiva para los microorganismos anaerobios. El grupo nitró del metronidazol se comporta como un aceptor de electrones de las proteínas transportadoras de electrones como son en los eucariotas las flavoproteínas y en las bacterias a la ferredoxina, la cual reduce químicamente al metronidazol por un proceso metabólico relacionado con ella.

En el caso de los parásitos la enzima nitró reductasa cataliza la reacción del radical flavina con el compuesto nitró, la fuente de electrones para esta reducción consiste en diversos sustratos endógenos como la nicotinamida, adenina dinucleótido fosfato, como resultado de esta reducción ocurren lesiones bioquímicas que conducen a la muerte celular del parásito; aunque también se ha determinado que el droga inhibe la síntesis del ADN ya que ocasiona la pérdida de la estructura helicoidal del ADN con ruptura de las cadenas, provocando alteración de su función (45) (24).

6.5. Efectos Toxicológicos.

Como sabemos la toxicología no solo se dedica al estudio de los efectos tóxicos o nocivos de los xenobióticos de forma inmediata sino a largo plazo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se presentan náuseas, vómito, diarrea, sabor metálico en la boca, vertigo, ataxia, parestesia, urticaria, rubor, prurito, disuria, cistitis, sensación de presión pélvica y vulvar, neuropatía periférica y neutropenia. Todas estas reacciones desaparecen al suspender el tratamiento.

Sin embargo qué sucede cuando se administra en altas dosis de este fármaco y por períodos de tiempo prolongados, situación que ocurre en muchos centros de salud de nuestro país actualmente. Se ha demostrado por diversas investigaciones in vitro e in vivo que el metronidazol y sus metabolitos son mutágenos en bacterias, afectando de este modo a la descendencia y es bueno ya que favorece el tratamiento de la enfermedad, y en roedores es carcinogénico lo que es un efecto adverso para las células del huésped. (95) (74) (73) (2).

6.6. Efectos carcinogénicos del Metronidazol

El metronidazol es uno de los principales agentes terapéuticos usados en el tratamiento de enfermedades parasitarias en humanos, la administración a pacientes por vía oral y vaginal en dosis terapéu-

licas reporta su actividad mutagénica y carcinogénica (46) (86) + (99) (6).

Estudios recientes indicaron que el grupo nitro en la posición 5 del metronidazol le confiere actividad mutagénica que puede ser realzada por el grupo metil próximo al átomo del núcleo de imidazol (97) (4). Esta actividad ha sido comprobada en bacterias desde 1974, como *Neurospora crassa*, *E. coli*, *S. typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* y *Trichomonas vaginalis*, las cuales al ser expuestas al fármaco en dosis de (0.1 μ g), se observó mutación en los cultivos de las bacterias teniendo un incremento de 3 a 7 veces más que en la mutación espontánea, ocasionando filamentos rotos del DNA, y daño a nivel de las bases del mismo, se vio que el mecanismo de mutación inducido por el metronidazol es muy similar al de los agentes alquilantes (61) (75) (60) (73) (97) (99) (100) (76).

En 1972 se reportó la acción carcinogénica del metronidazol en roedores que por el uso prolongado de este compuesto en dosis altas de (5 a 10 mg/kg peso) se encontraron tumores en pulmón e hígado. Shubik administró diferentes dosis del metronidazol en la dieta de los animales; observándose que en las dosis elevadas el grupo de las hembras presentaron lipomas múltiples los cuales fueron equivalentes en términos de carcinogénesis a adenomas en pulmón y llegaron a producir la muerte de los animales (100) (78) (71) (77).

No obstante el incremento en la frecuencia de las mutaciones ocasionadas por la administración del metronidazol provocaron tumores en

rión, pulmón, hígado, colon y cáncer cervical en ratones. En un estudio realizado en mujeres de Kinshasa para el tratamiento de tricomonas vaginales en un período de 10 años en dosis terapéuticas se observó un incremento de cáncer de pulmón el cual se presentó - después de 15 a 25 años de la subsecuente exposición del metronidazol, primeramente se observaron carcinomas bronco,énico y después - tumores en pulmón.

Un posible mecanismo para la explicación de la asociación del fármaco con el incremento experimental de tumores puede ser que el sistema inmune está deprimido, la flora bacteriana se haya hecho resistente y que los intermediarios nitro resultado de la biotrans formación del fármaco pueden conducir a un cáncer de colon donde - pasa gran parte de su estancia esta sustancia en el organismo y por el mecanismo de la metástasis las células emigran al pulmón en donde por afinidad selectiva por el tejido, con lo cual se explica el carcinoma bronco,énico y posteriormente el cáncer declarado. En hamster recién destetados Williams Gray y colaboradores administraron metronidazol por vía intramuscular en un total de 38 inyecciones en un tiempo de 18 a 22 meses observándose incidencias de neoplasmas en el epitelio de la vejiga del intestino grueso, además de sarcomas en el sitio de la aplicación, la dosis administrada fue de 100 mg/kg de peso. (101).

El metabolismo de este fármaco se lleva a cabo en los hepatocitos de los mamíferos, tanto el hombre como los roedores poseen enzimas que parecen actuar al metronidazol hacia su actividad intermedia -

dando así su actividad carcinogénica directa; esta pudo ser como
bando en células *in vitro* e *in vivo* (106) (46) (78), esta transfor-
mación se lleva a cabo por una reacción de nitrosación dando co-
mo resultado dos metabolitos los cuales se identificaron como el
1-(2-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-5-nitroimidazol que es el que se
encuentra en mayor proporción y puede llegar a ser hasta 10 veces
más activo que el nitroimidazol, el segundo que es el ácido acéti-
co 2-metil-5-nitroimidazol (68) (81). Estos metabolitos fueron ob-
tenidos de pacientes que recibieron tratamiento terapéutico de ni-
troimidazol; detectándose actividad mutagénica la cual fue signifi-
cativamente alta en cualquiera de sus vías de administración (49)
(18) (85), estos metabolitos fueron aislados e identificados en la
orina y la bilis y puede asociarse su actividad mutagénica no solo
para roedores sino también para humanos (11).

Sin embargo sabemos que la actividad carcinogénica ejercida por el
nitroimidazol modifica celularmente el DNA y los efectos biológicos
de estas uniones no siempre son idénticas, pruebas *in vivo* nos a-
muestran que el acetabolismo se realiza intracelularmente; dando
como resultado productos como alquilburinas, fosfolipidesteres y al-
quilpirimidinas los que modifican el código del DNA, estas lesio-
nes son potencialmente letales mientras otras, tal como O^6 -alquil-
guanina o O^4 -alquilimidina que son solo promutagéncias. Algunas
de las lesiones sobre la estructura del DNA no son estables y pue-
de producirse lesiones secundarias con los enlaces de los anillos
de imidazol cuando se rompen formas aminouracildina como resulta-

do de las bases alquiladas (53).

En condiciones aeróbicas *in vitro* se observaron aberraciones cromosómicas por la administración de metronidazol, sin embargo Prosser y White en 1975 reportaron que hay más aberraciones dicéntricas, -
La que fueron observadas por irradiación de los linfocitos humanos bajo condiciones sin oxígeno; ya que este fármaco tiene una acción genotóxica sobre células hepáticas provocando intercambio entre las cromátidas hermanas o muerte celular (100) (103) (47).

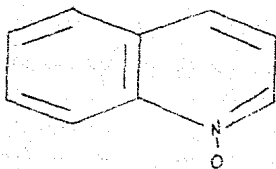
Sin embargo no se han podido comprobar los efectos teratogénicos del metronidazol ya que en un estudio realizado a mujeres embarazadas durante los 3 primeros meses de gestación no se notificó el aborto, que no se atribuye al medicamento a obstante de un grupo de 20 niños, en 5 de ellos se encontraron malformaciones como luxación congénita de cadera, y retraso mental, pero no se concluyó que se consideraran como efecto teratogénico provocado por el uso de metronidazol debido a la falta de seguimiento de esta etapa gestante. Sabemos que muchas de las lesiones al DNA pueden llegar a ser reparadas aun que no todas en su totalidad, antes de que se reproduzcan nuevas células por lo que el organismo hace caso de algunos de los efectos protectores como son el decremento del NADPH, del citocromo P₄₅₀ y de la enzima reductasa en el hígado, para evitar de este modo la biotransformación hacia agentes mutagénicos y carcinogénicos, inhibiendo la fuerza de la actividad mutagénica (100).

Sin embargo la cantidad de enzima reductasa es proporcional a la biotransformación del fármaco hacia un compuesto mutágeno lo que contribuye a la seguridad en la frecuencia de esta actividad. Aunque este fármaco puede inhibir al citocromo P₄₅₀ esto hace que la biotransformación se realice extrahépticamente en tejidos como el pulmón, riñón y otros (35) (41).

7.0 Quinolinas.

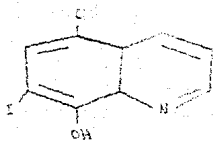
7.1. Características físico-químicas de las Quinolinas.

La quinolina fue sintetizada por primera vez por Ochiai y aislada en 1834, es un líquido incoloro de pta 4.94 que se oscurece con la exposición de la luz su estructura es :

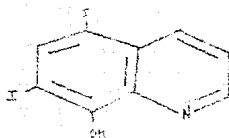


Quinolina

La adición de algún sustituyente como un acil, hidroxil, amino o grupo halógeno da una gran variedad de derivados. De estos derivados nos referiremos al Clloquinol (patocto-
nohidroxiquinolina) y al Falloquinol (dipiohidroxiquinolina)
son los fármacos más conocidos y empleados de este grupo cu
yas formitas son:
(83) (84).



Cloroquinol



Iodoquinol

Los dos son polvos incoloros de color amarillento casi inapreciable en agua. Por su estructura química la molécula de quinolona refleja fuertemente su reactividad química, la cual se puede ver modificada por la posición del grupo nitró sustituido, la presencia o ausencia del grupo oxido sobre el anillo de nitrógeno, su electrónica y/o efectos estéricos de otros sustituyentes (104) (21) (34).

7.2. Actividad Antiparasitaria.

Estos dos fármacos se han utilizado clínicamente como amebicidas luminales particularmente en el tratamiento de portadores asintomáticos de quistes. Otras drogas pueden matar las formas trofozoíticas de *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli* y *Dientamoeba fragilis*. Estos compuestos se han utilizado ampliamente y a menudo indiscriminadamente para el tratamiento de la disentería. Los fármacos de este grupo son ineficaces contra abcesos amebianos, actúan

unicamente sobre microorganismos en el interior del intesti-
no (21) (33) (34).

Se administra en dosis de 600 mg tres veces al día por 10
días

7.3. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

La yatoctarohidroxiquinolina es absorbida con mayor facilidad que la diyoctarohidroxiquinolina de las dos la concentración plasmática máxima promedio es de 5 μ g/ml en un tiempo de 4 a 8 horas su vida media es de 11 a 14 horas y ambos fármacos son eliminados en la orina como glucuronido y sulfato, la mayor parte de la dosis administrada por vía oral se elimina en heces (25)(21) (34).

7.4. Mecanismo de acción.

Se desconoce su mecanismo de acción; sin embargo se cree que destruyen directamente las formas vegetativas del parásito - en el interior y en la pared del intestino, tal vez al bloquear sistemas enzimáticos esenciales o por que su contenido en yato tiene una acción directa sobre las células ocasionándoles la muerte. Pero la eficiencia de las quinolinas depende casi por completo de su núcleo quinolina (9) (34) (21) (24).

7.5. Efectos Toxicológicos

Las reacciones adversas se relacionan con el contenido de yodo de estas drogas, la toxicidad puede manifestarse en reacciones cutáneas, cefaleas, diarreas, neuropatías, trastornos biliares, sensibilidad, debilidad muscular, trastornos psicóticos, el uso de estos fármacos en enfermos del hígado o con intolerancia al yodo es totalmente contraindicado ya que pueden presentar agrandamiento de la tiroides e interferencia con estudios de la función tiroidea; los riñones pueden presentar necrosis glomerular o tubular (24) (34).

7.6. Efectos carcinogénicos de las quinolinas.

Desde el descubrimiento de las quinolinas se pudo establecer no solo la actividad biológica sino varias más incluidas la mutagénica y carcinogénica dando por hecho que esta sustancia es un potente carcinógeno (84). De igual modo que en el caso del metronidazol en las quinolinas, se sospecha que el radical nitró en la posición 4 puede ser la parte de la molécula que activa la acción carcinogénica, esto se supuso desde la primera síntesis de esta sustancia y sus derivados: en tanto el radical nitró es químicamente muy activo y puede sufrir reacciones de sustitución con reactivos nucleofílicos por lo que se establece una correla-

ción entre la estructura química y su acción carcinógena, basándose en estos descubrimientos se han tenido que estudiar su bioquímica y su actividad biológica: (47) (70) (65) (54).

Para poder entender mejor esta actividad explicare algo de su metabolismo.

La 4-nitroquinolina-1-óxido (4-NQO) es reducida a 4-hidroxi-aminoquinolina-1-óxido (4-HNQO), por enzimas del hígado en presencia de NADH ó NADPH donadores de hidrógeno, esta enzima fue identificada como NADH-reductasa, la cual cataliza la conversión para nuevos productos de reducción, estos metabolitos son capaces de reaccionar con el DNA, esto consiste en dos pasos el inicial es la reducción enzimática de la 4-nitroquinolina-1-óxido hacia la 4-hidroxi-aminoquinolina-1-óxido para producir un reactivo electrofílico, la enzima que cataliza dicha reacción la presentan la mayoría de los organismos, el siguiente metabolito es la 4-aminoquinolina-1-óxido ambos metabolitos provocan una actividad mutagénica en bacterias como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* y *Staphylococcus aureus*, también se ha encontrado que la administración subcutánea de la 4-nitroquinolina-1-óxido produce fibrosarcomas en ratón in vivo e in vitro, obteniéndose que solamente la 4-hidroxi-aminoquinolina-1-óxido es carcinógeno y las subsecuentes reducciones a la 4-aminoquinolina-1-óxido carecen de actividad y que el daño que este puede producir sobre el DNA es reparable por células del huesped (88) (74) (69).

A continuación se muestran las principales reacciones que se involucran en el metabolismo de estas compuestas

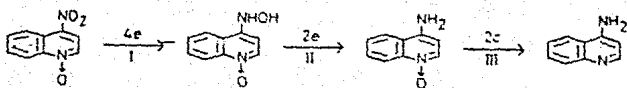


Figura No. 8 Esbozo de reducciones de la 4-nitroquinolina-1-óxido.

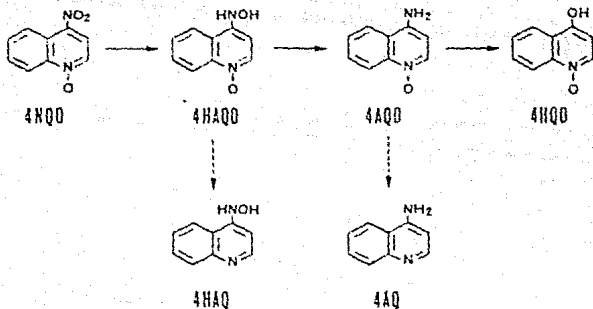


Figura No. 9. Conversión metabólica de 4-nitroquinolina-1-óxido

Reacción hipotética para cualquier evidencia existente.

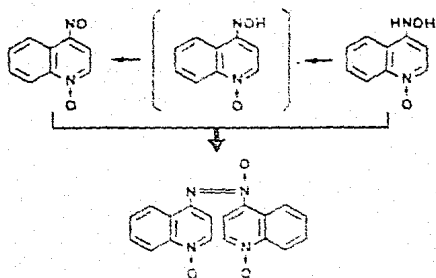


Figura no. 10 Esquema propuesto para el proceso de oxidación de la 4-hidroximinoquinolina-1-óxido.

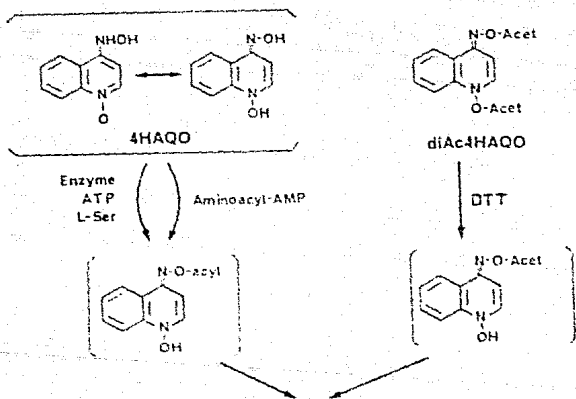


Figura No. 11 Un posible mecanismo de 4-hidroximinoquinolina-1-óxido ligado a ácidos nucleicos y proteínas. (Supina 1981)

Los efectos de la concentración de los carcinógenos provocan un cambio en la morfología de los nucleótidos de la célula. incrementándose al aumentar la concentración, por microscopia electrónica, se observó que las células tratadas con 4-nitroquinolina-1-óxido, dan como resultado dos cuerpos más en el citoplasma, uno de estos cuerpos nuevos, se ligó a la estructura cromosómica del nucleoma, en la síntesis del ribosoma del ^{3}H (42) provocando una alteración del sistema normal. Aunque se ha visto que los anticuerpos contra 4-nitroquinolina-1-óxido, obtenidos del cuerpo de conejos inmunizados con la droga pueden desnaturalizar estas uniones y ser de gran ayuda en la reacción reparadora por parte de otras enzimas (67); sin embargo se ha demostrado que las uniones del carcinógeno con el ^{3}H fueron observadas en todos los tejidos de los órganos blanco de la tumorigénesis, como son el pulmón, tráquea, páncreas, útero, vagina, piel y colon e hígado después de la administración del carcinógeno, considerables fueron las variaciones encontradas a nivel celular en los diferentes tipos de células de los órganos blanco, y esto va relacionado con la afinidad con que se lleven a cabo las uniones carcinógeno- ^{3}H como se observó en un cultivo de bronquios humanos tratados con el carcinógeno en cuestión, detectándose sobre los nucleos de las células epiteliales de los bronquios un gran número de uniones, esto debido a la facilidad de absorción y afinidad del tejido por lo tanto, inducen la síntesis fuera de tiempo del ^{3}H , aunque se encontró evidencia de que las modificaciones realizadas sobre el

DNA pueden llegar a ser reparadas por las células del epitelio bronquial.

Ashby afirma que las quinolinas son un específico y potente carcinógeno en roedores; estos inducen una potente respuesta mutagénica en el hígato en un lapso de 24-48 horas por la interrupción de la síntesis del DNA por este fármaco (3) (26) y tiene efecto biológico sobre varios sistemas microbiológicos, los estudios — nos indican que este carcinógeno puede llegar a ser letal, mutagénico e induce efectos sobre el bacteriofago (45), en bacterias como *Neurospora crassa*, la cual ha sido empleada para pruebas de autogénesis así como sobre la *Tetrahymena pyriformis*, en la cual se reportó un crecimiento anormal en el núcleo durante la división celular de esta bacteria, mostrando que la mutagenicidad aumenta al incrementar la dosis (57) (66).

Ton-man estudio que hay lugares específicos de mutación inducidos por la 4-hidroxiaminoquinolina-1-óxido y la 4-nitroquinolina-1-óxido provocando una alteración genética a nivel molecular predominantemente sobre la sustitución del par bases del DNA en bacterias (94) (29), debido a estas pero no a los fosos y gemas por interacción directa con el DNA (69) (40) (108).

Furuya Mifuchi y colaboradores observaron que en algunas levaduras tratadas con 4-nitroquinolina-1-óxido se han encontrado pérdidas de mitocondria en DNA ya que la respiración citoplásmica —

fue deficiente (31); se ha observado tambien que este característico describe la vida catalitica de la *Saccharomyces cerevisie* unicamente in vivo (64), la deficiencia de la respiración es debida a la perdida mitocondrial con el DNA, el cual es inducido por esta substancia, existe una relacion entre la acción de las quinolinas y sus derivados ya que se ha encontrado numerosas evidencias sobre el metabolismo del tejido neoplásico; la energia producida por la glicolisis es utilizada por muchos procesos biológicos sintéticos estos sugiere que puede apoyar el modo de acción tumorigénica de estas sustancias así mismo la inhibición de la glicolisis ocurre en menor proporción que la respiratoria, esto pudiera sugerir un papel importante en la iniciación de la carcinogénesis (26).

Se observó la actividad mutagénica sobre bacterias de unas 18 - quinolinas y sus derivados, entre las cuales 11 de ellas, resultaron con actividad mutagénica sobre *S. typhimurium* fueron: 4-metilquinolina, 8-nitroquinolina, 7-acetilquinolina, 8-acetilquinolina, 6-nitroquinolina, 8-hidroxiquinolina, 4,7-dicloroquinolina, 8-hidroxiquinolina, 5-sulfónico ácido-5-dicloro 8-hidroxiquinolina y la 8-hidroxiominoquinaxilina (96) (108).

Tatematsu y colaboradores observaron que la actividad mutagénica y carcinogénica no es solo sobre bacterias sino en roedores y se ha encontrado que en ratas hembras, después de la administración de 4-nitroquinolino-1-óxido se encontró adenocarcinoma que tiende

hacia metástasis con nodulos linfaticos, una alta incidencia de células escamosas y carcinoma de la flora estomacal, este efecto carcinogénico de la 4-nitroquinolina-1-óxido en el estomago de é las ratas puede ser realzado por la administración de cloruro de sodio adición con el carcinógeno (93), así mismo los primeros cambios histológicos en el conducto colónico, en el intestino y las glándulas salivares seguidos de varias dosis administradas del carcinógeno ocasionaron en un tiempo de 1 a 2 meses una alta frecuencia de tumores parecidos al rateto que ocasionan los compuestos 4-nitroso-4, los daños fueron escamas celular metaplasia fibrosis intestinal inicialmente con una lesión benigna, lipoma epitelial y tumor en lanes de 4 a 5 meses después se presentaron - carcinomas y desarrollo de fibrosarcomas (91).

La transformación y el desarrollo neoplásico de células de embriónes de hamster y tejido celular después de la exposición del químico carcinógeno 4-nitroquinolina-1-óxido ocurre de 20 a 80 días después del primer tratamiento, esto se caracteriza por la proliferación in vitro del crecimiento en tejido celular, el cual tuvo la capacidad de producir fibrosarcoma (92).

Cuando se administro droga en ratones gestantes, este se liga preferentemente con el DNA de los tejidos maternos, comparandolos con los que corresponden a los tejidos fetales con excepción del hígado, las uniones del carcinógeno con el DNA en la madre y el feto a nivel de oxpiros es naxtal, ya que los órganos blanco para

La carcinogénesis en la madre ocurre: los pulmones, el páncreas - aunque se supone que la tumorigénesis pancreática puede ser realizada por la etionina (22), y en el hígado también se observó este efecto.

En el feto se encontró que en la acetabula ósea se indujo a la formación de eritrocitos micronucleotidos de igual modo que en el hígado, este estudio revela que la dosis efectiva en la madre y el feto, tanto como en sus tejidos son muy diferentes, por lo tanto - pueden ser una base para futuras orientaciones del mecanismo molecular carcinogénico (56) (3); aunque se encontró evidencia de la reparación del DNA dañado por la 4-hidroxi-aminquinolina-1-óxido en el páncreas de hamster, en donde la presencia de la hidroxilación reparó la síntesis del DNA, el cual ocurre durante las dos - horas siguientes de la inducción del daño (58).

En ratones se observó que la fuerza carcinogénica de la 4-nitro-quinolina-1-óxido, 6-cloro-4-nitroquinolina-1-óxido y 4-hidroxi-aminquinolina-1-óxido, provocando que inducen daño en el complejo proteína-DNA con lo cual se supone la incidencia en la iniciación de la carcinogénesis, dando como resultado fibroblastos en - cultivos de ratón en concentraciones altas es más rápido este cambio (1), induciendo cáncer en pulmón, páncreas y estómago (54) (37).

La 4-hidroxi-aminquinolina, que es el metabolito activo de la biotransformación se une a los ácidos nucleicos por acción catalítica de α -DNA sintetas y se observó que su actividad sobre

8.- *Discusión.*

Los resultados de las investigaciones acerca de los efectos carcinogénicos y mutagénicos provocados por la administración de fármacos antimetabólicos como son el metronidazol, las quinolinas y sus derivados por diversas investigaciones a través de los años predicen y muestran los riesgos que pueden presentarse de una especie a otra, resultado de gran valor como antecedentes por la observación de que la carcinogénesis y la mutagénesis que presentan estos fármacos las cuales resultaron potentes carcinógenos cuando se exponen al ser humano.

Como vemos no todos los estudios se han realizado en humanos sin embargo por la similitud con que se llevan a cabo las reacciones en el metabolismo bioquímico de los animales que se emplearon y las condiciones a que se asemejan teniendo así un margen del riesgo y por tanto una aproximación de lo que sucedería en el ser humano si se sigue exponiendo a estos compuestos por períodos de tiempo muy prolongados y en dosis elevadas durante su vida, ya que como se vio los pequeños impactos en las mutaciones son aditivos y no se presentan los efectos carcinogénicos de inmediato sino al paso del tiempo. Se sabe que tenemos mecanismos de defensa y reparación y que no en todos los casos son eficaces ya que la reproducción celular se lleva a cabo en un lapso de tiempo determinado y algunas de sus síntesis se llevan a cabo sin haberse completado la reparación dando como consecuencia las lesiones o

mutaciones que al darse ocasionan el inicio o la carcinogénesis y cuyo mecanismo ocurre en los tejidos hepáticos y algunos otros ocasionando tumores en dichos tejidos convirtiéndose en una enfermedad silenciosa.

Como se observa en los resultados de estas investigaciones las manifestaciones carcinogénicas y mutagénicas de estas dos grupos de fármacos tanto en bacterias, roedores y el hombre fueron ruptura del filamento del DNA, interrupción de la síntesis de proteínas-DNA, uniones del carcinógeno con el DNA a nivel de bases alterando así su mensaje genético normal, presencia de tumores de hígado, pulmón, páncreas, estómago, glándulas salivales vagina, útero aún cuando no se comprobaron sus efectos teratogénicos de estas fármacos hay que considerar que el incremento en su concentración sobre la gestación es muy arriesgado si se usan estas en la etapa de gestación o en cualquier otra del ser humano.

9.- Conclusiones.

La amibiasis, tricomoniiasis y giardiasis son enfermedades parasitarias de gran incidencia en nuestro país la falta de conocimiento, la ausencia de higiene son algunos de los factores más importantes para contraerlas. Para combatirlas se cuenta con varios agentes terapéuticos entre estos el acetaminofol y las quinolinas ambos se producen en grandes cantidades y son distribuidos a la población por medio de las instituciones de salud pública.

Dentro de los efectos adversos que producen estos medicamentos se encuentra la producción de cáncer. Debido a ello se realizó esta investigación bibliográfica de estos fármacos concluyendo que son carcinógenos tanto en animales de laboratorio como en el hombre por tal razón considero necesario que se tenga un control adecuado en la administración de estos fármacos tomando en cuenta la facilidad de adquisición que trae como consecuencia una constante automedicación y por ende efectos adversos (cáncer) a largo plazo.

Para evitar riesgos innecesarios se sugiere lo siguiente:

- 1.- Cuando se está bajo tratamiento con cualquiera de los piperidínicos en que estos fármacos son eficaces se aconseja que la dosis sea la adecuada para cada caso y en un tiempo conveniente con la finalidad de que el organismo responda a la terapéutica y elimine la mayor cantidad posible de acumulación del fármaco evitando de esta manera los efectos adversos.
- 2.- Que toda prescripción sea bajo vigilancia médica y lleve un control.
- 3.- Que en el caso de reincidencia a enfermedades parasitarias no se administre más de dos veces seguidas el mismo agente terapéutico.
- 4.- Evitar toda indicación no necesaria en cualquier etapa de la vida - principalmente durante la gestación.
- 5.- Procurar condiciones de higiene adecuada evitando de este modo el parasitismo y por ende la administración de este tipo de fármacos.

16.- Vocabulario.

- Aberración.**- Desviación del curso normal y que solo afecta a un crómo
soma.
- Absceso.**- Colección localizada de pus en las cavidades formadas por
la desintegración de los tejidos.
- Anoxia.**- Falta de oxígeno en la sangre.
- Anticuerpo.**- Sustancia especial que tiene la particularidad de reaccio-
nar específicamente contra el antígeno.
- Asintomático.**- Que no presente síntomas de enfermedad alguna.
- Ataxia.**- Falta de coordinación principalmente en los movimientos mus-
culares sin que exista debilidad muscular.
- Carcinoma.**- Cáncer o tumor maligno constituido por células epitelial-
es polinucleares con tendencia a infiltración de tejidos pró-
ximos.
- Cistitis.**- Inflamación de la vejiga urinaria.
- Crónica.**- Enfermedad que dura mucho tiempo.
- Depuración.**- Acto por el cual el organismo se libera de sustancias na-
civas.
- Diseminación.**- Que se puede propagar o esparcirse de huésped a huésped
o a una población en general.
- Disuria.**- Dolor o dificultad para la emisión de orina.
- Edema.**- Acumulación de líquido seroalbuminoso en el tejido celular -
provocando hinchazón.
- Eficacia.**- Capacidad de ejercer el efecto terapéutico que persigue.

Endocarditis. - Alteración cualitativa y proliferativa del endocardio.

Endoparas. - Que se originan dentro del organismo.

Espectro. - Que tiene un amplio rango para actuar sobre varios orga-
nos.

Fármaco. - Toda sustancia de origen vegetal, animal o mineral capaz de
afectar al ser vivo.

Flatulencia. - Aumento excesivo de aire o gases en el intestino.

Gen. - Segmento del DNA de un cromosoma que contiene la información ge-
netica para dirigir la síntesis de una sola cadena polipeptí-
ca.

Hipoxia. Falta de oxígeno en las células.

Incidencia. - Número de casos de una enfermedad presente en la población.

Infección. - Invasión o actividad causada por organismos infectantes.

Lesión. - Alteración orgánica o funcional de los tejidos.

Medicamento. - Es una sustancia o mezcla de sustancias presentadas en -
forma adecuada para su administración con el fin de ali-
viar, prevenir o curar estados patológicos en los hombres
o animales.

Neuropatía. - Trastornos funcionales o patológicos en el sistema ner-
vioso periférico.

Neutropenia. - Descenso en el número de leucocitos neutrófilos en la -
sangre.

Parestesia. - Sensación normal de la sensibilidad en general.

Potencia. - Fuerza de los fármacos para desempeñar su acción.

Prurito. - Trastorno sensitivo de la piel que induce al rascado de la misma; puede ser síntoma de afecciones locales y generales - de origen interno o externo.

Sepsicemias. - Enfermedad sistémica asociada a la presencia y persistencia de microorganismos patógenos en sangre.

Terapéutica. - Parte de la medicina que enseña como tratar las enfermedades.

Toxicidad. - Naturaleza de cualquier agente tóxico para el organismo.

Vertigo. - Sensación subjetiva fúlgida de desplazamiento del cuerpo en relación con el ambiente y viceversa.

Xenobiótico. - Es toda sustancia extraña al organismo ya sea benéfica nociva, o inocua excepto sustancias propias del organismo.

11.- Referencias.

- 1.- Antoz F. Break age of a DNA-protein complex induced by 4-nitroquinoline-1-oxide, 4-nitroprifine-1-oxide and their derivatives in cultured mouse fibroblast. *Cancer Research* 35(31):521-527 1975.
- 2.- Ariens L.J. Lehman. *Introducción a la toxicología general*. Ed. Diaz 2ª Edición México 1981.
- 3.- Ashby R. Quinoline unscheduled DNA synthesis and mitogenesis data: from the rat liver in vivo. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 14: 221-228;1989.
- 4.- Baillet. *Journal. Molecular basis of 4-nitroquinoline-1-oxide carcinogenesis*. *Jpn J Cancer Res* 80:691-697;1989.
- 5.- Beard C.H. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *J. Med.* 301:519-529;1979.
- 6.- Beard C.H. Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin - Proc* 63:147-153;1988.
- 7.- Benumbum I. *Carcinogenesis as a biological problem*. North Holland Publishing Company Tex York 1974.
- 8.- Berhou Roberth. *El manual merck 7ª Edición Merck Sharp and Dohme Internacional* 1985.
- 9.- Cavan A. John. *Fundamentos de farmacología* Ed. Harla México 1983.
- 10.- Douman y Rand. *Farmacología bases bioquímicas y patológicas*. Ed Interamericana 2ª Edición México 1985.
- 11.- Brown W. Harla. *Parasitología Clínica* Ed. Nueva Interamericana 5 Edición 1985.

- 12.- Burdette J. Walter. The significance of mutation in relation to the origin of cancer. *Cancer Research* 15(4):231-219;1955.
- 13.- Bush Harris. An introduction to the microbiology of a cell. Published by Academic Press Inc. London 1971.
- 14.- Cantelli Forti G. Ullary excretion of mutagenic parts of nitro heterocycles in rats. *Arch Toxicol Suppl.* 13:323-331;1989.
- 15.- Corrent L. Philip. *Microbiología Ed. Interamericana 2ª Edición México 1980.*
- 16.- Chester Harvey Paul. *Parasitología Clínica Ed. Salvat 2ª Edición México 1977.*
- 17.- Conings J.L. A general theory of carcinogenesis. *Proc. Nat Acad Scis. USA* 70:3224-3228;1973.
- 18.- Conner S. Detection of metabolic carcinogen intermediates in urine of carcinogen fed rats by means of bacterial mutagenesis. *Nature*249:82D-83D;1974.
- 19.- Conner H. Thomas. The contribution of melatonin and two metabolites to the mutagenic activity. Detected in urine of treated humans and mice. *Cancer Research* 27:627-633;1977.
- 20.- Cox R. Irving. Damage and repair of DNA in various tissues of the rat induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. *Cancer Research* - 35(7):1858-1860;1985.
- 21.- Cray K. Charles. *Farmacología Médica Ed. Nueva Interamericana México 1985.*
- 22.- Denis H. Enhancement of pancreatic tumorigenesis of 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide by ethionine in rats *Surv* 67(1):92-95;1976.

- 23.- Diamond L. Enhancement of simian virus 40-induced transforma-
tion of chinese hamster embryo cells by 4-nitroquinoline-1-oxi-
de. *Cancer Research* 34(10):2577-2604;1974.
- 24.- Dreisbach H. Roberti. *Manual de toxicología clínica, prevención
diagnóstico y tratamiento.* Ed. El mundo moderno México 1983.
- 25.- Brill Joseph. *Farmacología Médica* Ed. La prensa médica mexicana
na 1971.
- 26.- Dixon L. Ralph. Penetration of ^{3}H -2 and 4-nitroquinoline-1-oxi-
de into multicell spheroids. *Environmental Mutagenesis* 5:553-563
1983.
- 27.- Edwards U.I. Mechanisms of selective toxicity of metronidazole
and other nitroimidazol drugs. *Dis* 56:285-290;1980.
- 28.- Ferreras Valentin P. *Medicina Interna* editorial Marín México 1978.
- 29.- Frachring R. Rapid test for suspected carcinogens mutagenicity -
testing. *Germany zeitschiff Wissenschaft technike* 76(8)224-225;1976
- 30.- Friedman J. Gary. Metronidazol and cancer. *JAMA* 261(6);866, 1987
- 31.- Fukunag M. Loss of mitochondrial DNA in respiration deficient
mutant of yeast induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. *Gen* 66(16)
697-700;1976.
- 32.- Fukuoka Fumiko. Glycolytic inhibition of carcinostatic quinoli-
ne and quinone derivatives. *Gen* 48:65-72;1957.
- 33.- Garcia German. Nuevos aspectos en carcinogénesis. *Gaceta Médica*
ca 103(21):2425-2426;1972.
- 34.- Goodman and Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica* Ed.
interamericana 7ª Edición México 1986

- 35.- Harasinski W.L. Induction of hepatic and extrahepatic cytochrome P₄₅₀ and monooxygenase activities by N-Substituted imidazoles. *Xenobiotica* 20(10):1053-1063; 1990
- 36.- Harvey J. Owens. *Treatise de medicina Interna Ed. Interamericana 11th Edición México 1978.*
- 37.- Hayashi Y. Experimental pancreatic tumor in rats after intra venous injection of 4-nitro y 4-hydroxyquinoline-1-oxide. *Gann* 62:329-330;1971
- 38.- Helman J. *Farmacología teoría y práctica Ed. Continental México 1980.*
- 39.- Hideya Endo. Induction of bacteriophage formation in lysogenic bacteria by a potent carcinogen 4-nitroquinoline-1-oxide and its derivatives. *nature* 4876:195-196;1963.
- 40.- Hideya Endo. Comparative studies on the biological actions - the 4-nitroquinoline-1-oxide and its reduced compound 4-hydroxyquinoline-1-oxide. *Gann* 54:443-453;1963.
- 41.- Ineila Pratrighia. Nitroethylolfoxide as adjuvant of the organo specific mutagenicity of metronidazole in mice. *Carcinogenesis and mutagenesis* 10:263-271;1990.
- 42.- Iguchi Ken Kyo. Morphological studies of persistent nucleollic in cultured cells. *Minerva Ginecol.* 48(81):639-651;1978.
- 43.- Ishii Yukio. Differential inactivation of transformig DNA in vitro and in vivo by 4-hydroxyquinoline-1-oxide. *Mutagen Research* 13:193-198;1971.
- 44.- Ishikawa Takashi. Unscheduled DNA synthesis in human bron-

- quial epithelium treated with various chemicals carcinogens in vi-
tro. *J. Natl Cancer Inst.* 73:101-106;1984.
- 45.- Ishiguro Minoru. Mutagenic effect of carcinogen 4-nitroquinoli-
ne-1-oxide in bacteriophage T₄. *Mutation Research* 91:3-157;1970
- 46.- Katzun G. Bertoz. *Farmacología Básica y Clínica* Ed. El manual
maizero 3^a Edición México 1987.
- 47.- Kamigoe Yutaka. The structure carcinogenicity relationship am-
ng derivatives of 4-nitroquinoline-1-oxide and 4-hydroxyquino-
line-1-oxide. *Biochem. Pharmacology* 16:631-636;1976.
- 48.- Kohda Kohfuku. Formation of 8-hydroxyguanine residues in cells
exposed to the carcinogen 4-nitroquinoline-1-oxide. *Bio-
chemical and Biophysical Res. Comm* 1139(2):626-632;1986
- 49.- Korbelik Shalom. The mutagenicity of nitroaromatic drugs. Effe-
ct of metronidazole after irradiation in hypoxia in vitro. *Muta-
tion Research* 78:201-207;1980.
- 50.- Koshe R.E. A sensitive yeast assay system for carcinogenic ni-
troquinoline-1-oxide. *Mutation Research* 19:265-268;1973.
- 51.- Kulkarni S. Mahadea. Detection of in vivo DNA repair synthesis in
mouse liver and lung induced by treatment with benzoflapyrene -
or 4-nitroquinoline-1-oxide. *Cancer Research* 44:547-550;1984.
- 52.- Kuraki Toshio. Transformation and neoplastic development in vi-
tro of hamster embryonic cells by 4-nitroquinoline-1-oxide and
its derivatives. *J. Natl Cancer Inst* 41:53-71;1968.
- 53.- Laval V. Physiological properties and repair of apurinic a py-
rimidine sites and lactagole ring-opened guanines in DNA.

Mutation Research 233:73-79;1990.

54.- Lavioe J. Edmond. Genotoxicity of fluoroquinolones and methyl-quinolones. *Carcinogenesis* 12(2):212-220;1991.

55.- Lawrence Christopher. *Induced mutagenesis*. Plenum Press New York 1983.

56.- Lu Lee Jane W. Induction of covalent DNA modifications and micronucleated erythrocytes by 4-nitroquinoline-1-oxide in adult and mice fetal. *Cancer Research* 50:692-698;1990

57.- Magge P.N. Molecular mechanisms of chemical carcinogenesis. II *Handbuch der Allergischen Pathologie* 6:329-419;1975.

58.- Napdon M. Evidence of repair of DNA damage induced by 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide in guinea pig pancreatic slices in vitro. *Cancer Research* 36(3):1108-1113;1976.

59.- Matter E. Bernhard. Mutagenic activity of 4-nitro y 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide in *Neurospora crassa*. *Genet* 63:265-267;1972

60.- McCalla D.R. Mutagen screenig with bacterial nitroazole and nitrofurans. *Mutation Research* 31:31-37;1975.

61.- McFadzean A.Jameres. The role of action of metronidazole in *trichomonas vaginalis* and microorganisms. *Biochemical Pharmacology* 23:1421-1429;1974.

62.- Mehler L.D. Chemical carcinogenesis a new a protocol to the molecular and cellular mechanism. *Oncology* 28:63-82;1973.

63.- Meyers. *Manual de farmacología clínica* Ed. El manual moderno México 1980.

64.- Mizuchi Ichiji. Studies on the thoxohormone-like substances in

- the respiration deficient mutant of *Saccharomyces cerevisiae* induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. *Gann* 54:206-211;1963.
- 65.- Mishra N.K. In vitro malignant transformation of cell by chemical carcinogens. *Biochim. Biophys. Acta* 355(314):20-21;1974.
- 66.- Mita Tetsuro. Effect of 4-nitroquinoline-1-oxide and related compounds on normally and synchronously dividing Tetrahymena *oxiflorae* G.L. *Gann* 50:293-299;1965.
- 67.- Morita Foshiteru. Polyclonal antibodies to DNA modified with 4-nitroquinoline-1-oxide applications for the detection of 4-nitroquinoline-1-oxide adducts in vitro. *Jpn J. Cancer Res.* 79:196-203;1988.
- 68.- Nakagami Kazuyuki. Immunohistochemical detection of 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide DNA adducts in mouse tissues in vivo. *J Natl. Cancer Inst.* 80:419-425;1988.
- 69.- Nakahara Waro.- Carcinogenic action in 4-nitroquinoline-1-oxide. *Gann* 48:127-131;1957.
- 70.- Nakahara Waro.- The relation between carcinogenicity and chemical structure of certain quinoline derivatives. *Gann* 49:33-41;1958.
- 71.- Nelsoni. Explicit hypothesis for chemical carcinogenesis. *J. Theor. Biol* 37:197-;1972.
- 72.- Onobaya shu T. Mutagenic activity of 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide. *Chem. Pharm. Bull.* 12:257-261;1954.
- 73.- Ong T.M. Comparison of the genetic activity of 5-nitroimidazole derivatives in *E. coli*, *N. crassa*, *S. cerevisiae* and *D. melanogaster*. *J. Environmental Patrol Toxicol.* 2(3):657-670;1979.

- 74.- Paul J.S. Improved model of the interaction of nitroquinoline
1-oxide with DNA. *Cancer Research* 31:413-419;1971.
- 75.- Paulsen H.E. Metabolism of metronidazole and ontopyrine in hepato-
cytes isolated from mouse and rat. *Xenobiotica*. 20(2):185-191
1970.
- 76.- Phillips R.E. Altered urine of metronidazole in vivo by stocks
of giardia intestinalis with different drug sensitivities. *Trans.
of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 82:104-
106;1988.
- 77.- Roca J.C. Francis. Toxicologic evaluation of metronidazole with
particular reference to carcinogenic, mutagenic and teratogenic
potential. *Surgery* 73:158-164;1983.
- 78.- Rosenkrantz S. Herbol. Mutagenicity of metronidazole activation -
by mammalian liver microsomes. *Biochemical and Biophysical Commu-
nications* 60(2):523-525;1975.
- 79.- Rustia Mario. Induction of lung tumors and malignant lymphomas in
mice by metronidazole. *J. Natl. Cancer Inst.* 48:721-727;1972.
- 80.- Rustia M. Shukit. Experimental induction of hepatomas primary tu-
mors or other tumors with metronidazole in non-inbred sex M(C)101
or rats. *J. Natl. Cancer* 63:863-868;1979.
- 81.- Santos Eugenio. El cinec Libro Investigación y Ciencia. La pre-
sa Científica Españ. 1986.
- 82.- Schwartz D.E. Comparative pharmacokinetic studies of nitimidazol -
and metronidazole in man. *Cancertherapy* 22:19-27;1976.

- 83.- Schmid H. *Metabolic Transformation y concrete Studies de toxicología de. CDM México 1971.*
- 84.- Shirasu Yasuhiro. A preliminary note on the carcinogenicity — of 4-hydroxyquinoline-1-oxide. *Carc* 54:221-223; 1963.
- 85.- Sloan A. David. Increased incidence of experimental colon cancer associated with long term metronidazole therapy. *American J. Surgery* 145:66-69; 1983.
- 86.- Speck T. William. Mutagenicity of metronidazole presence of several active metabolites in human urine. *J. Natl Cancer Inst.* 56 (2):283-284; 1976.
- 87.- Stambaugh J. L. The isolation and identification of the urinarie oxidative metabolites of metronidazole in man. *J. Pharmacology Experimental Therapeutic* 16(2):273-281; 1968.
- 88.- Sugimura Takashi. *Carcinogenesis Vol 6. The nitroquinolines.* - Raven Press New York 1981.
- 89.- Tada Mariko. Bionimetic preparation and structural determination of W_6 , one of the quinoline-W₈ base adducts formed in cell - treated with 4-nitroquinoline-1-oxide. *Carc* 75:976-985; 1984.
- 90.- Tada Mariko. Seryl₂-RNA synthetase and activation of the carcinogen 4-nitroquinoline-1-oxide. *Nature* 255(5508):510-512; 1975.
- 91.- Takeuchi J. Shiroh. Histological changes in the submandibular - glands of rats after intraductal injection of chronic carcinogen. *Acta pathol Jpn.* 25(11):1-13; 1975.
- 92.- Tassin D. *Tissue interaction in carcinogenesis.* Academic Press London and New York 1972.

- 93.- Eaton *et al.* Effects in rats of sodium chlorate on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitroso guanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *Journal of Natl Cancer Res.* 55(1):101-106;1975.
- 94.- Tong-man Ong. Genetic characterization of adenine³-autotants induced by 4-nitroquinoline-1-oxide in *N. crassa*. 4-hydroxyquinoline-1-oxide in *N. crassa*. *Cancer Research* 35:291-295;1975.
- 95.- Tong-man Ong. Mutagenicity and mutagenic specificity of metronidazole and niridazole in *N. crassa*. *J. Toxicol and Environmental Health* 4:815-824;1978.
- 96.- Tucker J. Mary. Carcinogenic action of quinaxaline-1-oxide in rats. *J. Natl Cancer Insts.* 55:137-146;1977.
- 97.- Vander Stic. The mutagenic action of nitroimidazoles a comparison of the mutagenic action of several nitroimidazoles and some imidazoles. *J.J. Mutant Res.* 66(3):207-221;1979.
- 98.- Valdecasas Garcia F. *Farmacología Ed. Excmo. PEdición Española* 1978.
- 99.- Voopl C.E. On the mutagenic action of nitroimidazoles I. Metronidazole, Nitroazole, Dimetridazole, and Rondirazole. *Mutation Research* 26:483-490;1974.
- 100.- Voopl C.E. The mutagenicity of nitroimidazoles. *Mutation Research* 86:243-277;1981.
- 101.- Walter S. In: The reaction of acetyl 4-hydroxyquinoline-1-oxide with 3M1: initiation of single-strand break formation and hyper-reactivity of 3M1 termin. *Carcinogenesis* 12(6):963-967;1991.

- 102.- Williams S. (1971) Carcinogenicity of benzo[*b*]-fluoranthene and 3,4-benzofluoranthene to the bladder and prostatic gland tissue of the rat: a pattern similar with cigarette J. Natl. Cancer Inst. 67:214-217; 1980.
- 103.- Wilson R.L. (1970) Metabolism of 3,4-benzofluoranthene: induction of sister chromatid exchange. In: *Cellular Mutation Research* 122:187-192; 1983.
- 104.- *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, Wiesbaden, Published by West Germany, 1983.
- 105.- Yamamoto Akits. Effect of a potent carcinogen 4-nitroquinoline-*N*-oxide on bacterial and bacteriophage, genomes. *Cancer Research* 30:2533-2537; 1970.
- 106.- Yanozo Yasuji. Metabolic activation of pyrolytic arylamines by human liver microsomes: possible involvement of P₄₅₀^{1A1} type cytochrome P₄₅₀. *Jpn. J. Cancer Res.* 71:1157-1167; 1980.
- 107.- Yu-Hsing Tu. Pharmacokinetics of acronitryle administered intravenously to male rats. *International Journal of Pharmacokinetics* 61:119-125; 1970.
- 108.- Yukusino Yohji. Mutagenicity the quinoline and its derivatives. *Mutation Research.* 42:335-342; 1977.