

27
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"EVALUACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS
PROVOCADAS POR QUINFAMIDA Y SECNDIAZOL
MEDIANTE MICROSCOPIA OPTICA Y
ELECTRONICA EN RATAS WISTAR"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A N :
GRISELDA GOMEZ HERNANDEZ
LETICIA SEGURA HERNANDEZ

ASESORES: Q.F.B.MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA
M.V.Z. JORGE TORRES MARTINEZ
M.C. SOFIA GONZALEZ GALLARDO
P.H.D. ELISEO HERNANDEZ BAUMGARTEN

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA ACADÉMICA
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

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



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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

AT: Nino, Rafael Rodríguez C. Bellos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Evaluación de las reacciones adversas provocadas por
cuando se usa un microscopio mediante microscopía óptica
y electrónica en el caso de histop.

que presenta la pasante: Leticia Lugo Hernández
con número de cuenta: 10001111 para obtener el TÍTULO de:
Céfmica Farmacéutica Bióloga ; en colaboración con:
Leticia Lugo Hernández

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Mex., a 25 de Junio de 1997

PRESIDENTE C. E. B. J. J. Lugo Hernández *Leticia Lugo R.*
VOCAL C. E. B. J. J. Martínez Aguilera *M. J. A.*
SECRETARIO C. E. B. J. J. Posada Galarraga *J. P. G.*
PRIMER SUPLENTE C. E. B. J. J. Esther Revuelta Miranda *E. R. M.*
SEGUNDO SUPLENTE C. E. B. J. J. Cundaime Kutzumi Castro *C. K. C.*



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
 AVIANA II
 MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 SECRETARIA ACADEMICA
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

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



Reglamento de
 Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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

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

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Evaluación de las reacciones adversas provocadas por
quinifosida y Secnidazol mediante microscopía óptica
y electrónica en ratas Wistar.

que presenta la paza y Estelita Segura Hernández
 con número de cuenta: 915607-5 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Biológica en colaboración con:
Griselida Gómez Hernández

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E

"POR MI PAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlan, Izcalli, Edo. de Mex., a 25 de junio de 1977

PRESIDENTE M. F. Leticia Zubiga Basfrez *Leticia Zubiga*
 VICAL M. en C. Jesús Martínez Aguilar *J. Martínez*
 SECRETARIO M. F. H. Ma. Guisela R. Posada Galarraga *Ma. Guisela*
 PRIMER SUPLENTE M. F. H. MA. Esther Revuelta Miranda *Esther*
 SEGUNDO SUPLENTE M. F. S. Guadalupe Koizumi Castro *Guadalupe*

AGRADECIMIENTOS

GRACIAS SEÑOR.

FOR MIS BRAZOS PERFECTOS,
CUANDO HAY TANTOS MUTILADOS.
FOR MIS OJOS SANOS,
CUANDO HAY TANTOS SIN LUZ.
FOR MI VOZ QUE CANTA,
CUANDO TANTOS ENMUDECEN
.FOR MIS MANOS QUE TRABAJAN,
CUANDO TANTAS MENDIGAN.
FOR TENER UN HOGAR PARA REGRESAR,
CUANDO HAY TANTA GENTE QUE NO TIENE A DONDE IR.
FOR AMAR,
CUANDO HAY TANTOS QUE ODIAN.
FOR SOÑAR,
CUANDO HAY TANTOS QUE SE REVUELVEN EN PESADILLAS.
FOR VIVIR,
CUANDO HAY TANTOS QUE MUEREN ANTES DE HACER.
Y SOBRE TODO, GRACIAS SEÑOR,
FOR TENER FOCO QUE PEDIR.
Y TANTO QUE AGRADECER.

Dedicamos éste logro a DIOS.
Por su infinita misericordia y amor,
porque él es lo más grande y maravilloso de este mundo,
por regalarnos la vida, mucha paciencia,
un poco de Intelligencia y perseverancia, para así
poder concluir uno de nuestros más grandes anhelos.

A NUESTROS PADRES

CELIA H. Y JOSÉ G.

CANDE H. Y MIGUEL ANGEL S.

Con inmensa amor y gratitud por habernos dado el ser, porque han sabido guiar nuestros pasos por el camino correcto, por su apoyo, consejos, paciencia, confianza, entusiasmo y múltiples sacrificios para poder lograr nuestra formación profesional, porque no hay herencia más grande ni más valiosa que el conocimiento y no existe regalo mayor que el que Ustedes sean nuestros Padres.

Agradecemos a la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, nuestra alma mater y en especial a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan por proporcionarnos las herramientas necesarias para realizarnos profesionalmente en la vida.

Nos consideramos deudoras y profundamente agradecidas por el apoyo, enseñanza y estímulo constante y a través de éstas líneas queremos dar las gracias a los profesores de la F.E.S.C, especialmente a la Profesora Ma. Eugenia R. Posada Galarza por su gran calidad Humana y Académica. Gracias por compartirnos sus conocimientos, su amistad y por habernos dirigido en ésta investigación.

Al M.V.Z Jorge Torres Martínez por su asesoría, respaldo y su constante disponibilidad de tiempo para la realización de éste trabajo.

Con profundo agradecimiento a la M. en C. Sofia González Gallardo, por su tiempo y dedicación para lograr este proyecto.

Al PhD. Elseo Hernández Baumgarten, quien calladamente nos ha motivado para superarnos, ya que él es un modelo del éxito profesional, Intelligencia, creatividad y carácter que nosotras admiramos.

Nuestro profundo reconocimiento a los profesores que integran el H. Jurado, por su valioso tiempo invertido en la revisión de la tesis y sus valiosas aportaciones . Sinceramente gracias.

Q.F.I. Leticia Zuñiga Ramírez. Gracias por brindarnos sus conocimientos que serán la base de la carrera que ahora emprendemos.

M.C Luisa Martínez Aguilar. Por sus conocimientos, sus acertadas críticas y sus amables sugerencias.

Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada . Por ser nuestra amiga, por darnos la motivación en los momentos necesarios y por haber creído en nosotras siempre, con respeto y admiración mil gracias.

Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda. Gracias por habernos brindado la revisión de ésta tesis.

Q.F.B. Guadalupe Icozumi Castro. Por inculcarnos el gusto de trabajar en el laboratorio de Farmacología y por sus valiosas aportaciones y críticas para ésta investigación.

Q.F.B. Héctor Cass. Gracias por su acertada asesoría en el análisis estadístico de esta tesis.

Al laboratorista de farmacología : Sr. Jaime. Gracias por su amistad , su apoyo , su disponibilidad de tiempo para escucharnos , entendernos , y brindarnos su consejo.

Con especial RECONOCIMIENTO al Técnico académico en Microscopia electrónica Rodolfo Robles Gómez por compartir sus conocimientos y técnicas y así mismo gracias por su paciencia, por su valioso tiempo e invaluable apoyo en todo momento de la investigación. Muchísimas gracias.

Como muestra de agradecimiento y reconocimiento a todas aquellas personas que desinteresadamente colaboraron directa e indirectamente para la conclusión de el presente.

* Q.F.B. Rosario Ruiz venegas.

* Q.F.B. Tomás López Hernández.

* Angel Carlos Campos. (Charly)

* Q.F.B. José Alfredo Rivera Hernández

* Lic. Ignacio

MIREYA : Gracias por ser una gran amiga, por compartir con nosotras momentos de alegría y tristezas, de triunfos y derrotas.

A nuestros amigos de la **GENERACIÓN IBAVA, DE Q.F.B.** con quienes pasamos momentos inolvidables en especial a: Tere, Neeth, Rosaura, Adriana L.,Martínello, Victor, Gaby R., Claudia V., Elizabeth, Julia, Dulce, Ma. Angélica, Mireya J.,Verónica U., Meche, Francisco R., Alejandro C., Estela, Isela, Rosa, Bety A., Irma, Claudia, Martha,Edith y todos aquellos que de alguna manera compartieron momentos gratos. Mil gracias.

A las Químicas: Alejandra, Margarita y Juanita. Gracias por su apoyo y amistad.



A MIS HERMANOS:

Leonardo y José, No existen palabras con las cuales pueda expresar el sentimiento de gratitud hacia Ustedes. Gracias porque siempre han estado a mi lado compartiendo alegrías, tristezas y enojos.

Les dedico ésta tesis como ejemplo y razón de ser siempre alguien en la vida. Gracias por ser mis hermanos y amigos.

LLETY: Gracias por ser una amiga formidable y la hermana que no tuve. Le doy gracias a Dios por haberme permitido conocerte ya que eres una persona especial, porque juntas compartimos momentos de triunfos y fracasos. Por esa amistad tan grande que siempre me has demostrado. Gracias por estar conmigo y luchar juntas durante estos años. POR SIEMPRE TU AMIGA.

FAM. VARGAS: Gracias por creer en mí, apoyarme y demostrarme toda su confianza en todo momento.

FAM. LÓPEZ: Con quienes he compartido momentos muy especiales: mi sincero cariño y estimación.

FAM. ALVARADO: Gracias por la ayuda incondicional que me han brindado, por alentarme, por aconsejarme para seguir el camino correcto en la vida.

FAM. SANCHEZ: Que depositarán su confianza en mí y me brindarán su apoyo y comprensión. Gracias

ALFONSO BERNÁNDEZ: Hoy que mis sueños se hicieron realidad, gracias por estar conmigo.

AJ Q.F.B. Pablo Magdalena Rosales. Gracias por su comprensión y por permitirme llegar a concluir la realización de éste trabajo.

A la casa Keyerson; gracias por brindarme la oportunidad de iniciar mi desarrollo profesional; especialmente al Ing. Arísteo, Q.F.B. Tomás López, Q.F.B. Francisco Reballo, Q.F.B. Sandra Rivera, Q.F.B. Miguel González Piña Q.F.B. Héctor, Q.F.B. Saúl, Q.F.B. Ricardo, Q.F.B. Horacio, Rosaura y Edith Marino del Departamento de Control de Calidad.

GRIS

A MIS HERMANOS:

Miguel, Laura, Ale, Gaby y mi primo Berna quien ha sido un hermano más. Que éste trabajo sea un testimonio de mi agradecimiento por su apoyo, confianza, sacrificio y paciencia; porque me enseñarán con su ejemplo a ser lo que hoy soy. Gracias , a Ustedes también se debe este triunfo.

BEIS: Gracias por ser ese ser humano tan maravilloso; pero sobre todo, gracias por ser esa GRAN AMIGA que festejó conmigo los momentos alegres, pero también supo llorar los momentos amargos; que me aplaudió mis cualidades y mis aciertos, pero que también me señaló mis errores. Gracias por haber caminado conmigo durante este tiempo y por luchar por éste objetivo común que al fin logramos.

PARA MIS SOBRINOS: Edith Monserrat, Diana, Alexander, Héctor y Nallely. Porque su sonrisa y su modo de ver la vida fueron un gran estímulo en los momentos de desesperación. Que éste trabajo sea un estímulo para que día con día se esfuercen para alcanzar todos sus sueños y metas que se propongan.

LETY LOPEZ: Por sus palabras de apoyo y su ayuda incondicional desde que nos conocemos y por los momentos gratos que hemos compartido.

FAM. RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ: Por el apoyo recibido y por los momentos agradables compartidos.

A MIS TIAS:Agus y Leonor, por su apoyo desde mi infancia, por su confianza y comprensión que me han brindado.

A MIS AMIGAS: Marissa, Vero L, Dolores G, Belem V, Bety V y Lety A. Con las cuales he compartido momentos inolvidables.

A la Q.F.B. Araceli Lozano, Q.F.B. Silvia Ceballos y Q.F.B. Rocio Briseño. Gracias por brindarme sus experiencias profesionales, sus conocimientos y su amistad en el inicio de mi desarrollo profesional ya que invariablemente serán la base de mi futuro profesional.

LETY

INDICE

INTRODUCCION -----	1
ANTECEDENTES -----	4
1.0 REACCIONES ADVERSAS	
1.1 Definición-----	5
1.2 Clasificación-----	5
1.3 Factores predisponentes	
1.3.1 Factores medicamentosos-----	9
1.3.2 Factores del paciente-----	11
1.3.3 Factores correspondientes al médico y enfermera-----	15
1.4 Prevención-----	16
1.5 Frecuencia-----	18
1.6 Valoración de los riesgos y beneficios-----	19
2.0 AMIBIASIS	
2.1 Definición-----	20
2.2 Frecuencia-----	20
2.3 Morfología y fisiología (E. Histolytica)	
2.3.1 Agente etiológico-----	22
2.3.2 Ciclo de vida-----	22
2.3.3 Patología-----	23

3.0 FARMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS

3.1 Tratamiento de la amibiasis-----	25
3.2 Principios generales del tratamiento-----	25
3.3 Objetivo del tratamiento-----	26
3.4 Clasificación de los fármacos empleados en el tratamiento de la amibiasis-----	28

4.0 CARACTERÍSTICAS ACERCA DE LOS AMEBICIDAS EN ESTUDIO (QUINFAMIDA Y SECNIDAZOL).

4.1 Quinfamida-----	30
4.1.1 Propiedades fisicoquímicas-----	31
4.1.2 Forma farmacéutica y nombre comercial-----	31
4.1.3 Indicaciones terapéuticas-----	31
4.1.4 Farmacodinamia y farmacocinética-----	32
4.1.5 Reacciones adversas-----	33
4.1.6 Contraindicaciones-----	33
4.1.7 Interacciones medicamentosas-----	33
4.1.8 Alteración de las pruebas de lab.-----	34
4.1.9 Condiciones de almacenamiento-----	34
4.2 Secnidazol-----	
4.2.1 Propiedades fisicoquímicas-----	35
4.2.2 Forma farmacéutica y nombre comercial-----	36
4.2.3 Indicaciones terapéuticas-----	36
4.2.4 Farmacodinamia y farmacocinética-----	36
4.2.5 Reacciones adversas-----	39
4.2.6 Contraindicaciones-----	39
4.2.7 Interacciones medicamentosas-----	39
4.2.8 Alteración de las pruebas de laboratorio-----	39
4.2.9 Condiciones de almacenamiento-----	39

OBJETIVOS -----	40
HIPOTESIS -----	41
DESARROLLO EXPERIMENTAL	
1.0 Medicamentos-----	42
2.0 Materiales-----	
2.1 Material biologico-----	42
2.2 Material de laboratorio-----	42
2.3 Reactivos-----	43
2.4 Aparatos-----	43
METODOLOGIA -----	44
Toma de muestras-----	45
Resultados y observaciones-----	48
Fotografias de cortes histológicos-----	55
Micrografias-----	66
Análisis estadístico-----	78
Discusion-----	79
Conclusiones-----	83
Anexos-----	85
Referencia bibliográfica-----	101

INTRODUCCIÓN.

Este trabajo se realizó con la finalidad de estudiar posibles reacciones adversas en fármacos amebicidas relativamente nuevos, de los cuales aún no se tiene suficiente información reportada acerca de las posibles reacciones adversas que se pueden presentar, a diferencia de los fármacos amebicidas tradicionalmente utilizados.

El incremento del uso de los medicamentos nos lleva inevitablemente al aumento de número de reacciones adversas. Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos. Si bien algunos de estos efectos adversos se detectan durante los estudios preclínicos, otras formas de toxicidad más grave pero relativamente infrecuente, sólo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un período prolongado de tiempo. La detección precoz y la evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos es cada vez más importante. (4)

La capacidad de proveer los medios para alterar el curso de muchas enfermedades, ha contribuido al gran adelanto en cantidad y calidad de fármacos que se usan en la práctica médica. Este acontecimiento favorable, empero, no ha sido del todo benigno porque los fármacos además de su efecto benéfico también producen otros efectos adversos (45). En la práctica médica se emplea un gran número de medicamentos, sin que muchas veces se considere perfectamente su acción, absorción y excreción, así como su toxicidad; debido a la gran influencia comercial existente en el mercado. (28)

Mediante el presente trabajo se pretende proporcionar una mayor información acerca de los amebicidas en estudio (Quinfamida y Secnidazol) para así poder sugerir una terapia adecuada, tomando en cuenta los factores de beneficio y riesgo del paciente, ya que en México se le adjudica una de cada 10 muertes a la amibiasis. Debido al sesgo de las muestras y las diferentes tecnologías de las que se disponen para realizar el diagnóstico biológico, las comparaciones epidemiológicas se hacen sumamente difíciles. (38)

Se da el nombre de amibiasis a la infección del organismo humano con Entamoeba histolytica y también más comúnmente a las manifestaciones patológicas de tal infección. Es uno de los mayores problemas de la salud en muchos países subdesarrollados. Esta infección afecta primeramente poblaciones que viven en malas condiciones de sanidad y falta de una adecuada educación en higiene. (53)

La seguridad de los medicamentos es un tema de gran importancia para todos. Se espera que los medicamentos actuales sean eficaces, pero ¿ producirán efectos secundarios ? ¿ cómo serán éstos ? ¿ es posible que puedan ser peores que la enfermedad que tratan ? . Estas preguntas son igualmente importantes para el fabricante, que ha invertido muchos años en investigación y desarrollo para producir el fármaco, y para las autoridades sanitarias competentes que, habiendo examinado los volúmenes de información incluidos en la solicitud del registro del producto, han dado su aprobación, al menos por el momento, para que se comercialice el medicamento. Sin embargo, la respuesta a estas cuestiones no es tan fácil como pudiera parecer a simple vista .

En algunos cursos de farmacología se da a entender que cada fármaco presenta una serie de efectos terapéuticos y adversos perfectamente definidos. Si así fuese, bastaría con estudiar los fármacos en unos miles de pacientes para poder detectar todos los problemas potenciales y no sería necesaria la farmacovigilancia postcomercialización. Sin embargo, un enfoque tan simple no tiene en cuenta las variaciones individuales de cada paciente.

La acción de un fármaco es imprevisible debido a las diferentes maneras en que los pacientes asimilan a los fármacos: estas diferencias pueden producirse en la absorción, distribución, metabolismo y excreción por el organismo. Además las enfermedades concomitantes pueden contribuir a la manifestación de ciertas reacciones adversas.

El clínico tiene que ser consciente de que los síntomas y signos nuevos que se observan en los pacientes que reciben un fármaco pueden ser efectos secundarios, y no simplemente enfermedades distintas que a su vez requieren tratamiento. (20)

¿ Cómo se pueden reconocer los efectos secundarios ? . Desgraciadamente, la respuesta no es fácil, ya que muchos de ellos se manifiestan igual que las enfermedades naturales. Por este motivo, es necesario que en nuestro país los profesionales que tienen que ver en el área de la salud tomen nota de todos los efectos adversos que se presenten en pacientes bajo tratamiento con un fármaco nuevo, de manera tal que puedan considerarse y evaluarse posteriormente en cuanto a la relación causal con el fármaco.

Dado que los fármacos a estudiar son empleados en forma reciente en el sector salud de nuestro país, indudablemente los resultados que exhiba el presente estudio serán importantes, independientemente de que estos se resalten en ratas.

La frase reacciones adversas, probablemente se origina desde el desarrollo de productos farmacéuticos puros a principios del siglo XX . Después, las vacunas y antitoxinas de nuevo desarrollo, enfocaron la atención sobre la enfermedad del suero y otras reacciones adversas. En la década de 1950, las discrasias sanguíneas con cloranfenicol y reacciones multisistémicas al uso excesivo del " medicamento milagroso", la cortisona despertó la conciencia profesional de los problemas inherentes al uso de fármacos. Una década después, la tragedia de los defectos de nacimiento con la talidomida, extendieron al público la conciencia de los efectos nocivos de los medicamentos y condujeron a una revisión más estricta de la reglamentación antes de aprobar nuevos medicamentos. Como resultado, la comprensión más profunda de los principios de la acción de los fármacos, han hecho de la consideración cuidadosa de las reacciones adversas, un componente sistemático de la valoración y tratamiento del paciente. (5)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha sugerido como definición de reacción adversa de un medicamento a cualquier respuesta perjudicial que no es buscada y que aparece a las dosis empleadas habitualmente en el hombre para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico. En consecuencia no se consideran como reacciones adversas medicamentosas las intoxicaciones provocadas por la ingestión voluntaria e involuntaria de dosis excesiva.

La seguridad de los medicamentos es un tema de gran importancia para todos, es por ello que ha surgido una nueva filosofía; la Farmacia Clínica u Hospitalaria. La Farmacia Clínica u Hospitalaria es un área de desarrollo profesional relativamente nueva en México, en donde un equipo multidisciplinario formado por el médico, enfermera, nutriólogo o dietista y el Químico Farmacéutico reúnen sus conocimientos y sus actividades profesionales buscando en común, el beneficio integral del paciente, en el cuidado de la salud.

En la Farmacia Clínica u Hospitalaria, el Químico Farmacéutico Biólogo es el profesional de la salud que reúne los elementos necesarios para fungir en el equipo de salud, como el profesional experto en fármacos y medicamentos, sus usos y sus efectos, sin embargo el conocimiento integral de la farmacología comprende una gran variedad de aspectos íntimamente relacionados.

La Farmacia Clínica u Hospitalaria comprende 4 áreas fundamentales que la conforman, a saber:

- 1.- Investigación de las reacciones adversas de los fármacos así como de las interacciones farmacológicas.
- 2.- Estudio de las mezclas intravenosas y nutrición parenteral.
- 3.- Estudios de los aspectos administrativos de la Farmacia Hospitalaria.
- 4.- Farmacoepidemiología y Farmacia comunitaria. (4)

ANTECEDENTES.

El presente proyecto esta sustentado en un trabajo anterior realizado por Q.F.B. Ma. Guadalupe Flores Bonilla (1994), "Estudio de las reacciones adversas provocadas por Secnidazol y Quinifamida en comparación con las reacciones adversas por Emetina en ratas wistar". Este estudio fue realizado por microscopia óptica, reportando daños a nivel digestivo y renal; en el cual se observaron cambios a nivel histológico tanto en sistema digestivo como renal. Debido a que dichos fármacos son de uso terapéutico para el tratamiento de ambiasis pero hasta ahora no hay reportes de efectos secundarios provocados por estos fármacos; es de gran importancia su estudio.

Debido a que las enfermedades del aparato digestivo constituyen en muchas partes del mundo, una de las mas frecuentes causas de morbilidad y mortalidad en diversas edades, por consiguiente el uso de los fármacos antiambiasis se hace muy común y frecuente por lo que el estudio de ellos es de suma importancia. (38)

La susceptibilidad al padecimiento es universal y afecta a todos los grupos de edad; sin embargo, se observa mayor daño, en pacientes menores de 5 años y mayores de 65 años de edad, convirtiéndolos en los grupos más vulnerables a la enfermedad.

El daño que causa las enfermedades del aparato digestivo, no solo son de manera individual sino colectivo, lo cual a sido calculado en relación con las cifras de mortalidad conocidas; aunque el daño real, debido a la incapacidad parcial que ocasiona, con la consecuente disminución de la esperanza de vida y la disminución de la eficacia en el trabajo, es casi imposible de precisar. En nuestro medio, las enfermedades más frecuentes del aparato digestivo son de origen infeccioso o parasitario. En América Latina las diarreas constituyen uno de los grandes problemas de salud publica entre 1970 - 1979, la enfermedad diarreica aguda se encontraba entre las 5 principales causas de mortalidad de niños menores de 5 años en 15 de 18 países. (56)

La Entamoeba histolitica, un protozoo intestinal infecta al 10% de la población mundial, incluyendo el 2.3 % de la población de E.E. U.U. Las cepas invasivas producen la amebiasis, caracterizada por ulcers intestinales y abscesos hepáticos. Es más frecuente en zonas con menor control sanitario del mundo, pero se presenta tambien en E. E. U.U., en particular instituciones para retrasados mentales , entre los trabajadores migrantes y varones homosexuales. (12)

1.0 REACCIONES ADVERSAS.

1.1. DEFINICIÓN DE ACUERDO A LA O.M.S.

La O.M.S. , ha sugerido como definición de reacción adversa de un medicamento (RAM) a "cualquier respuesta perjudicial que no es buscada y que aparece a las dosis empleadas habitualmente en el hombre para el tratamiento profilaxis o diagnóstico. "En consecuencia no se consideran como reacciones adversas de un medicamento, las intoxicaciones provocadas por la ingestión voluntaria o involuntaria de dosis excesivas de un medicamento. (1)

1.2. CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA O.M.S.

Las reacciones adversas a los medicamentos pueden estar relacionados con las dosis, siendo estas de tipo A y tipo B.

I. REACCIONES DOSIS - DEPENDIENTES (TIPO I ó TIPO A).

Este es el tipo de reacciones más común (el 95% de los casos aproximadamente). En estos casos la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas son directamente proporcionales a la dosis administrada y por lo tanto se pueden prevenir y/o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente.

II. REACCIONES DOSIS-INDEPENDIENTE (TIPO II ó TIPO B).

No está relacionada con la dosis administrada y son menos comunes (menos de 5% de los casos). Una manera de prevenir su aparición es evitar el uso del medicamento en el paciente que presenta la reacción , para ello se requiere conocer, la historia de exposiciones previas al mismo medicamento, ya que estas reacciones se deben a un incremento en la susceptibilidad del paciente: La reacción adversa se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente a los medicamentos, y puede ser causado por una variante farmacogenética o una alergia adquirida.

CLASIFICACIÓN SUGERIDA POR PLUTARCO NARANJO.

Considerando su naturaleza y su mecanismo de producción podrían dichas reacciones agruparse en las siguientes categorías.

1. REACCIONES DE TIPO TÓXICO.

- A. Reacciones por intoxicación**
- B. Reacciones idiosincráticas**

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

2. EFECTOS COLATERALES O SECUNDARIOS

- A. Un mismo efecto producido por distintos fármacos**
- B. Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico**

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

3. REACCIONES POR DISTORSIÓN DEL METABOLISMO NORMAL.

- A. Por alteraciones enzimáticas**
- B. Por deficiencias inducidas**

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

4. REACCIONES POR ACOSTUMBRAMIENTO.

- A. Hábito (dependencia psíquica)**
- B. Adicción (dependencia física)**

Este grupo depende del acostumbramiento y el desarrollo de dependencia, sea de carácter psíquico o de carácter físico. (39)

5. REACCIONES POR SENSIBILIZACIÓN.

- A. Reacciones alérgicas:
 - reacciones de tipo inmediato.
 - reacciones de tipo tardío.
- B. Reacciones anafilácticas.
- C. Trastornos alérgicos por liberación de histamina.

Este quinto grupo está constituido por los trastornos dependientes de variaciones cualitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. En esencia, es el tipo de reacción inesperada. Está condicionada a la sensibilización previa la reacción violenta y a veces fatal, que desconcierta al médico como en el caso de una inyección de penicilina que ocasiona choque y muerte. Es cierto, desde luego, que una vez que se produjo la primera reacción alérgica, la subsiguientes son previsibles y deben evitarse.

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

6. REACCIONES FOTOINDUCIDAS.

- A. Fenómenos fototóxicos
- B. Fotosensibilización

En este grupo, por sus características singulares se ha colocado en grupo aparte a las reacciones fotoinducidas, tienen en común el que la luz, directa o indirectamente condiciona la producción de la reacción indeseable. Por su naturaleza, en cambio, unas son alérgicas y otras de tipo tóxico.

7. REACCIONES TERATOGENAS Y EMBRIOTOXICAS.

- A. Efectos teratogénos
- B. Toxicidad embriotrópica
- C. Toxicidad neonatal
- D. Toxicidad selectiva en el recién nacido . (39)

Finalmente, este grupo incluye fármacos que al administrarse a la madre embarazada o al recién nacido, pueden provocar una variedad de reacciones indeseables, y en extremo, como las alteraciones teratogénas.

1.3. FACTORES PREDISPONENTES.

1.3.1. FACTORES MEDICAMENTOSOS.

- a) Características químicas
- b) Vía de administración
- c) Número de fármacos administrados
- d) Dosis y duración del tratamiento
- e) Adición de efectos farmacológicos
- f) Combinación con coadyuvantes
- g) Costo del producto.

1.3.2. FACTORES DEL PACIENTE.

- a) Edad (niños y ancianos)
- b) Peso y composición corporal
- c) Sexo
- d) Grupo sanguíneo
- e) Grupo étnico y Herencia
- f) Temperamento
- g) Color de la piel
- h) Medio ambiente y dieta
- i) Diatésis (alérgica)
- j) Enfermedad concomitante
- k) Embarazo
- l) Lactancia
- m) Errores por parte del paciente
- n) Variaciones fisiológicas
- ñ) Estado de la microflora del huésped.

1.3.3. FACTORES CORRESPONDIENTES AL MEDICO Y A LA ENFERMERA.

- a) Factores del médico
- b) Factores de la enfermera.

1.3.1. FACTORES MEDICAMENTOSOS.

A) CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS.

- **GRADO DE POLARIDAD.**

Los productos muy polares (hidrosolubles) como los diuréticos tiazídicos, se absorben lentamente en el aparato gastrointestinal y se excretan sin cambios por lo que tienen propensión a acumularse en sujetos con insuficiencia renal. Por lo contrario, fármacos no polares (liposolubles) como las fenotiazidas y los barbitúricos se absorben rápidamente en el aparato gastrointestinal, se eliminan poco por los riñones y, tienden a ligarse fuertemente a proteínas y dependen para su metabolismo, de los sistemas de enzimas hepáticas; a menudo originan inducción enzimática.

- **PROPIEDADES ÁCIDAS Y BÁSICAS.**

Los ácidos débiles como las sulfonamidas, el ácido acetil salicílico y el fenobarbital se excretan de modo insuficiente en la orina ácida. Por el contrario, las bases débiles como anfetaminas y antihistamínicos entre otros, se excretan en orina ácida, pero inadecuadamente en la orina alcalina. Por lo anterior el control del pH de la orina y evaluación permitirá al médico usar con mayor inocuidad fármacos en lo que respecta al control de su excreción.

- **ABSORCIÓN DE LUZ ULTRAVIOLETA.**

Casi todos los medicamentos que pueden originar fotoalergia absorben luz ultra violeta, lo cual sugiere que comparten algunas características químicas comunes.

- **SEMEJANZAS QUÍMICAS.**

Algunos grupos químicos en forma predecible dan origen a reacciones adversas, aunque estas pueden surgir con productos que tengan acciones farmacológicas totalmente diferentes.

- **DEGRADACIÓN DEL MEDICAMENTO.**

Cuando un fármaco se degrada, su consumo puede originar problemas graves; entre ellos el de provocar toxicidad.

- **INEQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.**

Los mismos fármacos de diferentes fabricantes, a pesar de contener cantidades iguales de los ingredientes químicos activos, pueden mostrar diferencias impresionantes en su efecto terapéutico, por los cambios en su biodisponibilidad. El grado de biodisponibilidad es importante en casi todos los agentes terapéuticos, pero adquiere importancia mayor en sujetos estabilizados que reciben durante largo tiempo antiepilépticos, antibióticos, anticoagulantes, digitálicos o agentes endocrinos. (2)

B) VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

En términos generales, las reacciones adversas graves son más frecuentes después de administrar productos por la vía parenteral, en particular por la vía intravenosa, en comparación con la aplicación local o la ingestación. (2)

C) NUMERO DE FÁRMACOS ADMINISTRADOS.

La frecuencia de reacciones adversas es proporcional al número de fármacos consumidos. Como los pacientes con enfermedades crónicas de edad avanzada con numerosos deterioros, comúnmente necesitan múltiples fármacos, y tienen mayor riesgo para reacciones adversas. (5) El número de reacciones adversas aumenta en forma exponencial con el número de medicamentos administrados. (2) Los individuos que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad efectos adversos. (4)

D) DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

Cuanto más dure un tratamiento y más elevadas sean las dosis, habrá mayor posibilidad de que surjan reacciones adversas a los fármacos. Casi todas las reacciones a los fármacos dependen de las dosis, pero es probable que cada producto tenga más de un efecto y reacciones diferentes al cambiar las dosis.

E) INTERACCION DE EFECTOS FARMACOLOGICOS.

Si los efectos farmacológicos de dos productos son aditivos, pueden surgir reacciones adversas.

F) COMBINACIÓN DE FÁRMACOS CON COADYUVANTES.

Los coadyuvantes combinados con fármacos para administración parenteral en ocasiones incrementan la posibilidad de sensibilización.

G) COSTO DE UN PRODUCTO.

El elevado costo de algunos fármacos puede incrementar el número de casos en que el paciente no cumpla con las órdenes del médico. (2).

1.3.2. FACTORES PREDISPONENTES POR PARTE DEL PACIENTE.

Una problemática de particular interés es la identificación de los factores asociados ó que predisponen a las reacciones adversas, entre estos factores podemos mencionar:

A) EDAD.

Los recién nacidos tienen sistemas deficientes para el metabolismo y excreción de los fármacos con mecanismos homeostáticos potencialmente inestables. (5) En comparación con los adultos, los niños tienen un tránsito intestinal más rápido, mayor contenido de agua en el cuerpo, una superficie corporal relativamente mayor, diferencias en la distribución tisular de los medicamentos, filtración glomerular y flujo plasmático renal relativamente menores; proteínas plasmáticas que no ligan fármacos en forma apropiada, y problemas con la ingestión de los productos. Todos los factores señalados influyen en la aparición de reacciones adversas. (2) Los pacientes de edad avanzada, tienen disminuida la capacidad para metabolizar y excretar fármacos , lo que los hace vulnerables a la acumulación tóxica de los fármacos. (5) En personas de 60 a 70 años se duplica el riesgo de que surja una reacción adversa, en comparación con adulto joven. Esto es producto de menor funcionamiento de los órganos de absorción, metabolismo y excreción por el envejecimiento o padecimientos coexistentes. (2)

Los individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir efectos adversos. El fenómeno puede ser debido a cambios en la distribución y eliminación de algunos fármacos o a variaciones en la sensibilidad de los receptores. (4)

B) PESO Y COMPOSICION CORPORALES.

El peso, la composición de la grasa y el grado de adecuación corporal influyen en la aparición de reacciones adversas. Por ejemplo el pentobarbital, un fármaco no polar, se acumula rápidamente en el tejido adiposo, del cual se libera poco a poco para actuar en el sistema nervioso central. (2)

C) SEXO

El sexo de una persona puede constituir un factor importante en el planeamiento del tratamiento y en forma directa, en la aparición de reacciones adversas a medicamentos (2). La variación de la grasa del cuerpo y las influencias hormonales pueden afectar el tratamiento farmacológico. Sin embargo, las diferencias determinadas por el sexo sobre el efecto de las fármacos, en general parecen tener importancia mínima, exceptuando a las embarazadas. (5)

Se han comprobado que la mujer tiene mayor probabilidad de experimentar reacciones de tipo gastrointestinal inducidas por fármacos. (4)

D) GRUPO SANGUÍNEO.

Desde hace años se han identificado relaciones entre el grupo sanguíneo, el estado secretor y diversos padecimientos, pero no se han podido explicar. Por ejemplo las mujeres que

tienen grupo sanguíneo A muestran una propensión tres veces mayor a sufrir tromboembolia cuando consumen esteroides anticonceptivos, que las mujeres con grupo sanguíneo O. (2)

E) GRUPO ÉTNICO Y HERENCIA .

Ciertas características genéticas pueden alterar las vías bioquímicas que regulan el metabolismo de los fármacos y aumentan el riesgo de reacciones adversas. Por ejemplo, en ciertos grupos étnicos, como los estadounidenses negros, judíos mediterráneos y chinos, una frecuencia elevada de deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa 6-fosfato (D 66F), aumenta el riesgo de que ciertas fármacos oxidativos, como la cloroquina y la sulfacetamida, desnaturalicen la hemoglobina del paciente y causen hemólisis. (5)

F) TEMPERAMENTO.

Se ha dicho que las personas emotivas, sensibles, frágiles, asténicas, obsesivas (perfeccionistas) e hipocondríacas, sufren más reacciones adversas y reaccionan con mayor facilidad a los placebos , que las personas estables y estoicas.

G) COLOR DE LA PIEL.

La presencia de melanina en la piel protege contra lesiones por agentes externos, como en el caso de la energía radiante. Por esta causa es muy rara la fotodermatitis.

H) MEDIO AMBIENTE Y DIETA.

El frío o el calor extremo se acompañan de hipovolemia o hipervolemia, respectivamente, con la aparición concomitante de cambios en el pH y electrolitos de los líquidos tisulares. La hipoxia, por vivir a gran altura es un estímulo para la inducción enzimática. (2)

I) DIATÉSIS ALÉRGICA.

Los sujetos con la llamada "predisposición" o "diatésis alérgica", esto es eccema, fiebre de heno, asma, urticaria, angiodema y otras manifestaciones tienen mayor predisposición a sufrir alergia a los medicamentos, que personas no hipersensibles. Los individuos con enfermedad ulcerosa gastrointestinal también muestra mayor probabilidad de sufrir alergias a medicamentos y productos ingeribles, en comparación con otros individuos. (2)

También los pacientes con antecedentes de sensibilidad a medicaciones y aquéllos con sensibilidades ambientales, como la fiebre del heno, tienen una tendencia aumentada para desarrollar reacciones adversas a fármacos (5). Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas.

J) ENFERMEDAD CONCOMITANTE.

Las enfermedades pueden predisponer a reacciones adversas, en 5 formas principales:

*** ENFERMEDADES QUE OBLIGAN A LA ADMINISTRACIÓN DE MÚLTIPLES FÁRMACOS.**

En algunos padecimientos como infecciones, hipertensión o insuficiencia congestiva cardíaca, se necesitan varios medicamentos, situación que predispone a la aparición de reacciones adversas.

*** ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LOS ÓRGANOS DE ABSORCIÓN, METABOLISMO O EXCRECIÓN.**

Los padecimientos del aparato gastrointestinal como diarrea, absorción, lesiones ulcerosas, estados de absorción deficiente, anemia perniciosa y otras más, a menudo se acompañan de disminución en la absorción de fármacos, lo cual origina reacciones adversas.

*** AGRAVIAMIENTO DE UNA ENFERMEDAD MANIFIESTA O LATENTE.**

Los fármacos pueden agravar enfermedades manifiestas o desencadenar padecimientos latentes. Mencionaremos algunos ejemplos. Los agentes terapéuticos pueden producir hiperglucemia, sea en forma directa (etionamida, pirazinamida, diuréticos tiazídicos y otras más), o indirecta (como el metotrexato), lo que desencadena la gota. (2)

*** REACCIONES ADVERSAS EN SEVERAS INFECCIONES.**

Hay mayor posibilidad de que surjan reacciones adversas medicamentosas en personas con infecciones. En situaciones experimentales la toxicidad de algunos fármacos en el sistema nervioso central se agrava en presencia de fiebre.

Los individuos que presentan alteraciones de las funciones renal o hepática o ambas, tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se eliminan por estas vías. (4)

K) EMBARAZO..

Durante el embarazo hay alteración importante en muchas funciones corporales. Se ha sugerido, por ejemplo, que la mayor demanda de proteínas con fines anabólicos hace que el hígado se vuelva más susceptible a fármacos como la tetraciclina, que disminuye dicha función. En el embarazo se puede identificar el metabolismo de algunos productos como la succinilcolina y también disminuyen los procesos de transporte que eliminan fármacos. Los cambios en la hemodinámica y la función renal también alteran la depuración y respuesta a los fármacos. El feto posiblemente sufre reacciones adversas.

M) ERRORES DEL PACIENTE.

Los errores por parte del paciente, que pueden dar origen a reacciones adversas, incluyen: no ingerir el medicamento tal como se ordenó; automedicación o ambas situaciones.

N) VARIACIONES FISIOLÓGICAS.

Durante el día, el organismo pasa por muchos cambios fisiológicos, y todos ellos se modifican si el paciente está en reposo completo en cama. Además, el reposo duradero se acompaña de disminución del volumen plasmático y de una menor función cardiovascular. En la actualidad se han podido identificar apenas las acciones modificadoras del calor, ejercicio y la privación de líquidos, en el metabolismo de fármacos, y los efectos circadianos, en lo que respecta a la absorción, metabolismo y excreción de los mismos. Hay fluctuaciones en el pH de la orina, particularmente en relación con los alimentos, y esto puede alterar los efectos de los medicamentos. (2)

Ñ) ESTADO DE LA MICROFLORA DEL PACIENTE.

El organismo humano está colonizado por 60 o más microorganismos diferentes, que residen en particular en el aparato gastrointestinal. Apenas se ha comenzado a apreciar que esta microflora es importante en el metabolismo de los fármacos.

1.3.3. FACTORES CORRESPONDIENTES AL MEDICO Y ENFERMERA.

A) FACTORES CORRESPONDIENTES AL MEDICO.

Los médicos pueden estar tentados a utilizar fármacos de los cuales queda esperar poco o nulo beneficio clínico y en caso de ellos sería el empleo profiláctico (no justificado) de los antibióticos.

B) FACTORES CORRESPONDIENTES A LA ENFERMERA.

Un estudio hecho en nueve enfermeras de un hospital universitario indicó que, de cada seis dosis de productos ordenadas, se produjo un error. Desde el punto de vista estadístico 40% de ellos fueron omisiones de una dosis equivocada, dosis adicionales o bien dosis excesivas o deficientes. En todo acto humano es inevitable cierto margen de error, pero los estudios han indicado que en algunos hospitales en que la calidad de la farmacoterapia debe alcanzar el máximo nivel 20 a 30 % de todas las dosis de medicamentos fueron incorrectas o dañinas. (2)

1.4. PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas a los fármacos constituyen un grave problema como ha sido reconocido mundialmente y la Organización Mundial de la Salud ha recomendado la creación de Sistemas Nacionales e Internacionales para la identificación de las reacciones adversas, de manera que puedan ser prevenidas. (36)

La farmacovigilancia es la recolección, registro y evaluación sistemáticos de la información concerniente a las reacciones adversas a los medicamentos. Esta información se recolecta con el objeto de permitir la detección precoz de reacciones adversas graves, el estudio de la posible asociación causal entre el medicamento y la reacción adversa, el estudio de la frecuencia relativa de las reacciones adversas, y la identificación de los factores que predisponen a su desarrollo. (4)

Los procedimientos principales de la farmacovigilancia son:

- a) Notificación individual de los médicos a los centros de vigilancia farmacológica, ya sea informes individuales aislados o bien informes individuales organizados provenientes de médicos de un servicio de un hospital o grupos de hospitales.
- b) Vigilancia completa: un grupo de médicos de dichos centros de vigilancia reúne los datos y determina su frecuencia.
- c) Vigilancia de la población: se refiere a los datos anteriores correspondientes a un grupo de la población. (36)

En cuanto a los centros de farmacovigilancia son de 3 clases:

- 1.- Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica
- 2.- Centro de Referencia, que es un hospital que se ocupa de la farmacovigilancia en regiones diferentes o de problemas específicos, en colaboración con el Centro Nacional.
- 3.- Centro Especial: Hospital encargado de la vigilancia farmacológica en un país que carezca de Centro Nacional.

Todos estos centros deben estar dotados de los medios Técnicos y Médicos especializados, - Farmacólogos Clínicos - para detectar las reacciones adversas que se manifiesten en los pacientes. (36)

Es importante que antes de que se realice una prescripción se haga un estudio clínico del paciente para asegurar una terapia eficaz y segura. Los aspectos que se deben considerar dentro del estudio son:

- a) Identificación del paciente
- b) Historia clínica
- c) Edad
- d) Sexo
- e) Talla
- f) Diagnóstico
- g) Tratamiento
 - Vía de administración
 - Duración del tratamiento
 - Polifarmacia
- h) Enfermedades concomitantes
- i) Medio ambiente
- j) Dieta
- k) Alergias (Historias clínicas.) (36).

1.5. FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

Cerca del 5% de los pacientes que reciben tratamiento médico, sufren reacciones adversas graves. Casi un 20% de estas se deben a fármacos nuevos, probablemente porque se conoce menos sobre su potencial para los reacciones adversas. Muchos pacientes más sufren los llamados efectos secundarios insignificantes, menores. El tratamiento con fármacos causa reacciones que ponen en peligro la vida en menos de 1% en pacientes, aunque contribuyen hasta un 4% de hospitalizaciones y, el costo para tratar estas reacciones farmacológicas es importante. También lo son los costos indirectos relacionados con la pérdida de productividad y tiempo invertido para prevenir reacciones adversas y, si ocurren, para identificarlas, valorarlas e informarlas. Entonces, está claro que el potencial para causar reacciones adversas es un factor principal que influye en la decisión para prescribir tratamiento farmacológico, el beneficio potencial para el paciente debe sobrepasar cualquier riesgo de efectos adversos. (5)

Las reacciones adversas medicamentosas son menos frecuentes en niños que en adultos, si bien algunas de sus manifestaciones (erupciones maculopapulosas) pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con ciertos cuadros clínicos frecuentes en la primera infancia (enfermedades exantemáticas). (42)

En España las reacciones adversas medicamentosas presentan un 0.3- 3 % de los ingresos médicos y pediátricos en un hospital general, pues la mayoría de las diferentes estadísticas aportan cifras muy dispares. Al menos un 5% de pacientes hospitalizados desarrollan algunas reacciones adversas por medicamentos e incluso alguno de ellos fallecen por esta causa. En nuestro país y según datos de una encuesta realizada en 1983 bajo el patrocinio de la sociedad Española de alergología e inmunología clínica de 3000 pacientes entrevistados un 15 % declaraban haber padecido una reacción adversa medicamentosa, que atribuían en un 53% antibióticos y en un 17% antiinflamatorios no esteroideos. Pero no es menos cierto que dichos efectos adversos solo es una pequeña proporción resultaban alérgicos tras un estudio dirigido al paciente. (42)

1.6. VALORACIÓN DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS.

Los siguientes factores influyen en la decisión para prescribir un fármaco que puede producir reacciones adversas graves:

• LA MEDICIÓN DE LA NORMA DE BENEFICIO- RIESGO- EL ÍNDICE TERAPÉUTICO.

Esta es la variación entre las concentraciones plasmáticas eficaces de los fármacos al mínimo y las tóxicas, las cuales determinan el margen de seguridad. Si el índice terapéutico de un fármaco es estrecho, es más difícil conservar las concentraciones dentro del límite de seguridad, por lo tanto, el riesgo de reacciones adversas es más alto.

• LA GRAVEDAD DEL ESTADO DEL PACIENTE .

Un fármaco con potencial para provocar reacciones adversas graves, no se prescribirá para enfermedades menores. Por ejemplo, el cloramfenicol, que puede causar anemia aplásica, no es el tratamiento apropiado para una infección respiratoria ordinaria sin complicaciones. Sin embargo, este medicamento puede ofrecer la mejor posibilidad de recuperación y por lo tanto ser el de elección para la meningitis que pone en peligro la vida.

• LA INTENSIDAD DE LA REACCIÓN ADVERSA.

Por ejemplo, la sequedad de la boca con los anticolinérgicos es molesta, aunque aceptable, si se considera a la luz de los beneficios de estos fármacos para el paciente con bradiarritmias.

• LA CAPACIDAD DEL PACIENTE PARA AJUSTAR A LA REACCIÓN ADVERSA.

Por ejemplo, para evitar la hipotensión ortostática con la primera dosis de prazosina, puede tomar el medicamento en el día para evitar nicturia . (5)

Para cada paciente que debe recibir tratamiento farmacológico, se deben considerar estos factores a la luz de los factores de riesgos individuales del paciente , para ayudar a anticipar reacciones adversas potenciales e identificarlas lo suficientemente temprano para evitar mayores secuelas.(5)

2.0. AMIBIASIS.

2.1. DEFINICIÓN.

Es la infección producida por *E. histolytica*, especie parásita del hombre, que puede vivir como comensal en el intestino grueso, invadir la mucosa intestinal produciendo ulceraciones y tener localizaciones extraintestinales. (8)

2.2. FRECUENCIA.

La frecuencia de la amibiasis varía según los países o regiones, y núcleos de población estudiados. El padecimiento se encuentra en todos los países del mundo, en un promedio del 10 % de todas las enfermedades, pero con grados de morbilidad diferentes, en los cuales influyen falta de cultura médica, aspectos socioeconómicos, promiscuidad, malas condiciones sanitarias, focalismo al aire libre; todos estos son factores que se reúnen con mayor frecuencia en países tropicales, dependientes y en todos aquellos donde se observa el fenómeno que ha dado en llamarse patología de la pobreza. (54)

En México, la mayoría de las diarreas son de etiología infecciosa (41); se transmite por diversos mecanismos, los más importantes son contacto directo de las manos contaminadas con la boca y la ingesta de agua o alimentos contaminados (51); la principal fuente de contaminación es de origen fecal.

En el gráfico siguiente se muestran los casos acumulados por entidad federativa de amibiasis intestinal en México desde Enero hasta la semana 18 de Mayo de 1996.(18) (Fig. 2)

2.3. MORFOLOGÍA Y FISIOLOGÍA (Entamoeba histolytica).

2.3.1 AGENTE ETIOLÓGICO.

Existen 6 especies de amibas que tienen por hábitat el colon, pero solo *E. histolytica* es patógeno. Este agente etiológico tiene 2 formas en su ciclo, las cuales son trofozoito y quiste. El trofozoito es la forma activa, móvil migratoria del parásito, y es la que invade los tejidos, mientras que los quistes son su forma de resistencia; la fuente más importante de diseminación es la materia fecal humana proveniente del hombre infectado. (54)

Entamoeba histolytica posee las características nucleares del género *Entamoeba*, que son cariosaoma compacto, pequeña cromatina distribuida por la parte interna por tener el cariosaoma en el centro del núcleo y la cromatina en gránulos de tamaño uniforme y regularmente dispuestos.

El trofozoito o forma vegetativa mide de 20 a 40 micras de diámetro; cuando está móvil, emite unseudópodo amplio, hialino y transparente que se proyecta con un saco herniario hacia el exterior de la célula, muy fácilmente distinguible del resto del protoplasma que es granuloso; este pseudópodo es unidireccional, se forma apartir del ectoplasma y mediante este, el trofozoito se desplaza ejerciendo atracción sobre el resto de la célula.

El quiste mide de 10 a 18 micras, es redondeado y posee una cubierta gruesa; en su interior se puede observar de uno a cuatro núcleos con las características propias de su especie.

2.3.2. CICLO DE VIDA.

El trofozoito de *E. histolytica* se encuentra en la luz del colon o invadiendo la pared intestinal, donde se reproduce por simple división binaria; en la luz del intestino los trofozoitos eliminan las vacuolas alimenticias y además inclusiones intracitoplasmáticas, se inmovilizan y forman prequistes; estos adquieren una cubierta dando origen a quistes inmaduros con un núcleo, los cuales continúan su desarrollo hasta los típicos quistes tetranucleados (8)

En las materias fecales de humanos se pueden encontrar trofozoitos, prequistes y quistes; sin embargo, los dos primeros mueren por acción de los agentes físicos externos y en caso de ser ingeridos son destruidos por el jugo gástrico; solamente el quiste es infectante por vía oral. En el medio externo los quistes permanecen viables en condiciones apropiadas durante semanas o meses y son diseminados por agua, artrópodos, alimentos y objetos contaminados.

Finalmente los quistes llegan a la boca para iniciar la infección ; una vez ingeridos sufren la acción de los jugos digestivos, los cuales debilitan su pared y en el intestino delgado se rompen y dan origen a trofozoitos metacíclicos, que conservan el mismo número de núcleos de de los quistes.

En posterior evolución el núcleo se divide en dos y resulta un segundo trofozoito metacíclico, con 8 núcleos, ya en la luz del colon cada núcleo se rodea una porción de citoplasma y resultan 8 trofozoitos pequeños que crecen y se multiplican por división binaria.

Los trofozoitos se sitúan en la luz del intestino, sobre la superficie de las glándulas intestinales o invaden la mucosa. El periodo prepatente varía entre 48 horas y 4 meses. (8) Posteriormente se mostrará un esquema de ciclo de vida de Entamoeba histolytica (fig. 3)

2.3.3. PATOLOGÍA.

Los trofozoitos de E. histolytica invaden la mucosa del colon a través de las glándulas intestinales. La invasión se hace en el epitelio interglandular, el sitio donde se renuevan las células epiteliales con menor resistencia a la penetración. Inicialmente la ulceración es superficial y la necrosis e infiltración celular son mínimas. Las amibas se multiplican activamente, atraviesan mucosa muscular y llegan hasta la submucosa, donde encuentran mejor ambiente para reproducirse y formar verdaderas colonias. Progresivamente se van destruyendo los tejidos en forma horizontal y se producen ulceraciones. Estas lesiones son amplias en el orificio pequeño de entrada y constituyen las clásicas úlceras en "botón de camisa". Generalmente las amibas se detienen en el músculo, pero en ocasiones pueden penetrarlo, extenderse hasta la serosa y aún perforarla.

La lesión inicial es microscópica, cuando crece llega a ser visible como un pequeño nódulo de pocos milímetros, con material necrótico y abundantes trofozoitos en el interior; las lesiones inicialmente microscópicas crecen y confluyen por la base, se unen y dan lugar a ulceraciones que llegan a medir varios centímetros. Al agruparse la invasión, las úlceras crecen tanto en dirección horizontal como profundidad, produciendo necrosis de grandes áreas de mucosa, frecuentemente asociada a hemorragia, lo que constituye la forma ulcerativa generalizada o gangrenosa, de muy mal pronóstico. (8)

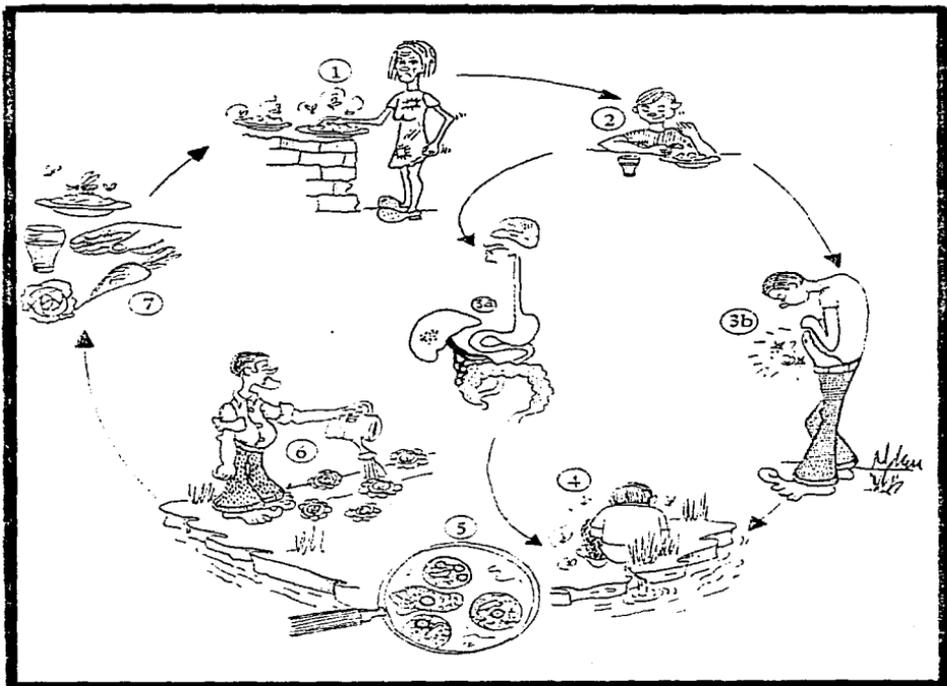


Figura 3. *E. histolytica*, ciclo de vida: 1.- Los portadores de quistes son la fuente de infección. 2.- Los quistes entran por vía oral. 3.- La amibiasis puede ser intestinal o extraintestinal. 4.- El paciente con amibiasis intestinal elimina los parásitos con las materias fecales. 5.- Los trofozoitos son destruidos en el medio ambiente, mientras que los quistes son más resistentes. 6.- Los quistes contaminan agua, hortalizas, manos, moscas, etc. (8)

3.0 FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS.

3.1. TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS.

El tratamiento de la amibiasis no es sencillo, prueba de ello es la gran cantidad de fármacos antiamebianos existentes y la diversidad de criterios en cuanto al tratamiento quirúrgico. Los frecuentes fracasos terapéuticos se producen a distintos niveles : a veces las amibas intestinales no pueden erradicarse de un colon afectado dando lugar a los "portadores sanos", que son asintomáticos, pero que constituyen un problema epidemiológico, o bien, se presentan complicaciones extraintestinales con su elevada mortalidad, como a pesar de que se hayan utilizado fármacos idóneos y la intervención quirúrgica, cuando necesaria, haya sido oportuno. Como la amibiasis se muestra de distintas maneras, los ataques terapéuticos deben hacerse a distintos niveles aunque el fin principal sea el de erradicar a la amiba.

El primer nivel va dirigido en contra de la amiba intestinal, ya sea que se encuentre en la luz o invadiendo a los tejidos, otro nivel es la terapéutica de las formas extraintestinales, y en especial del absceso hepático; por último, debido al carácter contagioso de la enfermedad, y a su diseminación por fallas en los recursos sanitarios, es importante tratar a los núcleos de la población en los que estudios epidemiológicos indiquen un índice alto de infestación la que da lugar a reinfecciones y aun a superinfecciones que indudablemente conducen a las formas graves y mortales de la enfermedad, haciendo de la amibiasis un problema fundamental e inaplazable de salud pública.

3.2. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO.

- a) Para hacer un tratamiento adecuado, el diagnóstico debe ser preciso y debe considerarse las formas combinadas y las complicaciones.
- b) Debe tenerse en consideración la infección bacteriana secundaria.
- c) En casos de lesiones extraintestinales también debe dirigirse el tratamiento hacia la fase intestinal.
- d) Los tratamientos repetidos ofrecen mayor seguridad y cubren nuevas infecciones.
- e) Se ha mencionado, (aunque no demostrado) que se producen estados de resistencia de parte de la amiba, por lo que es necesario hacer cambios de fármacos.

f) Tomar en cuenta el concepto médico social y hacer estudios de los núcleos familiares y ambientales, así como profilaxis en aquellos medios ambientales donde la frecuencia de la parasitosis sea elevada.

Una vez que se han considerado los renglones anteriores, en cualquier enfermo con amebiasis deben observarse las siguientes reglas terapéuticas generales:

- a) Para los casos agudos, reposo en cama y/o hospitalización.
- b) Medidas dietéticas y de restitución con estimación calórica y electrolítica especialmente en casos de diarrea y toxoinfección.
- c) Corrección de la anemia.
- d) Vigilancia de los fenómenos tóxicos y/o de intolerancia a los fármacos empleados.
- e) Puesto que distintos fármacos tienen un efecto acumulativo en los tejidos, o bien porque las dosis tóxicas están muy cercanas que la dosis terapéutica, la estimación de la dosificación individual por administrarse debe ser estricta, de acuerdo con la dosis corporal fijando dosis fraccionada por día.
- f) Durante el tratamiento con emetina se requiere el electrocardiográfico.
- g) Desde un principio, establecer medidas de profilaxis. (6)

3.3. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO.

Al igual que en otras especialidades, en gastroenterología se puede aplicar la medicina preventiva en diversos niveles:

En el de prevención primaria, especialmente en el área de promoción de la salud y ocasionalmente en prevención específica ; en el de prevención secundaria , de modo particular mediante el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado, y en el de prevención terciaria relacionada con la limitación de la invalidez y con la rehabilitación. (38)

El proceso de desarrollo de los fármacos antiparasitarios y su utilización han sido modelados en gran medida por la cantidad y la variedad de estos en enfermedades en las zonas económicas y socialmente deprimidas del mundo. Las medidas de salud pública basadas en la comunidad dirigidas a interrumpir la transmisión del patógeno como el aprisionamiento de agua limpia potable y las ayudas sanitarias, todavía están a menudo lejos del alcance de presupuestos estrechos, y la mayor carga en mitigar el impacto de las enfermedades parasitarias en las zonas endémicas recae a menudo en auxiliares médicos o en trabajadores sanitarios de los pueblos que operando en condiciones remotas y relativamente primitivas, deben examinar, diagnosticar y tratar

a pacientes con los cuales tienen sólo un contacto fugaz dadas estas limitaciones y la gran cantidad de personas afectadas, el tratamiento óptimo requiere el uso de fármacos que sean útiles en una sola dosis, fácilmente administrables, lo bastante seguros para poder ser dispensados con una supervisión médica, y lo suficientemente baratos para poder emplearlos de forma extensa. Existen pocos agentes con estas características. Las compañías farmacéuticas, a la vista de los enormes costos de investigación y comercialización, han sido refractarias a dispensar recursos que probablemente nunca recuperan. Hasta que la comunidad internacional proporcione los recursos necesarios para el desarrollo de agentes más apropiados, no se llegará al fondo del potencial completo de agentes antiparasitarios. (12)

Se debe hacer énfasis en que el tratamiento de los padecimientos del aparato digestivo debe estar racionalmente fundamentado, administrarse en la dosis y durante el tiempo preciso y con estudios de control adecuados para comprobar los resultados de que él se esperan. (38)

El control de las enfermedades diseminadas por vía fecal-oral depende de las mejoras sanitarias y de higiene personal que acompañan a un desarrollo económico general. Por el contrario, los esfuerzos para prevenir la difusión de los parásitos con más de un huésped se dirigen generalmente al tratamiento simultáneo del hombre infectado y el control o en eliminación del huésped no humano.

Para que sean eficaces, estas medidas deben aplicarse de una manera lógica y coordinada en amplias zonas del mundo. Los problemas administrativos, juegos políticos, desarrollo de resistencia en parásitos y huéspedes intermediarios, dificultades técnicas y carencias presupuestarias, limitan individual y colectivamente el éxito de tales esfuerzos.(12)

3.4. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS.

	GRUPO	FÁRMACOS	NOMBRE COMERCIAL
a) Acción sistémica	Emetina	* Clorhidrato de emetina	
		* Diclorhidrato de emetina	
		* Dehidroemetina	
	4 - Aminoquinolina	* Cloroquina, fosfato y sulfato	* Nivaquine
b) Acción sistémica e intestinal.	Nitroimidazoles	* Metronidazol{-Flagyl, Metizol, Apo-Metronidazole, Metic21, Metrogil, Novonidazol, PMS.	
		* Omidazol{-Tiberal	

Hidroxiquinolinas

* Fumagilina

* Clefamida {- Mebinol

* Furoato de diloxanida

Halogenadas

* Bialilamicol {- Camoformo

* Yodoquinol o Diyodohidroxiquinolina { -Drioquilen, Diodoquin,
Moebiquin, Yodonix

* Yodoclorohidroxiquina {- Vioforo

* Clioquinol

c) Acción Intestinal

Dicloracetamidas * Teclozán {- Fatmonox

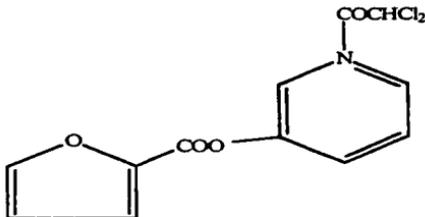
Derivado del arsénico orgánico * Carbarsona {- Carbarsona Pulvules.

4.0 CARACTERÍSTICAS ACERCA DE LOS AMEBICIDAS EN ESTUDIO (QUINFAMIDA Y SECNIDAZOL).

4.1. QUINFAMIDA.

4.1.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

ESTRUCTURA QUÍMICA.



NOMBRE QUÍMICO: QUINFAMIDA.

El dicloroacetilquinolinol (quinfamida), químicamente se llama 1-(dicloroacetil) -1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinil-2-furancarboxilato. (40)

FORMULA MOLECULAR: C(16)H(13)Cl(2)NO(4)

PESO MOLECULAR : 354.2 (27,47)

La sal conocida como QUINFAMIDA es un derivado halogenado quinolinico (dicloroacetilquinolinol), sintetizado y probado en el Instituto Winthrop de Investigación. (11,21,26, 30).

4.1.2. FORMA FARMACÉUTICA, FORMULACION Y NOMBRE COMERCIAL.

FORMA FARMACÉUTICA:

- **SUSPENSIÓN:** en frasco con 30 ml. cada cucharadita de 5 ml. equivale a 50 mg. de quinfamida.
- **TABLETAS:** frasco con 3 tabletas de 100 mg.
- **TABLETAS MASTICABLES (pediátrico) :** frasco con 4 tabletas de 50 mg.

NOMBRE COMERCIAL:

- **AMEFIN** (Tabletas y Suspensión).
- **AMENOX** (Tabletas Masticables y Tabletas). (15,48).

4.1.3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

La Quinfamida es un amebicida intestinal, el cual está indicado para el tratamiento de la amebiasis intestinal en sus dos formas: Amebiasis aguda activa y amebiasis crónica (estado de portador asintomático). Tratamiento de un solo día de la amebiasis intestinal. (27, 47, 15)

EDAD (años)	SUSPENSIÓN (50 mg / 5 ml.)	TABLETAS (100 mg.)
3 - 6	1 cucharadita - cada 12 h. (100 mg).	_____
7 - 9	2 cucharaditas - cada 8 h. (200 mg).	_____
mayores de 9	2 cucharaditas - cada 8 h. (300 mg).	1 tabletas cada 8 h. (300 mg).

TABLETAS MASTICABLES.

EDAD (años)	DOSIFICACIÓN
1 - 6	1 tableta de 50 mg cada 12 h. (100 mg)
7 - 9	2 tabletas de 50mg cada 12h. (200 mg)
mayores de 9 y adultos	1 tableta de 100mg cada 8 h. (300 mg)

4.1.4. FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA.

FARMACODINAMIA.

La Quinfamida es un fármaco amebicida potente que actúa en forma directa sobre los trofozoitos de *E. histolytica* en la luz intestinal (21, 26), con la ventaja de ser eficaz en el tratamiento de amibiasis intestinal con un día de administración. (10)

La Quinfamida actúa solamente sobre la amibiasis del tracto intestinal, ya sea en la luz como en la superficie de la mucosa, pero es ineficaz en el absceso y la hepatitis amibiana.

No se conoce en forma exacta el mecanismo de acción de la Quinfamida; sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado que Quinfamida ejerce su efecto antiambiano inmovilizando a los trofozoitos e incapacitando su propagación. (15)

FARMACOCINÉTICA.

La Quinfamida se administra por vía oral. La absorción oral del producto es muy lenta y probablemente incompleta. (40) Se absorbe escasa e irregularmente en el tracto digestivo.

La cantidad total de fármaco recuperado a las 24 horas en heces, es aproximadamente el 5% de la dosis empleada, el 49% restante se recupera en orina.

La Quinfamida es activa sobre la forma móvil de *Entamoeba histolytica* actuando en la luz del intestino. Su eficacia para eliminar los quistes se basa en su capacidad para destruir los trofozoitos, lo que permite observar una gran eficacia terapéutica en 24 horas. La

Quinfamida actúa dentro de la luz intestinal; 6 horas después de su administración oral a la rata, cerca del 81% de la dosis se recupera del aparato gastrointestinal.

En otro estudio en la rata, 51% de una dosis de Quinfamida se recuperó en las heces 24 horas después de la administración oral del fármaco. Aunque parece ser que una fracción de la dosis de Quinfamida se absorbe, los estudios in vitro en sangre total humana han demostrado que el fármaco se hidroliza en metabolitos menos activos al cabo de dos minutos. (15) Su vida media sobrepasa las once horas. (40)

4.1.5. REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos secundarios relacionados con el uso de Quinfamida consisten principalmente en cefalea, náuseas, dolor abdominal, anorexia, flatulencia, vértigo. La mayoría de las veces estos efectos han sido leves y transitorios. (15)

Las pruebas realizadas acerca de precauciones y relación con efectos de carcinógenesis, mutagénesis y sobre la fertilidad a la fecha han sido negativas.

La Quinfamida está exenta de toxicidad y de efectos colaterales graves. (26,30)

La presencia de reacciones secundarias es de poca importancia y de carácter mínimo y no se puede concluir que se deba a la acción del fármaco, o derivados del mismo proceso amibiano. (40, 30)

4.1.6. CONTRAINDICACIONES.

En hipersensibilidad a la Quinfamida o a los derivados acetil-quinolínol. (15)

También está contraindicado en los siguientes casos:

- a) En mujeres embarazadas (40)
- b) En disentería amibiana severa y amibiasis extraintestinal (40,15)

4.1.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

No existen datos reportados sobre posible interacciones con otros fármacos.

4.1.8. ALTERACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

No existe a la fecha ningún reporte sobre alteraciones en las pruebas de laboratorio. (15)

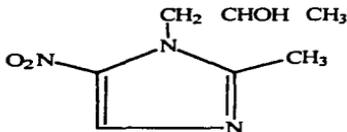
4.1.9. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Se recomienda conservarse en lugar fresco y seco.

4.2. SECNIDAZOL.

4.2.1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

ESTRUCTURA QUÍMICA.



NOMBRE QUÍMICO: SECNIDAZOL

(hidroxí - 2 - propil)- 1-2- nitro - 5- imidazol. (35)

FORMULA MOLECULAR: C(7)H(11)N(3)O(3).

PESO MOLECULAR: 185.2

El Secnidazol es un derivado de la familia de los 5-nitroimidazoles con propiedades similares a las del metronidazol además de tener un tiempo de vida media muy grande en plasma. Esto es empleado en el tratamiento de amibiasis y también en el tratamiento de giardiasis. (55, 49, 14).

El Secnidazol tiene en la posición 1 un grupo hidroxipropilo (-CH₂CHOHCH₃). Parece ser que este grupo, en la posición señalada, es el que determina las propiedades farmacocinéticas de los nitroimidazoles, mientras que su actividad antimicrobiana puede ser atribuida al grupo nitrogenado que habitualmente aparece en las posiciones 2 y 5. (57)

Es un polvo cristalino, blanco amarillento, de olor débil e inodoro, muy higroscópico, tiene la característica de ser muy soluble en metanol y dimetilformamida; fácilmente soluble en etanol y acetona, soluble en agua y cloroformo y poco soluble en benceno y éter. (35)

4.2.2. FORMA FARMACÉUTICA Y NOMBRE COMERCIAL.

FORMA FARMACÉUTICA.

- Caja con 4 comprimidos de 500 mg.
- Solución frasco de polvo para reconstituir, hecha la mezcla cada cucharadita de 5 ml contiene el equivalente a 125 mg. de Secnidazol. (15)

NOMBRE COMERCIAL:

- SECNIDAL (Comprimidos y Solución) . (15)

4.2.3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

El tratamiento es de un solo día indicado en la amibiasis intra y extraintestinal, giardiasis y tricomoniiasis.

La dosis es de 30 mg/kg. de peso / día.

Niños: Se emplea por vía oral, con una dosis de 30 mg./kg. de peso repartido en dos tomas o bien seguir el cuadro posológico siguiente:

EDAD (años)	No. DE CUCHARADAS.
1	1 = 10 ml.
2 - 6	2 = 20 ml.
7 - 10	3 = 30 ml.

Repartidas en dos tomas, mañana y noche.

Adultos: dos comprimidos por la mañana, dos por la noche. (15)

4.2.4. FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA.

FARMACODINAMIA.

El Secnidazol muestra actividad anaeróbica in vitro similar al resto de derivados 5-nitroimidazoles, sin embargo, aparentemente posee una vida media de eliminación mayor in vivo.

Se ha observado, que en experimentos in vitro que estos fármacos producen la degradación del DNA e inhibición de la síntesis de ac. nucleicos, siendo igualmente efectivos contra células que están en fase de división o que no lo estén. (15)

El mecanismo de acción parasitocida de los nitroimidazoles (entre los cuales se encuentra el Secnidazol), no ha sido dilucidado completamente. Se cree que el Secnidazol penetra dentro de los microorganismos mediante un proceso de difusión simple. A nivel intracelular, es reducido, por la ferredoxina de bajo potencial oxidado - reducción lo cual incrementa el gradiente de concentración transmembrana y esto conlleva a su vez a una mayor captación. (57)

La administración de Secnidazol es altamente efectiva en el tratamiento de la amebiasis intestinal aguda y en los portadores de trofozoitos y quistes amebianos. (49, 35).

Con respecto a su acción farmacológica, el Secnidazol y los nitroimidazoles en general, no provocan respuesta orgánica importante evidenciable, aun con tratamientos prolongados en los animales de experimentación. Los nitroimidazoles muestran una actividad antiprotozoaria. (57)

El Secnidazol no ejerce acción significativa sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El Secnidazol, en perros, no ejerce acción neta sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y neurovegetativo. (35)

FARMACOCINÉTICA.

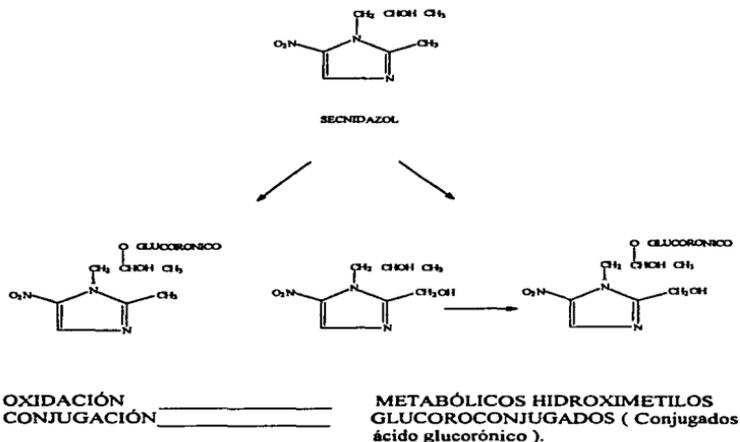
El Secnidazol se absorbe bien cuando se administra por vía oral, lo cual le permite actuar en la luz intestinal, siendo además muy importante su acción tisular frente a amebas, en la pared intestinal y en los demás sitios del organismo en donde se presente amebiasis sistémica. (35)

La rápida absorción del Secnidazol, genera altos niveles plasmáticos junto con la hipervascularización existente en la proximidad de las colitis amebianas y de los abscesos amebianos hepáticos, son factores que constituyen al éxito de la pauta en forma de dosis única diaria, la cual supone ventajas obvias para todo tipo de paciente. (35)

El tiempo medio de distribución es de aproximadamente 10 minutos. El Secnidazol se une a las proteínas plasmáticas en un 15% del total de la concentración plasmática. Su distribución por todo el organismo es rápida y alcanza altas concentraciones en los órganos y tejido blanco (15). Después de la administración, la concentración máxima aparece cerca de la tercera hora. La vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas, lo que permite una terapéutica efectiva mediante una dosis única diaria, así mismo, es un tratamiento seguro y tolerado. (15, 57, 7, 50)

Se metaboliza probablemente a nivel hepático, dando productos de oxidación (15). La biotransformación es relativamente simple y comprende dos procesos: oxidación (productos como los derivados hidroxilos y ácidos) y conjugación. El metabolismo principal esta identificado como un derivado hidroximetilo en la posición dos. Los conjugados son glucuroconjugados (en el conejo). En la rata no se detectan conjugados en la orina. (22)

VIAS METABÓLICAS SUGERIDAS DEL SECNIDAZOL EN EL HOMBRE



La excreción urinaria global del Secnidazol y sus metabolitos se lleva a cabo en 72 horas, después de este tiempo el 10% de la dosis administrada del fármaco se encuentra en el organismo de la rata, del 16 al 22% de la dosis en el hombre, del 30 al 40% en el perro y

casi un 80% en el conejo (35). La excreción urinaria de Secnidazol no modificado supone el 50% de la dosis. (15)

4.2.5. REACCIONES ADVERSAS.

El Secnidazol generalmente es bien tolerado, pero puede producir: náuseas, vómito, ardor epigástrico y mal sabor de boca (15, 35, 56). Puede ser usado sin riesgos mutagénicos o carcinogénicos; aparentemente esta libre de potencial teratogénico. (15)

4.2.6. CONTRAINDICACIONES.

Igualmente que en los otros derivados imidazólicos, esta contraindicado en discrasias sanguíneas, enfermedades del SNC, hipersensibilidad al principio activo. (15). También esta contraindicado en el primer trimestre del embarazo y lactancia; Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. (11)

4.2.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Potencia los efectos de los anticoagulantes; no debe administrarse concomitantemente con disulfiram; cuando se administra fenobarbital y Secnidazol aparentemente disminuye la vida media sérica del Secnidazol; en asociación con litio puede ocasionar toxicidad por litio. La ingestión de bebidas alcohólicas, debe evitarse ya que ocasiona intolerancia, semejante a la producida por el disulfiram. (15)

4.2.8. ALTERACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

Puede interferir con las determinaciones de enzimas hepáticas en sangre, produciendo resultados anormalmente bajos, también puede interferir con el método de hexokinasa para medir concentraciones sanguíneas de glucosa. Se ha reportado que interfiere con los ensayos para concentraciones en sangre de procainamida. (15)

4.2.9. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

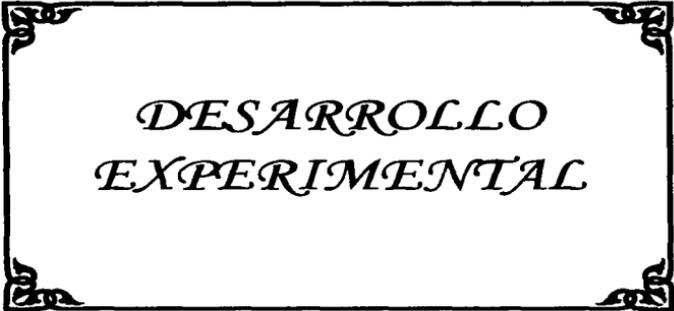
Consérvese en lugar fresco y seco. (15)

OBJETIVOS

- Evaluar las posibles reacciones adversas provocadas por los antiamebianos Quinfamida y Secnidazol, por medio de técnicas convencionales de microscopía óptica y electrónica así mismo realizar un estudio comparativo entre Quinfamida y Secnidazol para sugerir en que casos los daños son más severos.
- Evaluar si, en caso de presentarse daño en el intestino con el fármaco Quinfamida a dosis terapéutica se produce regeneración una vez que se suspende la administración del fármaco por el periodo que establecemos.
- Proporcionar una mayor información acerca de los amebicidas en estudio para así sugerir una terapia adecuada, así como establecer las bases para una aplicación clínica.

HIPÓTESIS

La Quinfamida y Secnidazol son fármacos antiamebianos potentes los cuales clínicamente no presentan efectos adversos, sin embargo por estudios en ratas se han comprobado daños en diferentes órganos de los sistemas tanto digestivo como renal; como consecuencia podemos sugerir que si han sido comprobados cambios histológicos en ambos sistemas, por lo tanto estos serán observados mediante el uso de la microscopía óptica y electrónica.



*DESARROLLO
EXPERIMENTAL*

DESARROLLO EXPERIMENTAL.

1.0 MEDICAMENTOS

Secnidazol. Solución infantil 5 ml. Equivalen a 125 mg de p.a. (Rhone-Poulenc- Rorer)
Quinfamida Tabletas de 300 mg (Serphamida).

2.0 MATERIALES.

2.1 MATERIAL BIOLÓGICO.

Las ratas con las que se realizo el proyecto fueron donadas por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

50 ratas wistar de una misma cepa y de un peso promedio de 200g; sin ningún tratamiento previo a la experimentación.

Machos 38
Hembras 12

2.2 MATERIAL DE LABORATORIO.

- * Balanza analítica
- * Balanza granataria
- * Cajas petri
- * Probeta graduada de 50ml
- * Vaso de p.p de 50ml
- * Matraz volumétrico de 100ml
- * Equipo de venoclisis
- * Frascos viales
- * Cinta adhesiva
- * Algodón
- * Navajas
- * Guantes de hule látex
- * Etiquetas
- * Palillos de madera
- * Jeringas de tuberculina

- * Jeringas de insulina
- * Estuche de disección
- * Portamuestras

2.3. REACTIVOS.

- * Benzal al 70%
- * Glutaraldehído (Fijador)
- * Tetróxido de osmio (postfijador)
- * Hidrato de cloral al 55% (anestésico)
- * Buffer de fosfatos pH 7.2, 0.2 M
- * Agua destilada
- * Pintura de plata

2.4. APARATOS.

- * Microscopio estereoscópico.
- * Microscopio de fluorescencia.
- * PHmetro
- * Secador a punto crítico (Samdri-780A) Tousimis research corporation M.D 20852
Made in U.S.A.
- * Cobertor iónico (Fine coat ions sputter JFC-1100 Jeol)
- * Microscopio electrónico de Barrido (JSM-255 II Jeol)
- * Baño maría (Serial number: 41020) Grant Instruments Cambridge; CB2 5QZ
England

METODOLOGIA.

Es importante que antes de empezar la administración de las ratas estas sean adaptadas al medio ambiente del laboratorio sin ningún tratamiento anterior para que de esta manera se disminuyan los factores que puedan provocar alteraciones en el organismo de los animales de experimentación; de esta forma aseguramos que las lesiones encontradas fueron debidas a los fármacos utilizados.

Por consiguiente los animales de experimentación se adaptaron al medio por un periodo de 3 meses.

Se conformaron 6 lotes de ratas wistar de una misma cepa de aproximadamente 4 meses de edad y de un peso promedio de 200 g.

Los lotes se dividieron de la siguiente manera:

- LOTE 1 Control sin fármaco.
- LOTE 2 Secnidazol 30 mg/kg. de peso (Dosis terapéutica).
- LOTE 3 Secnidazol 15 mg/kg. de peso (Dosis media terapéutica).
- LOTE 4 Quinfamida 3.75 mg/kg. de peso (Dosis terapéutica).
- LOTE 5 Quinfamida 2.0 mg/kg. de peso (Dosis media terapéutica).
- LOTE 6 Quinfamida 3.75 mg/kg. de peso (Dosis terapéutica).

Todos los lotes se conformaron por diez ratas cada uno a excepción de los lotes 1 y 6, ya que estos sólo tenían cinco ratas respectivamente.

Cabe hacer mención que durante todo el periodo de experimentación la alimentación fue a base de nutricubos la cual fue controlada, además de que se realizó periódicamente la evaluación de su peso; y en base a esta se ajustó la posología.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral para todos los tratamientos.

TIEMPO DE TRATAMIENTO: Cinco tratamientos de 3 días cada uno, siendo dicha administración cada 12 horas en ambos fármacos. En Quinfamida se dividió tanto la DMT (DOSIS MEDIA TERAPÉUTICA) como la DT (DOSIS TERAPÉUTICA) en dos tomas

con la finalidad de mantener las mismas condiciones experimentales.

Los cinco tratamientos se alternaron con tres días de descanso entre uno y otro, siendo el periodo total de experimentación de 30 días consecutivos.

Una vez realizado el primer tratamiento, es decir transcurridos los primeros tres días de administración se procede a sacrificar dos ratas de cada lote, siendo lo anterior del lote 1 al 5 incluyendo además una rata control.

Lo anterior se realizará al finalizar cada uno de los cinco tratamientos en el segundo día de descanso.

En lo que respecta a las ratas del lote No. 6, estas se sacrificarán 15 días después del último tratamiento. Lo anterior se realizará con el fin de apreciar, si en caso de encontrarse lesiones; una vez que se ha suspendido la administración del medicamento el organismo logra regenerarse por el periodo que establecemos.

TOMA DE MUESTRAS.

Para la toma y procesamiento de muestras es esencial que el material a estudiar sea preservado inmediatamente después del sacrificio del animal; si es posible hay que tomar biopsias o realizar la extirpación de diferentes órganos con el animal bajo anestesia general, pues de esta forma se evita al máximo la autólisis celular que se inicia inmediatamente después de su muerte.

La manipulación de los tejidos debe ser extremadamente cuidadosa y debe contener un área representativa del órgano por estudiar. Esta muestra debe tomarse de preferencia con un bisturí para evitar al máximo el daño del tejido seccionado.

Con el objetivo de lograr una buena fijación, el tamaño de las muestras deberá ser el siguiente:

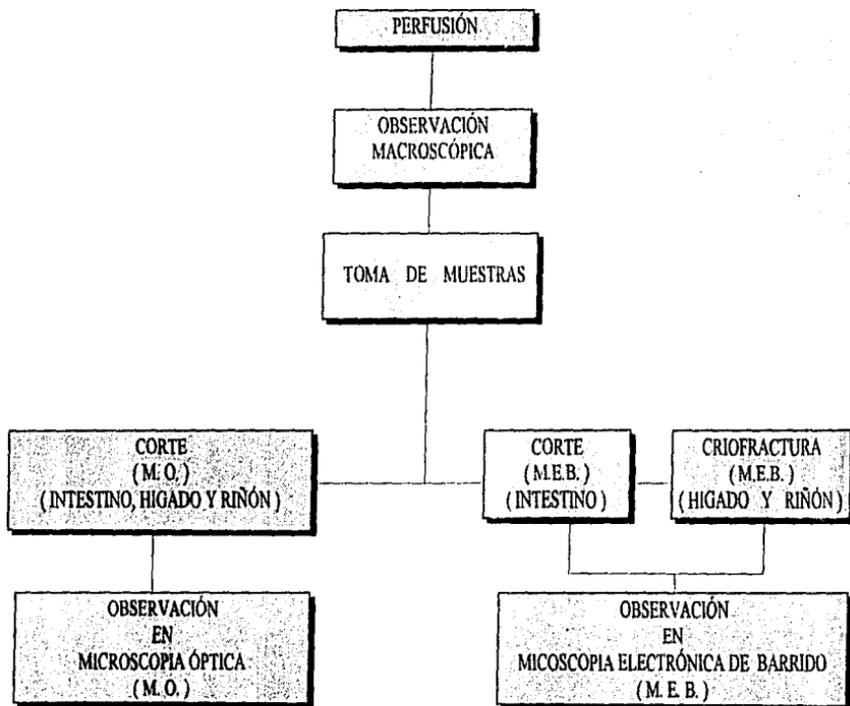
Órganos parenquimatosos: 0.5 cm de grosor por 1.0 cm de altura por 1.5 cm de largo aproximadamente.

Órganos tubulares: 2.0 cm de longitud (Considerando los tramos de las orillas, que se evaginan con el corte).

Las muestras tomadas fueron intestino (duodeno), riñón (corteza) y en el hígado la porción tomada fue indistinta.

En el caso de las muestras de hígado y riñón se empleó la técnica de criofractura, la cual se realiza con la finalidad de segmentar los tejidos sin causar daño mecánico

Figura 4. PROCESAMIENTO DE MUESTRAS PARA SU EVALUACIÓN MICROSCÓPICA A NIVEL ÓPTICA Y ELECTRÓNICA.





*OBSERVACIONES
Y
RESULTADOS*

ABREVIATURAS.

SDT	Secnidazol Dosis Terapéutica.
SDMT	Secnidazol Dosis Media Terapéutica.
Q DT	Quinfamida Dosis Terapéutica.
Q DT*	Quinfamida Dosis Terapéutica (lote para estudio de regeneración).
Q DMT	Quinfamida Dosis Media Terapéutica.
TX	Tratamiento
M	Macho.
H	Hembra.
Ht	Hepatocitos.
SCPA.	Sin cambio patológico aparente.
NR.	No se realizó el proceso de dicha muestra.
NC.	Resultado no confiable, por posible daño mecánico o mala manipulación de la muestra.

Tabla No. 1 Observaciones en microscopio óptico al administrar SDMT

TX	No. de TX	SEXO	IDENT	INTESTINO	HIGADO	RINON
SDMT	1	M	6	Formación de nódulos linfoides y mucosa destruida.	Absceso, total retracción de hepatocitos, necrosis.	Tubulos deshechos.
SDMT	1	H	10	NR	NR	NR
SDMT	2	M	2	NR	NR	NR
SDMT	2	M	5	Mucosa totalmente destruida	SCPA. Leve congestión.	Glomerulos muy congestionados, no se aprecia el espacio capsular, sugestivo de glomerulitis.
SDMT	3	M	3	Porción apical de vellosidades destruidas y respuesta inflamatoria en mucosa, hemorragias y desprendimiento de epitelio.	Congestión y depósito de lípidos, núcleos aparentemente normales.	Congestión.
SDMT	3	H	9	Nódulos linfoides, vellosidades destruidas en la parte apical, desprendimiento del epitelio en algunas zonas.	Depósitos lipídicos.	NR
SDMT	4	M	1	Leve desprendimiento de epitelio, porción apical de vellosidades destruidas Respuesta inflamatoria a nivel de lámina propia.	Sinusoides muy evidentes (sugestivos de encogimiento de hepatocitos). Núcleos ovoides. Algunos núcleos con cromatina periférica, careorevis (fragmentación del núcleo). Necrosis coagulativa.	SCPA. Algunos glomerulos presentan eritrocitos en cápsula (leve hemorragia), aunque estos son contados
SDMT	4	M	4	En general, la mucosa esta afectada, destrucción de vellosidades, conservándose sólo algunas de ellas.	Se conserva la arquitectura gral del órgano, hay congestión. Los núcleos de los Ht se encuentran de cara cerrada y con pérdida de la forma. Hay zonas con Ht redondeados y pérdida de la forma, de cara cerrada. La zona periférica subcapsular se encuentra más o menos normal.	Leve congestión, zona subcapsular aparentemente normal. En la zona cortical, epitelio destruido. Glomerulos aislados a destruidos y aumentados de tamaño lo que es sugestivo de glomerulitis. En su mayoría se aprecia la cápsula.
SDMT	5	M	7	NC	NC	NC
SDMT	5	H	8	Desprendimiento del epitelio, destrucción de vellosidades en la porción apical.	NC	NC

Tabla No. 2 Observaciones en microscopio óptico al administrar SDT

TX	No. TX	SEXO	IDENT	INTESTINO	HIGADO	RIMÓN
S DT	1	M	3	SCPA	Ht aparentemente normales	En glomerulos se aprecia glomerulitis.
S DT	1	H	10	NR	NR	NR
S DT	2	M	5	Dstrucción de la mucosa a nivel de zona apical.	Pérdida de la relación entre los Ht, en algunos casos se alargan al igual que el núcleo.	Leve congestión, zonas aisladas con glomerulos hinchados y en algunas zonas glomerulos SCPA solamente congestionados.
S DT	2	M	6	Dstrucción total de mucosa	Núcleos esféricos con cromatina rodeando toda la periferia	Congestión sugestiva de glomerulitis.
S DT	3	M	2	Dstrucción de las vellosidades en la porción apical.	Congestión, cambio graso.	SCPA, aunque existe congestión generalizada.
S DT	3	H	9	Dstrucción de las vellosidades.	NC	SCPA. Glomerulos aislados destruidos, congestión en glomerulos.
S DT	4	M	4	Respuesta inflamatoria a nivel mucosa, vellosidades destruidas, principalmente a nivel apical. Presencia de tejido linfóide a nivel de lámina propia. La conservación de el órgano es más o menos buena en ciertas áreas.	Congestión moderada, hepatocitos aparentemente normales con infiltración grasa, núcleos SCPA. En general el órgano conserva su arquitectura.	Algunos glomerulos retraídos, leve congestión en todo el órgano, algunos glomerulos congestionados y tubulos SCPA.
S DT	4	M	7	Mucosa destruida principalmente de la parte media hacia apical (hacia vellosidades), reacción inflamatoria a nivel de toda la mucosa.	Sinusoides muy evidentes, lo que implica hepatocitos reducidos de tamaño, núcleos más o menos normales. SCPA	SCPA. Salvo que en algunas zonas existe algo de congestión.
S DT	5	M	1	Desprendimiento del epitelio.	NC	NC
S DT	5	H	8	NC	NC	NC

Tabla No. 3 Observaciones en microscopio óptico al administrar QDMT

TX	No De TX	SEXO	IDENT	INTESTINO	HIGADO	RINÓN
QDMT	1	M	1	NR	NR	NR
QDMT	1	H	8	Epitelio desprendido, vellosidades destruidas y aún las que se encuentran más o menos normales se encuentran con el epitelio destruido.	Ht totalmente separados entre ellos. Núcleos de cara cerrada en algunos, ovoides con cromatina periférica. Citoplasma con aspecto de vidrio esmerilado.	Epitelio de los tubulos renales desprendido totalmente.
QDMT	2	M	4	Elevada cantidad de nódulos linfoides, desprendimiento del epitelio. Respuesta inflamatoria a nivel de lámina propia, ya que hay una gran cantidad de eosinófilos. Destrucción de la zona apical de vellosidades, nódulos linfoides aislados a nivel de mucosa.	Depósitos de lípidos con algo de congestión, núcleos normales	Glomerulos con algo de congestión y algunos ocupando es espacio capsular indicativo de glomerulitis. Marcada retracción glomerular, con congestión, cápsula muy hinchada y tubulos normales.
QDMT	2	M	5	Mucosa totalmente destruida, desprendimiento de epitelio leve y en algunos sitios se conserva la mitad de las vellosidades	Desprendimiento aislado de Ht. Inclusión de lípidos en los Ht.	Glomerulos fusionados, hinchados y congestionados ocupando el espacio capsular indicativo de glomerulitis. Hay presencia de glomerulos aislados destruidos.
QDMT	3	M	7	Destrucción de las vellosidades.	Congestión con cambio grasos.	SCPA.
QDMT	3	H	10	Destrucción de las vellosidades en la porción apical con desprendimiento de epitelio.	Congestión y depósito de lípidos.	SCPA.
QDMT	4	M	2	Todas las vellosidades destruidas. Mucosa totalmente destruida.	Necrosis coagulativa, núcleo piginótico. Se aprecian áreas con congestión, pérdida de la forma de los Ht, aunque se conserva la arquitectura general del órgano.	Se conserva la arquitectura gral. del órgano. Tubulos renales y epitelio destruidos excepto en la zona subcortical. Los glomerulos se conservan aparentemente normales aunque algunos presentan retracción.
QDMT	4	M	3	NC	NC	NC
QDMT	5	M	6	Destrucción de las vellosidades.	Depósitos grasos.	Congestión.
QDMT	5	H	9	NC	NC	NC

Tabla No. 4 Observaciones en microscopio óptico al administrar QDT

TX	No. De TX	SEXO	IDENT	INTESTINO	HIGADO	RINÓN
QDT	1	M	4	NR	NR	NR
QDT	1	H	8	Mucosa totalmente destruida	Pérdida de la forma de los Ht en ciertas áreas y zonas SCPA. Focos aislados de respuesta inflamatoria.	Epitelio de los tubulos totalmente destruidos, glomerulos SCPA.
QDT	2	M	6	Vellosidades totalmente destruidas, aunque persisten las glándulas en buen estado.	Pérdida de la relación entre los Ht, alargamiento de los núcleos a forma ovoidea. Ht contraídos.	Glomerulos hinchados, ocupando espacio capsular (indicativo de glomerulitis). Existe en gral. congestión.
QDT	2	M	7	Destrucción de la mucosa, leve desprendimiento de epitelio	Depósitos grasos en la mayoría de los Ht. Separación entre los Ht.	Glomerulitis y pérdida de la estructura de algunos glomerulos.
QDT	3	M	5	NR	Depósito de lípidos	SCPA.
QDT	3	H	10	Destrucción de la porción apical muy marcadamente, así como desprendimiento de epitelio, alta cantidad de eosinófilos como una posible respuesta alérgica	Depósito de lípidos abundante.	SCPA. Aunque existe congestión de glomerulos.
QDT	4	M	2	Mucosa destruida, erupus más o menos normales, hipersecreción mucosa. Pequeñas áreas de desprendimiento del epitelio.	Núcleos con cromatina periférica, Ht con aspecto de vidrio esmerilado, algunos núcleos de cara cerrada y con proceso de autólisis, pequeños focos con infiltración linfocitaria.	En los tubulos hay destrucción del epitelio. Los glomerulos aparentemente se encuentran normales.
QDT	4	M	3	Áreas totalmente destruidas con otras que no lo están tanto. Mucosa totalmente destruida.	Ht con aspecto de vidrio esmerilado. Los núcleos SCPA, con algo de congestión. En algunos sitios los Ht reducidos de tamaño, aunque esto es muy relativo. En los sitios en donde los Ht se redujeren, los núcleos se encuentran irregulares (ovoideos).	Congestión moderada, glomerulos SCPA, aunque algunos con ligera hinchazón y la zona cortical SCPA. En gral. Toda la arquitectura se encuentra aparentemente normal.
QDT	5	M	1	Mucosa destruida.	Se aprecian depósitos grasos, con los cambios anteriores en forma similar.	Congestión generalizada.
QDT	5	H	9	Mucosa destruida	Depósitos grasos con cambios similares a los anteriormente mencionados.	Congestión generalizada.

Tabla No. 5 Observaciones en microscopio óptico al administrar QDT*

TX	No. De TX	SEXO	IDENTIFICACION	INTESTINO	HIGADO	RIÑÓN
QDT*	5	M	1	Vellosidades totalmente destruidas en su parte apical, respuesta inflamatoria en la mucosa	Depósitos lipídicos en los hepatocitos.	Congestión, destrucción aislada de glomerulos.
QDT*	5	M	2	Destrucción de la porción apical	Congestión y depósitos de lípidos. Núcleos aparentemente normales	Glomerulos aumentados de tamaño en algunas zonas.
QDT*	5	M	3	Destrucción en la porción apical.	Destrucción.	SCPA. Congestión escasa.
QDT*	5	M	4	Presencia de nódulos linfoides de forma significativa (nódulos activos). En vellosidades aisladas hay desprendimiento de la porción apical, inclusive hay eritrocitos, indicativos de hemorragia.	Congestión generalizada, sinusoides llenos de eritrocitos. Depósitos de grasas en Ht por lo que probablemente hay alteración en el metabolismo.	Congestión renal, sugestiva de glomerulitis.
QDT*	5	M	5	Destrucción en la porción apical.	NR	Total destrucción.

RESULTADOS.

En cuanto a la observación macroscópica, los daños se hicieron evidentes hasta el tercero y cuarto tratamiento; específicamente en Quinfamida a dosis terapéutica donde en el tercer tratamiento se visualizaron nódulos linfáticos y ulcera y en el cuarto tratamiento también se apreció ulcera.

Por lo que respecta a Secnidazol las lesiones se hicieron patentes a Dosis Media Terapéutica en el cuarto tratamiento donde se presentaron úlceras, siendo comprobado el daño por medio de microscopía electrónica.

Cabe mencionar que a partir del tercer tratamiento fue muy notorio el exceso de tejido adiposo en todo el aparato digestivo, incluyendo los órganos evaluados.

Por otro lado, en el quinto tratamiento a Dosis Terapéutica en ambos fármacos se hizo notoria la caída de pelo.

En la tabla No. 1 y 2. Tratamiento de Secnidazol a Dosis Media Terapéutica (SDMT) y Secnidazol a Dosis Terapéutica (SDT), respectivamente mediante microscopía óptica, se apreció que en el cuarto tratamiento los daños fueron más severos tanto en intestino, hígado y riñón en comparación con los tratamientos anteriores en ambas dosis, el porcentaje de incidencia de daños fue idéntico tanto en intestino como en hígado, mientras que en el riñón a Dosis Terapéutica hubo mayor porcentaje de incidencia de daño, mismo que se observa en la tabla No. 6 y (Fotos 4,6,7) y (Micrografías 2,3,4,5,6 y 7).

Con lo que respecta la tabla No.3. Quinfamida a Dosis Media Terapéutica (QDMT) por medio de microscopía óptica se observó que desde el segundo tratamiento se apreciaron daños severos, en los tres órganos evaluados, los cuales fueron evidentes hasta el quinto tratamiento. (Fotos 8,9,10,11,12) y por medio de microscopía electrónica de barrido observamos que las vellosidades presentan perforaciones probablemente de vasos linfáticos con un total desprendimiento del tejido epitelial (Micrografías 8,9 y 10).

En la tabla No. 4 con el tratamiento de Quinfamida a Dosis Terapéutica por microscopía óptica los daños son severos desde el primer tratamiento y a medida que se va aumentando el número de tratamiento los daños son más evidentes. (Fotos 13,14,15,16) siendo de igual modo apreciado por medio de microscopía electrónica de barrido, ya que se observa un claro daño en las vellosidades intestinales y un mayor número de perforaciones probablemente de vasos linfáticos (Micrografías 11,12, 13 y 14).

Los gráficos 1 y 2 esquematizan una comparación entre el empleo de la Dosis Media Terapéutica y la Dosis Terapéutica para ambos fármacos, tanto en intestino, hígado y riñón con respecto al porcentaje de incidencia de daño.

En la tabla No. 6 se observa que la dosis sí influye sobre el fármaco Quinfamida, ya que el porcentaje de incidencia de daño es mayor al emplear la Dosis Terapéutica con respecto a la Dosis Media Terapéutica.

Se aprecia en la tabla No. 5, después de cinco tratamiento con Quinfamida Dosis Terapéutica con un posterior periodo de 15 días de descanso una aparente recuperación de los órganos evaluados. (Micrografías 3,8,15 y 22).

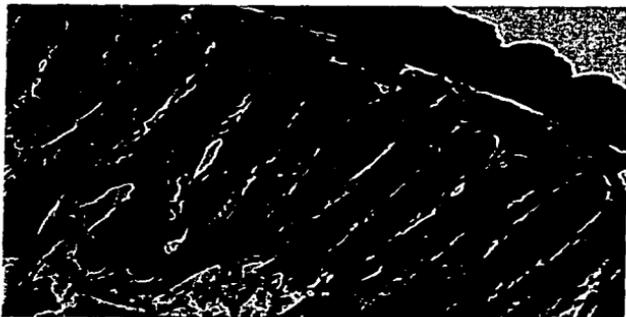


Foto 1.

Primera porción del intestino delgado de una rata control (40x), donde se aprecian las vellosidades (V), lámina propia (Lp), Porción apical (Pa) y Epitelio de las vellosidades (Eu).



Foto 2.

Corte histológico de hígado de una rata control (16x), donde se aprecian Hepatocitos (Ht), Núcleos hepáticos (Nh) y Sinusoides hepáticos (Sh).



Foto 3.

Corte histológico de riñón de una rata control (100x), donde se aprecian glomérulos (G), Espacio capsular (Ec) y Túbulos renales (Tr).

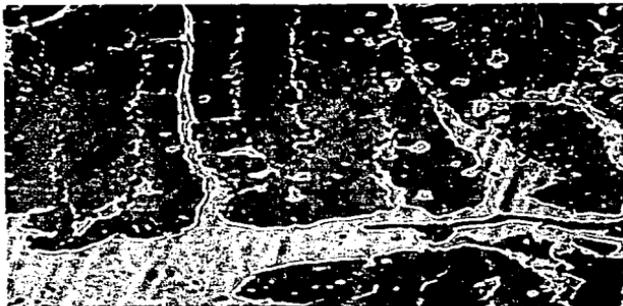


Foto 4.

SDMT 1 Tx 4 INTESTINO. Leve desprendimiento de epitelio, porción apical de vellosidades destruidas. Respuesta inflamatoria a nivel de lámina propia (lupa).

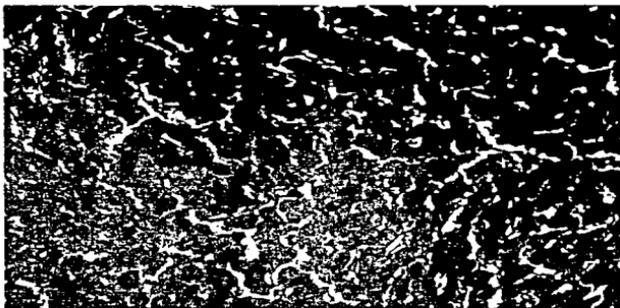


Foto 5.

SDMT 1 Tx 4 HÍGADO: Sinusoides muy evidentes (sugestivos de encogimiento), núcleos ovoides. Algunos núcleos con cromatina periférica, careorrexis (fragmentación del núcleo). Necrosis coagulativa (16x).

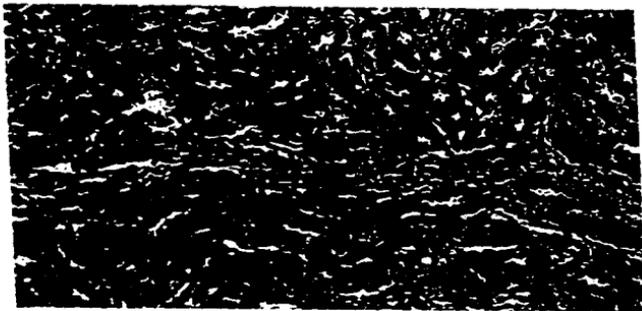


Foto 6.

SDMT 1 Tx 4 RIÑÓN: SCPA, Algunos glomérulos presentan eritrocitos en cápsula (leve hemorragia), aunque estos son contados (16 x).



Foto 7.

SDT 1 Tx 5 INTESTINO: Desprendimiento del epitelio (lupa).

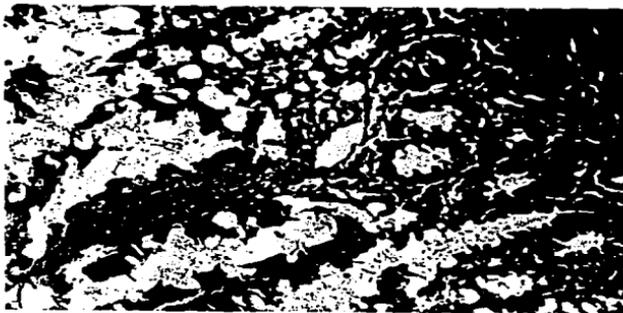


Foto 8.

QDMT 8 Tx 1 INTESTINO: Epitelio desprendido, vellosidades destruidas y aún las que se encuentran más o menos normales se encuentran con el epitelio destruido(16x).

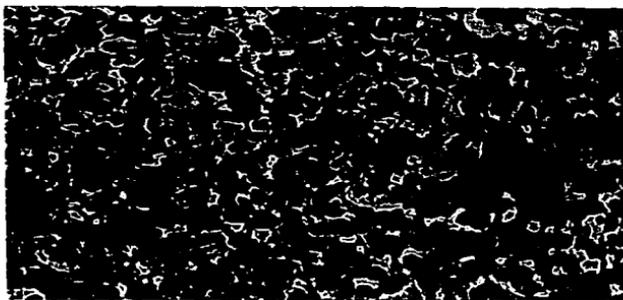


Foto 9.

QDMT 8 Tx 1 HÍGADO: Ht. totalmente separados entre ellos. Núcleos de cara cerrada en algunos, ovoideos con cromatina periférica. Citoplasma con aspecto de vidrio esmerilado (16x).

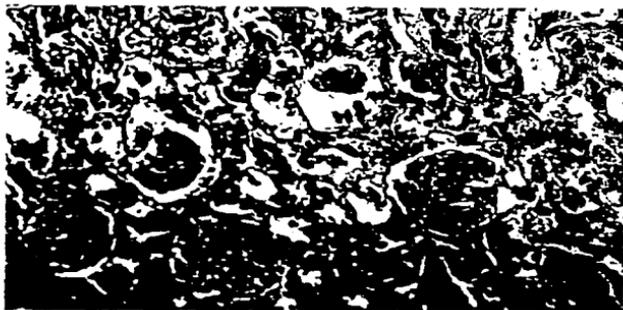


Foto 10.

QDMT 8 Tx 1 RIÑÓN: Epitelio de los túbulos renales desprendidos totalmente (16x).

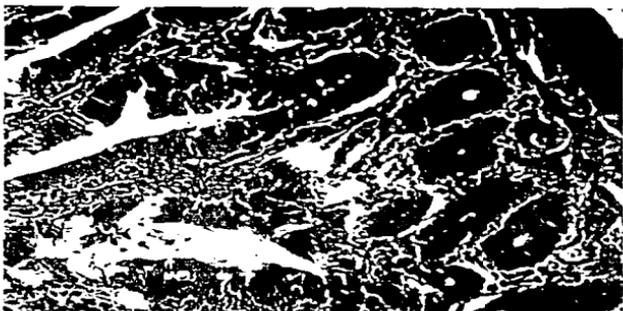


Foto 11.

QDMT 4 Tx 2 INTESTINO: Elevada cantidad de nódulos linfoides, desprendimiento del epitelio. Respuesta inflamatoria a nivel de lámina propia, ya que hay una gran cantidad de eosinófilos. Destrucción de la zona apical de vellosidades, nódulos linfoides aislados a nivel de mucosa (16x).

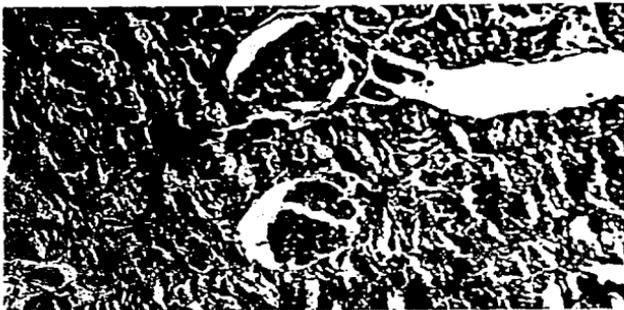


Foto 12.

QDMT 4 Tx 2 RIÑÓN: Glomerulos con algo de congestión y algunos ocupando espacios capsular indicativo de glomerulitis. Marcada retracción glomerular, con congestión; cápsula muy hinchada y tubulos normales (16x).

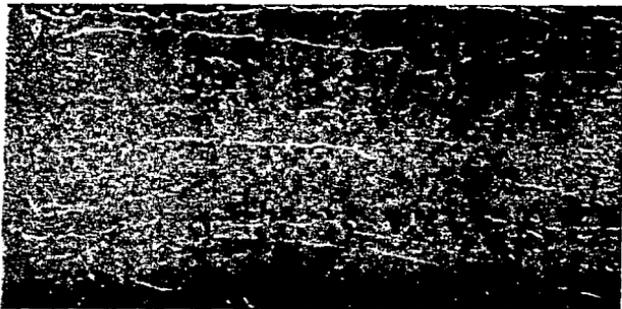


Foto 13.

QDT 10 Tx 3 INTESTINO: Destrucción de la porción apical muy marcadamente, así como desprendimiento del epitelio, alta cantidad de eosinófilos como una posible respuesta alérgica (16x).



Foto 14.

QDT 10 Tx 3 RIÑÓN: SCPA, aunque existe congestión de glomérulos (16x).

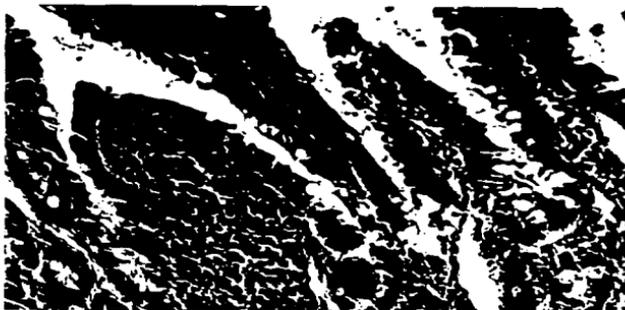


Foto 15.

QDT 2 Tx 4 INTESTINO: Mucosa destruida, criptas más o menos normales, hipersecreción mucosa, pequeñas áreas de desprendimiento del epitelio (16x).



Foto 16.

QDT 2 Tx 4 HÍGADO: Núcleos con cromatina periférica. Hepatocitos con aspecto de vidrio esmerilado, algunos núcleos de cara cerrada y con proceso de autólisis, pequeños focos con infiltración linfocitaria (16x).

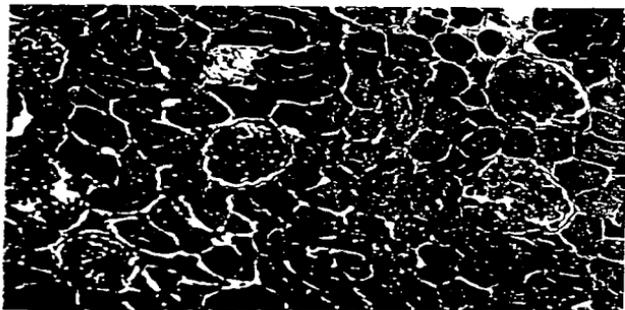


Foto 17.

QDT* TX5 RIÑÓN: Aunque se aprecia algo de congestión, existe destrucción aislada de glomérulos y existe aún tejido adiposo. (16x)



Foto 18.

QDT* TX5 HIGADO: Se aprecia una gran cantidad de depósitos lipídicos en los hepatocitos.(16x)



Foto 19 y 20.

QDT* TX5 INTESTINO: Existe la presencia de nódulos linfoides de forma significativa. En vellosidades aisladas hay desprendimiento de la porción apical. Se observan las vellosidades en forma casi normal.(16 x)



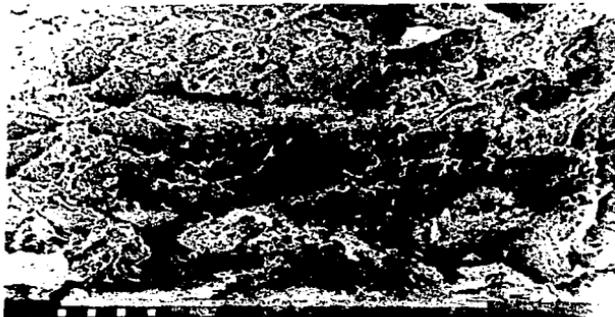
Foto 20
QDT* TX5 INTESTINO. (16 x)



Micrografía 1.
Primera porción del intestino delgado de una ratona control (200 A), donde se observan las vellosidades.



Micrografía 2.
SDMT 6 Tx 1 INTESTINO: Glándulas de las bases de las vellosidades descubiertas así como las puntas de las vellosidades, cel. caliciformes separadas prácticamente del resto de los epiteliales, cel. epiteliales lesionadas, se muestran visiblemente las aberturas de las criptas de Lieberkühn (150 A).



Micrografía 3.

SDMT 3 Tx 3 INTESTINO: Desprendimiento del tejido epitelial de las vellosidades, células en proceso de separación unas de otras, existen espacios entre las células epiteliales además de una gran cantidad de fibrina (70 A).



Micrografía 4.

SDMT 1 Tx 4 INTESTINO: Cúmulo de fibrina depositado, intestino desnudado de tejido epitelial, en el fondo hay presencia del tejido fibroso. La alta irregularidad y aspereza de la superficie se debe a la gran cantidad de bacterias (100 A).



Micrografía 5

SDT 6 Tx2 INTESTINO: Posible colapso o deshidratación del tejido conjuntivo, además de que se aprecia separación entre las células que conforman las vellosidades. Se aprecian los poros de las glándulas calciformes muy abiertos, no se notan las microvellosidades del epitelio, pérdida de la estructura donde se observan las puntas de las vellosidades en forma afilada (200 A).



Micrografía 6.

SDT 4 Tx 4 INTESTINO: Vellosidades en estado degenerativo, con acumulo de fibrina; así como desprendimiento de microvellosidades (450 A).



Micrografía 7.

SDT 1 Tx 5 INTESTINO: Degeneración de vellosidades; desprendimiento del tejido epitelial de las microvellosidades y acumulo de fibrina. En la parte inferior izquierdo se aprecia una ulcera en la que el tejido epitelial ha sido desprendido (300 A).



Micrografía 8.

QDMT 8 Tx 1 INTESTINO: En las vellosidades se nota separación entre las células epiteliales; parcialmente desnudas de tejido epitelial. En algunas vellosidades se aprecia parte del epitelio desprendiendo del tejido conectivo (100 A).



Micrografía 9

QDMT 5 Tx 2 INTESTINO: Vellosidad con numerosas perforaciones, probablemente vasos linfáticos, totalmente desnuda del tejido epitelial (700 A).



Micrografía 10

QDMT 5 Tx 2 INTESTINO: La base de las vellosidades carecen de epitelio, solo se aprecia gran cantidad de glándulas con células en su interior; aparentemente células epiteliales en degeneración. Presencia de tejido fibroso (1000 A).



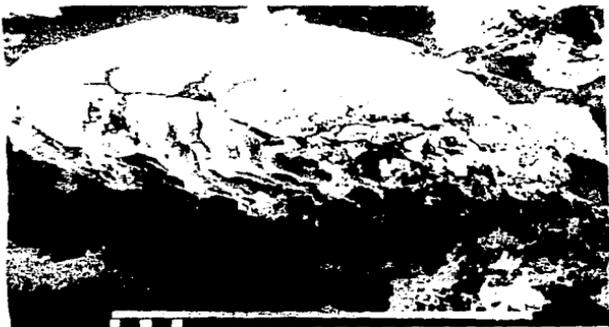
Micrografía 11.

QDT 6 Tx 2 INTESTINO: Se observa la estructura de la vellosidad normal aunque estas han perdido su epitelio. Se aprecian numerosas aberturas, probablemente de vasos linfáticos (2000 A).



Micrografía 12.

QDT 6 Tx 2 INTESTINO: Se aprecia una vellosidad en la que mas o menos la mitad ha perdido su epitelio y la otra mitad muestra el epitelio ya en fase de desprendimiento, presencia de fibrina (1500 A).



Micrografía 13.

QDT 10 Tx 3 INTESTINO: Desprendimiento acelerado del epitelio, en las puntas de las vellosidades; segregación de líquido, posiblemente fibrina (700 A).



Micrografía 14.

QDT 10 Tx 3 INTESTINO: Se observa una zona de tejido fibroso en el interior de las vellosidades y desaparece todo vestigio de tejido epitelial; en la base de las vellosidades se aprecia orificios conteniendo material, probablemente de las glándulas de lieberküm (450 A).



Micrografía 15

QDT * Tx.5 . Hay separación entre una y otra celula epitelial, sin embargo no es tan evidente la separación entre las células que conforman las vellosidades; hay lesiones en la base y en la punta de la vellosidad, se observa fibrina aunque muy escasamente. No existe gran diferencia en cuanto a la arquitectura y a las dimensiones de las muestras controles.

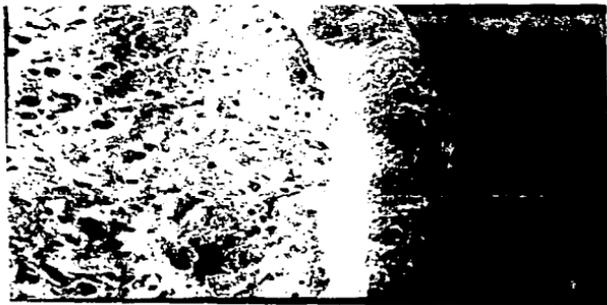


Micrografía 16 y 17.

QDT* TX5. INTESTINO: En ciertos sitios de las vellosidades se apreciaron zonas con tejido de aspecto esponjoso que bien puede ser células calciformes. Se aprecia cambio en las dimensiones de las microvellosidades, algunas inclusive se observan esféricas.



Micrografía 17.
QDT* TX5 INTESTINO.



Micrografía 18.
QDT* TX5 INTESTINO: Prácticamente se puede apreciar una regeneración, ya que el tejido epitelial se encuentra en condiciones más o menos normales, con pequeña cantidad de fibrina. El tejido fibroso de la mucosa esta en proceso a la regeneración.

TABLA 6
TIPO DE TRATAMIENTO CON RESPECTO AL % DE INCIDENCIA DAÑADO
EN CADA UNO DE LOS ÓRGANOS POR MICROSCOPIA ÓPTICA.

TRATAMIENTO	INTESTINO	HIGADO	RIÑÓN
S DMT	70	60	50
S DT	70	60	70
Q DMT	60	70	50
Q DT	80	90	80

GRÁFICO No. 1 TIPO DE TRATAMIENTO CON RESPECTO AL % DE INCIDENCIA DAÑADO EN CADA UNO DE LOS ÓRGANOS POR MICROSCOPIA ÓPTICA

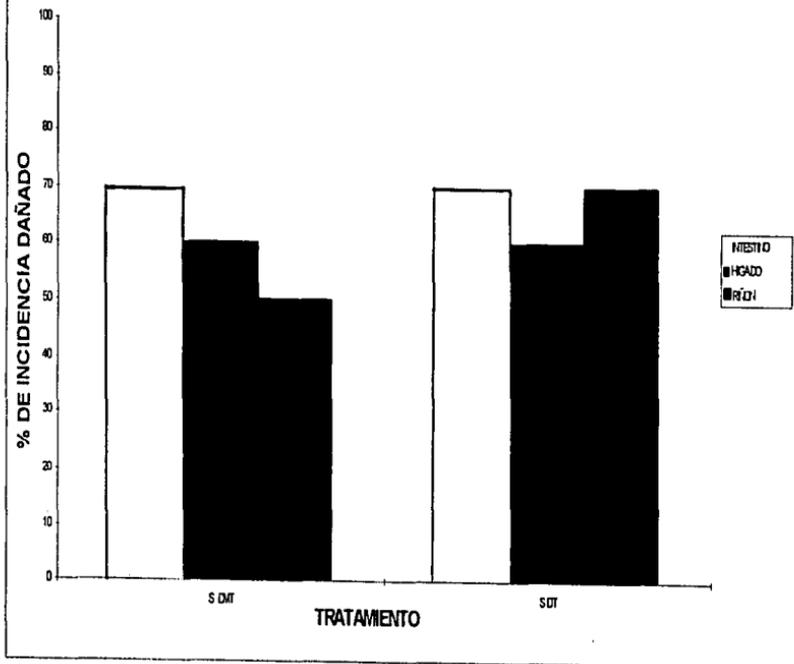
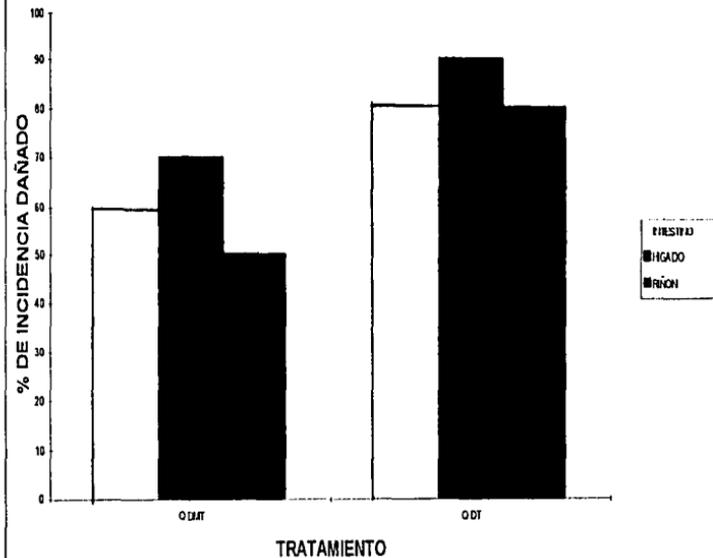


GRÁFICO No. 2 TIPO DE TRATAMIENTO CON RESPECTO AL % DE INCIDENCIA DAÑADO EN CADA UNO DE LOS ÓRGANOS POR MICROSCOPIA ÓPTICA



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En nuestro caso empleamos una prueba de Hipótesis de proporciones bilaterales, considerando un nivel de confianza del 95%.

Primeramente se evaluó si los daños observados en c/u de los tratamientos en las dosis empleadas eran debidas a los fármacos.

A. Estadística de prueba:

$$Z = \frac{P - P_0}{\sqrt{\frac{P_0 q_0}{n}}}$$

DONDE:

- P = Proporción poblacional
- P₀ = Proporción experimental control (0.05)
- α = Nivel de significancia 5% (0.05)
- q₀ = Nivel de confianza 95% (0.95)
- n = Tamaño de muestra.

H₀: P = P₀ (P - P₀ = 0)

El % de lesiones encontradas en x órgano no son debidas al fármaco.

H_a: P ≠ P₀ (P - P₀ ≠ 0)

El % de lesiones encontradas en x órgano son debidas al fármaco.

B. Regla de decisión: Sea α = 0.05 ; los valores criticos de -Z_{α/2} , Z_{α/2} = -1.96, 1.96,

H₀ se rechaza si Z experimental ∉ (- Z_{α/2} , Z_{α/2}).

Para ambos fármacos, tanto en DMT como a DT se rechazo H₀; por lo consiguiente podemos sugerir que los daños encontrados si fueron debidos a la administración de los fármacos evaluados.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN.

De acuerdo a los resultados obtenidos con los fármacos evaluados, Quinfamida y Secnidazol tanto a Dosis Media Terapéutica como a Dosis Terapéutica; al realizar el análisis estadístico por medio de la prueba de hipótesis de proporciones bilaterales al hacer una comparación entre los órganos control con respecto a los órganos de las ratas tratadas en cada uno de los tratamientos los daños existentes son atribuidos a la administración de ambos fármacos, considerando un intervalo de confianza del 95%.

En Secnidazol a Dosis Terapéutica se observó que el intestino y riñón fueron los órganos que con mayor frecuencia (70%) se encontraron dañados en comparación con el hígado (60%), aunque esta diferencia es mínima, sin embargo el mismo fármaco a Dosis Media Terapéutica presenta daños con una frecuencia en intestino, hígado y riñón de 70%, 60% y 50% respectivamente. Por lo anterior se vislumbra que, las dosis empleadas; Dosis Media Terapéutica y Dosis Terapéutica prácticamente no influyen sobre la incidencia de daño a excepción del riñón en el cual se muestra una mayor incidencia de daño a Dosis Terapéutica con una diferencia de un 20% mayor con respecto a la incidencia que se da empleando la Dosis Media Terapéutica.

En relación al fármaco Quinfamida a Dosis Terapéutica en el órgano que se presentó con mayor incidencia de daño es el hígado (90%) a diferencia del intestino y riñón con un 10% menos de frecuencia, por otra parte; empleando la Dosis Media Terapéutica el órgano que se vio con mayor porcentaje de incidencia de daño también fue el hígado, a diferencia de la frecuencia mostrada fue de 70%, seguido por el intestino y riñón (60 y 50%) respectivamente.

En este caso podemos decir que la dosis sí influye sobre la frecuencia en que se presentan los daños en los órganos ya mencionados, obteniéndose que en el intestino como en el hígado existe un incremento en la incidencia (de un 20%) al emplear Dosis Terapéutica, por otra parte, el riñón presentó a Dosis terapéutica una diferencia mayor en la frecuencia de un 30% en comparación con la Dosis Media Terapéutica.

En intestino se observó que al administrar Secnidazol y Quinfamida a Dosis Media Terapéutica, el Secnidazol presentó un mayor porcentaje (70%) en comparación con Quinfamida (60%); sin embargo al emplear la dosis terapéutica la Quinfamida incrementó su porcentaje de incidencia de daños (80%) a diferencia del Secnidazol que mantiene constante su porcentaje con ambas dosis 70%. (Tabla No.6)

En el hígado, se apreció que al administrar Secnidazol, tanto a dosis media terapéutica como a la dosis terapéutica la frecuencia de daños permaneció constante (60%); sin embargo al emplearse Quinfamida a Dosis Media Terapéutica presentó 70% y al aumentar dicha dosis a Dosis Terapéutica se observó un incremento de un 20% en la incidencia de daños. (Tabla No. 6)

En el riñón se observó que al emplear la Dosis Media Terapéutica tanto en Quinfamida como Secnidazol el porcentaje de incidencia de daño es idéntico (50 %).

Por lo anteriormente mencionado, suponemos que entonces; en general, la frecuencia de los daños apreciados con Quinfamida si depende de la dosis empleada, por lo que a mayor dosis administrada, mayor frecuencia de daños.

Con respecto al lote No. 6, podemos sugerir que probablemente se lleve a cabo una regeneración de los órganos afectados; debido a que dichos órganos se observaron en microscopia óptica de forma muy semejante en estructura y arquitectura a los órganos de las ratas control. Los daños observados son en menor proporción comparándolos con los anteriores tratamientos. Siendo el intestino el órgano que se vio dañado con mayor intensidad este se sometió a observación en microscopia electrónica y de acuerdo a lo observado, los daños también se vieron disminuidos después del periodo de descanso.

Los resultados obtenidos en microscopia óptica fueron de gran utilidad para determinar si realmente había daño en los órganos de las ratas administradas con los fármacos evaluados; así mismo, una vez comprobado lo anterior fueron la base para la elección de las muestras que se procesaron en microscopia electrónica.

Al realizar la observación de microscopía electrónica de barrido Quinifamida y Secnidazol a Dosis Media Terapéutica se pudo apreciar que al inicio del tratamiento los daños son leves en comparación con el último tratamiento además de que estos daños se pudieron observar progresivamente durante el transcurso de los tratamientos. Además de que los daños entre fármaco y fármaco presentan diferencias siendo Quinifamida el fármaco que exhibe daños más severos.

Por otra parte al analizar Secnidazol y Quinifamida a dosis terapéutica podemos visualizar que al inicio del tratamiento los daños son mas severos con Quinifamida en comparación con Secnidazol y que estos daños van aumentando progresivamente conforme aumenta el tratamientos

Es importante mencionar que Quinifamida fue el fármaco que presento mayor severidad en sus lesiones tanto en intestino, riñón e hígado .

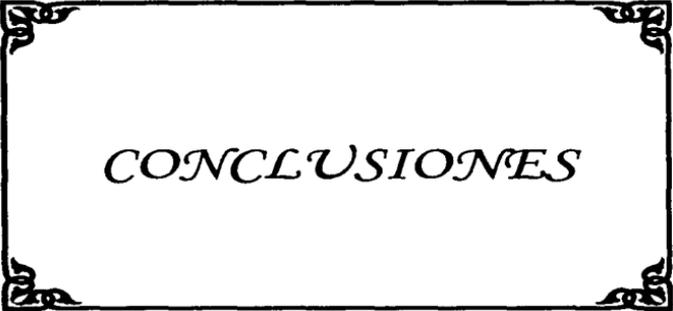
Para el estudio de regeneración en intestino con el fármaco Quinifamida a dosis terapéuticas las observaciones en microscopía electrónica nos dieron la pauta para definir la estructura del órgano, una vez que transcurrieron los 15 días después del quinto tratamiento, observándose que existieron diferencias mínimas en la estructura con respecto al órgano control (intestino). Para poder definir si existe regeneración total o en su caso se presente algún daño no regenerable en el intestino se sugiere trabajar con dos lotes, en el cual uno se sacrifique al mes o mayor tiempo después de haberse terminado los cinco tratamientos y el otro se someta a un mayor número de tratamientos .

“ Todos los epitelios poseen gran capacidad de regeneración, incluyendo los de variedad glandular. La regeneración de tejidos epiteliales que resultaron lesionados se han perdido por algún tipo de agresión, como traumatismo, infección, inflamación u otros puede cumplir efectivamente la reparación necesaria, y el tejido recuperara su estructura y función normales.

Aun cuando la lesión del tejido puede ser considerada patológica no podríamos decir lo mismo de la regeneración, lamentablemente en muchos casos la regeneración es insuficiente para reemplazar toda la pérdida del tejido, o supera la marca e interfiere en el funcionamiento normal de los tejidos. En estos casos podemos referirnos a una regeneración anormal.

Existen hipótesis para explicar la regeneración. La hipótesis funcional se basa principalmente en estudios de regeneración de glándulas endocrinas, podía expresarse de la siguiente manera: una reducción de la masa total de citoplasma funcionante va acompañada por una reducción simultánea de su función especializada, de manera que los elementos persistentes se ven obligados a aumentar su actividad; junto con el aumento de la función hay un incremento del metabolismo celular y de la mitosis. La hipótesis circulatoria de la regeneración sugiere que el estímulo es la necesidad de vías vasculares que permitan la mejor redistribución de la sangre.

Se ha demostrado que el tejido hepático en la rata es capaz de regenerarse en ausencia completa de irrigación sanguínea portal; El hígado experimento atrofia luego de la desviación de la sangre portal, pero este hígado atrofiado muestra una evidente restablecimiento cuando es estimulado por la hepatectomía parcial.” (43)



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

Los fármacos evaluados, Quinfamida y Secnidazol provocaron daños en los órganos: intestino (duodeno), hígado (porción indistinta) y riñón (corteza) bajo nuestras condiciones de estudio.

Al realizar una comparación del porcentaje de incidencia dañado, el fármaco Quinfamida resulto ser el que con mayor frecuencia exhibe daños, además de que estos se manifiestan en forma más severa en comparación con los que se manifiestan con el empleo de Secnidazol.

En forma general, podemos decir que los órganos se ven más afectados al emplear la dosis terapéutica que al emplear dosis media terapéutica al administrar Quinfamida; y que la dosis prácticamente no influye sobre la incidencia de daños al emplear el Secnidazol.

La microscopía electrónica de barrido fue de gran importancia para definir a que nivel se daban las lesiones a cada uno de los órganos, además de la severidad de las lesiones al comparar los fármacos y las diferentes dosis administradas.

De acuerdo a los resultados obtenidos por microscopía óptica y electrónica, sugerimos que existe la posibilidad de total regeneración de los órganos evaluados.

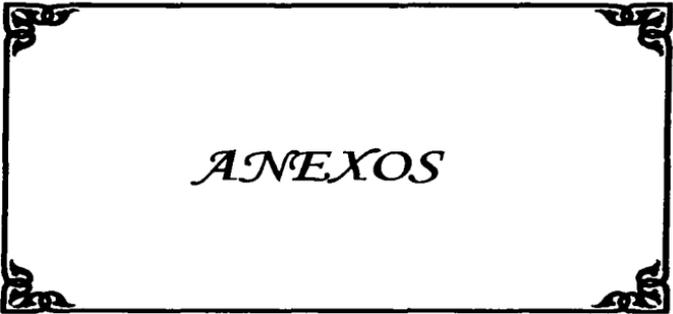
A pesar de los daños observados con el empleo de los fármacos Quinfamida y Secnidazol, no podemos descartarlos como una terapia de elección en la presencia de la amibiasis, ya que nuestro estudio debe de complementarse con otro tipo de estudios en pacientes humanos ya que se aprecian daños a nivel de hígado, sugiriendose entonces estudios enzimáticos o estudios coproparasitológicos para detectar epitelios. Es de gran importancia hacer notar que este estudio se realizo en ratas y por lo tanto es difícil extrapolar directamente estos resultados en los pacientes humanos, de ahí la necesidad de conocer el comportamiento de estos fármacos en los seres humanos.

Independientemente de los resultados que nos puedan arrojar otros estudios, es necesario señalar que las terapias medicamentosas siempre deben tener presentes los factores de riesgo - beneficio en cada uno de los pacientes, ya que en ocasiones las enfermedades graves requieren del empleo de fármacos altamente potentes y que indiscutiblemente su uso tendrá la probabilidad de presentar una reacción adversa.

Como sabemos en nuestro país existe un gran índice de amibiasis por lo que sería de gran importancia fomentar la difusión de medidas preventivas ya que es un padecimiento que se encuentra sobre todo en países de tercer mundo donde no se tienen las medidas higiénicas adecuadas y además la población no tiene los medios para llevar a cabo un tratamiento adecuado.

Los medicamentos de elección y la combinación de fármacos sugeridos para las diferentes formas de amibiasis pueden variar en diferentes estudios. Cada caso de amibiasis requiere evaluación cuidadosa del paciente y debe tomarse en consideración las diversas contraindicaciones de los compuestos antiambianos seleccionados para el tratamiento.

Con el descubrimiento de fármacos nuevos de mayor eficacia, es necesario sopesar su eficacia terapéutica (beneficio) frente a la posibilidad de que causen reacciones adversas (riesgo). No sólo debería ser posible evaluar la relación beneficio - riesgo de toda la población potencial de pacientes, sino que además el Químico Farmacéutico Biólogo tiene que sopesar los riesgos y beneficios de cada fármaco que se prescribe a los pacientes. Por lo tanto es importante proporcionar información al equipo de salud, sobre el papel que puede desempeñar dentro de esta área el Químico Farmacéutico Biólogo.



ANEXOS

MICROSCOPIA

Debido a que nuestro estudio esta fundamentado en el empleo de la microscopia electrónica es necesario mencionar que existen básicamente dos tipos de microscopio electrónico: el microscopio electrónico de transmisión (período) y el microscopio electrónico de barrido (MEB).

En el microscopio electrónico de reflexión de superficie, se produce un rayo delgado de electrones que viaja en una columna al alto vacio. El rayo es enfocado sobre la muestra por varios lentes electromagnéticos y la superficie de la muestra es barrida punto a punto con el haz de electrones por medio de bobinas de barrido y se forma un rastreo como el que se observa en un televisor.

Al chocar los electrones en la superficie de la muestra, se producen electrones secundarios los cuales son recogidos por un colector y conducidas a un amplificador. La capacidad del amplificador determina el potencial del electrodo modular del tubo de rayos catódicos (TRC). La corriente es convertida electrónicamente en una señal de voltaje.

El generador que opera las bobinas de barrido está también conectado a las placas deflectoras de TRC. La señal de voltaje es empleada para modular la brillantes en el TRC sincronizada con el movimiento del haz electrónico, o sea que esencialmente la brillantes de un punto es controlado por la corriente que llega al colector. Los electrones secundarios que emergen de cada punto de la superficie del espécimen son características de la superficie de ese punto por lo tanto la corriente recibida de cualquier punto está determinada por las características de la superficie

Cualquier cambio en composición, textura o topografía en el punto en donde chocan los electrones en la superficie afecta variaciones en la corriente electrónica que llega al colector y modifica la brillantes del TRC.

La imagen del microscopio electrónico de barrido es construida punto por punto y no toda al mismo tiempo como es el caso del microscopio electrónico de transmisión. (29,33).
A continuación se mostrará un esquema del MEB (29, 33). (Fig. 1)

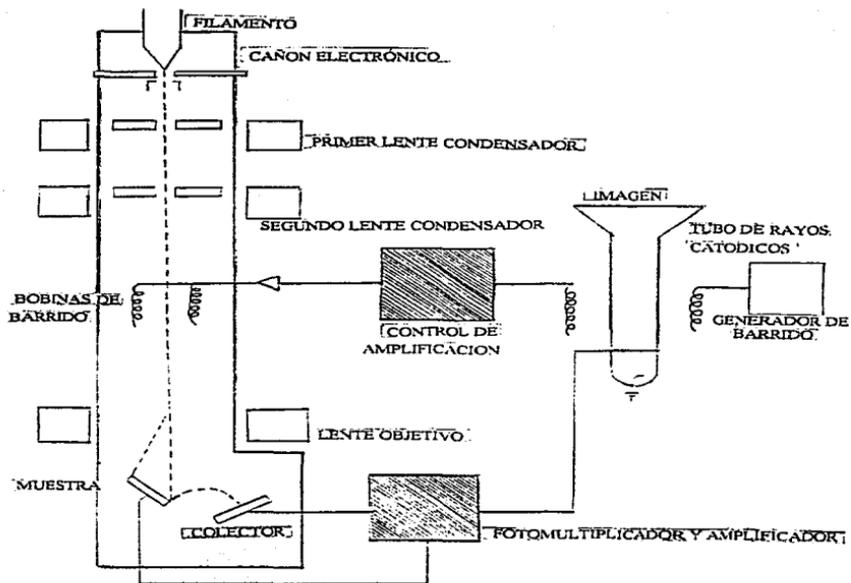


Figura 1. Diagrama sobre características importantes del microscopio electrónico de barrido.

En el MEB raramente se seccionan los tejidos, ya que lo que se desea observar es la superficie de los mismos. Para esto se emplean secciones enteras de cultivos de tejidos o trozos de tejido que se colocan sobre la platina del microscopio.

El MEB se caracteriza por una gran profundidad de foco, lo que permite la observación directa de una pieza macroscópica.

Hay que recordar que las células y los tejidos que conforman a un organismo están en continua actividad metabólica, y que al extraerlos de ese organismo y procesarlos se están captando sólo en un instante de este proceso. Por lo tanto, para suplir estas deficiencias se ha hecho necesario crear varios métodos de estudio para así captar todas las diferentes facetas o estadios de las células y tejidos.

PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE EL PROCESAMIENTO DE UNA MUESTRA PARA MICROSCOPIA ÓPTICA Y PARA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA .

PROCESO	M. ÓPTICA	M. ELECTRÓNICA
FIJACIÓN	FORMOL	GLUTARALDEHIDO Y ÁCIDO OSMICO
DESHIDRATACIÓN	ALCOHOL	ALCOHOL O ACETONA
INFILTRACIÓN E INCLUSIÓN	PARAFINA	RESINA
CORTE APARATO	MICROTOMO O CRIOTOMO	ULTRAMICROTOMO
CÚCHILLAS	ACERO	DIAMANTE
ESPESOR	4-8 μm	100 - 20 nm.
MONTAJE	PORTAOBJETOS DE VIDRIO	REJILLAS DE COBRE
COLORACIÓN	COLORANTES SOLUBLES	METALES PESADOS (ejemplo plomo)

Para el estudio de muestras biológicas es importante que el tiempo que transcurre entre la toma de la muestra y la fijación de la misma sea mínima ya que los cambios intracelulares y de superficie por autólisis van a ser más evidentes a un nivel ultraestructural. Para evitar estas alteraciones y preservar el tejido lo más fielmente posible a su estructura normal se han utilizado diferentes tipos de fijación.

La fijación tiene por objeto conservar en detalle celular a nivel ultra estructural. Detiene la actividad Biológica de las células y tejidos al mismo tiempo que conserva fielmente todas y cada una de las relaciones arquitectónicas moleculares de los componentes intra y extra citoplasmáticos.

Se recomienda que la fijación se lleve a cabo generalmente a temperaturas bajas ya que la calidad de preservación mejora debido a la mínima extracción de componentes intracelulares.

Dentro de los fijadores empleados comúnmente dentro de la microscopía electrónica se encuentran el tetróxido de osmio (OsO_4) y el glutaraldehído. Cabe mencionar que el tiempo de fijación varía y es totalmente dependiente del material a fijar. En 1962 Millonig establece un tiempo de 2 a 4 horas para los tejidos fijados en OsO_4 , mientras para el glutaraldehído los tiempos de fijación varían de 30 min. a 24 horas dependiendo si se trata de tejidos, fracciones celulares o cultivos de tejidos.

El glutaraldehído estabiliza las proteínas y preserva una gran parte de la actividad enzimática por lo que se pueden llevar a cabo estudios de citoquímica de alta resolución. La ventaja de emplear este fijador es la de poder utilizar fragmentos de tejido relativamente grandes, además de que parece ser que el glutaraldehído es compatible con todos los amortiguadores utilizados en microscopía electrónica con excepción del veronal.

El OsO_4 estabiliza las proteínas al combinarse químicamente con ellas formando enlaces cruzados, preserva los lípidos y fosfolípidos al principio al formar compuestos adicionales con cadenas de ácidos insaturados ya que es soluble en triglicérido. Este fijador no conserva los carbohidratos y ácidos nucleicos de manera adecuada pero si contrasta las estructuras nucleares de la mayoría de los organismos ya que los ácidos nucleicos están ligados químicamente con proteínas básicas las cuales si se preservan con este fijador.

La fijación será mas perfecta cuando más pequeña sea la muestra, se aconseja usar el filo de una navaja de rasurar limpia que cualquier otro instrumento cortante para evitar traumatizar el tejido. (13,29)

Las muestras fijadas se someten a una deshidratación con la finalidad de extraer todo el agua del tejido la cual es remplazada por un agente soluble tanto en agua como en el material que se utilizará durante la infiltración. El agente soluble por lo general es alcohol, acetona, óxido de propileno o tolueno. Para microscopia electrónica de barrido las muestras deben ser desecadas. El método mas satisfactorio hasta el momento es la desecación por punto crítico. Si un material acuoso es llevado a su punto crítico y la temperatura es sostenida en este punto, el gas puede liberarse hasta llegar a una presión atmosférica evitando así los efectos de tensión superficial sobre material biológico. El freón, dióxido de carbono, etc. son los líquidos ideales para la desecación por punto crítico ya que estos líquidos tienen temperaturas críticas dentro del rango de 19.7 a 36.5 C y una presión crítica entre 432 y 1072 psig. Para utilizar estos fluidos es necesario interponer líquidos entre la solución acuosa y estos fluidos, generalmente se interponen acetona, alcohol, acetato de amilo y freón TF también llamado freón 113.

Una vez desecada la muestra, esta se monta en un porta muestra y se pega a este con líquido conductor de plata, el cual constituye un buen conductor. (9)

Posteriormente a la desecación por punto crítico se realiza una evaporación al vacío y lluvia de iones. El objeto de cubrir una muestra por medio de evaporación o ionización de metales es el de prevenir o reducir apreciablemente las cargas eléctricas sobre la superficie de la muestra, en esta forma se evita la distorsión de la imagen y adquieren conductividad para el haz de electrones. Otras ventajas son un aumento en la emisión de electrones secundarios de baja energía los cuales son responsables del contraste de la imagen, también se traduce en una reducción del daño causado a la muestra por el bombardeo de electrones.

Un recubrimiento ideal consiste en una película uniforme sobre la superficie de la muestra de tal forma que esta sea una replica exacta de la superficie que cubre. Para lograr esto es importante seleccionar cuidadosamente el metal y tiempo en el que se expone el material conductor a la muestra. El material mas recomendable para el recubrimiento de una muestra es la aleación de oro - paladio. (29,33)

PROCESO DE MICROSCOPIA ÓPTICA.

- 1.- Fijación (Evita la autólisis del tejido)
- 2.- Deshidratación (Alcoholes del 60 - 100%)
- 3.- Aclaración (Xilol, benzal, toluol o dioxano)
- 4.-Infiltración (Parafina fundida a 60 °C)
- 5.- Inclusión en parafina.
- 6.- Corte (Microtomo o Criotomo)
- 7.- Montaje en portaobjetos de vidrio (Grenetina a 40 °C)
- 8.- Coloración de las muestras (Hematoxilina - Eosina)
- 9.- Observación

PROCESO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO.

- 1.- Fijación (Conservación en glutaraldehído por 2 hrs.)
- 2.- Lavados (Con buffer de fosfatos pH 7.2 0.2 M cada 10 min., tres veces)
- 3.- Posfijación (Tetróxido de Osmio de 2 - 3 hrs.)
- 4.- Deshidratación (Alcoholes del 30 - 100% cada 10 min., repitiendo dos lavados en los porcentajes 95 y 100%)
- 5.- Secado a punto crítico
- 6.- Montaje en portamuestras (Líquido conductor de plata)
- 7.- Baño de oro
- 8.- Observación.

PREPARACIÓN DE REACTIVOS.

BUFFER DE FOSFATOS pH 7.2 , 0.2 M .

Se pesa el equivalente a 53.65 g de Na_2HPO_4 (7 H_2O) por cada litro de agua destilada. (Sol. A)

Por otra parte, se pesa el equivalente a 27.6 g de NaH_2PO_4 (H_2O) por cada litro de agua destilada. (Sol. B)

Finalmente, a la solución A se le mide el pH con la finalidad de ajustar el pH con ayuda de la solución B hasta obtener un valor de pH igual a 7.2.

GLUTARALDEHIDO al 2% (Fijador)

En 50 ml de buffer de fosfatos 0.2 M y pH DE 7.2 se vierten 8 ml de glutaraldehido al 25% y se llevan a un volumen de 100 ml con agua destilada.

HIDRATO DE CLORAL al 55%.

Se pesan 55 g de el principio activo puro y se llevan a una marca de aforo de 100 ml. Empleando como diluyente agua destilada.

TETRÓXIDO DE OSMIO (OsO_4).

- 1) Quitar la etiqueta después de haber humedecido la ampolla que contiene 1g de Tetróxido de osmio.
- 2) Lavar la ampolla con agua y detergente y finalmente enjuagar con agua destilada.
- 3) Poner la ampolla dentro de la botella ámbar (utilizando pinzas y evitando tocar la ampolla con las manos).
- 4) Romper la ampolla agitando la botella ámbar. La ampolla puede romperse también tocándola con la punta caliente de una varilla de vidrio.
- 5) Para la preparación de la sol. Stock del tetróxido de osmio al 4% agregar 25 ml. De agua destilada y guardar la solución en el refrigerador hasta que los cristales de OsO_4 se disuelvan completamente (La solución se emplea generalmente hasta el día siguiente).

La botella contenedora de la sol. preparada ha de sellarse cuidadosamente a fin de evitar la fuga de vapores de OsO_4 . La botella puede guardarse bajo la campana extractora.

Para la fijación de las muestras se utiliza generalmente una solución de OsO_4 al 2% que se prepara de la forma descrita a continuación: Se mezclan volúmenes iguales de la sol. Stock de OsO_4 al 4% en agua con la solución amortiguadora 0.2 M.

FIJACIÓN POR PERFUSIÓN.

Sin duda éste es el mejor método para la fijación de una muestra. Alguna de las ventajas es que se gana tiempo en recobrar el tejido situado profundamente, aunque luego haya que proceder a una segunda fijación con Tetróxido de Osmio; se tiene una dureza inicial del tejido lo cual facilita la disección y manipulación sin producir daño mecánico, además de que los tejidos no pierden su grado de hidratación vital y se conserva su arquitectura. A continuación describiremos la técnica de perfusión empleada en este estudio.

- 1) Administración por vía intramuscular del anestésico hidrato de cloral al 55% y con una posología de 4 ml. Por kg. de peso corporal.
- 2) Colocar al animal boca arriba sobre una superficie lisa, una vez que el animal se encuentre bajo anestesia general con la finalidad de sujetar extremidades inferiores y superiores con ayuda de cinta adhesiva.
- 3) Abrir al animal por la parte central del abdomen con ayuda de un bisturi o navaja muy filosa.
- 4) Localizar la arteria aorta descendente.
- 5) Realizar una incisión en la arteria femoral o iliaca.
- 6) Una vez localizada dicha arteria, proceder a colocar una aguja de tuberculina la cual se encuentra conectada a un equipo de venoclisis de Y, para enseguida abrir el contenedor que contiene buffer de fosfatos 0.2 M a pH de 7.2 en un lapso aproximado a 30 segundos; inmediatamente se abre el contenedor de glutaraldehido al 2% hasta que el corazón deje de latir.
- 7) Proceder a la toma de muestras (intestino delgado, hígado y riñón) en un lapso no mayor a los cinco minutos.
- 8) Eliminar el exceso de sangre con el buffer de fosfatos y proceder a seccionar los órganos por medio de navajas de rasurar nuevas.
- 9) Preservar las muestras, colectándolas en glutaraldehido (fijación).

GLOSARIO.

ANABOLISMO.- Cualquier proceso constructivo mediante el cual sustancias simples se convierten, por acción de células vivas, en compuestos más complejos; en especial materia viva.

ARRITMIA.- Cualquier variación del ritmo normal del latido cardiaco, que incluye arritmia sinusal, extrasístoles, bloqueo cardiaco, fibrilación auricular, aleteo auricular, pulso alternante y taquicardia paroxística.

ATAXIA.- Falta de coordinación muscular, irregularidad de la acción muscular.

DIATÉSIS.- Estado o tendencia del cuerpo, o una combinación de atributos en un individuo que lo hacen susceptibles a alguna anomalía o enfermedad.

EPIGASTRALGIA.- Dolor en la región epigástrica.

ESTOMATITIS.- Inflamación de los tejidos blandos de la boca.

EXANTEMA.- Erupción sobre la piel, cualquier fiebre o enfermedad eruptiva.

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA.- Baja de la presión arterial que se presenta al colocarse en posición erecta. Sin hipotensión postural.

HOMEOSTÁSIS.- Tendencia a la uniformidad o estabilidad en los edos. Corporales normales del organismo, por la coordinación de procesos fisiológicos en los que interviene el cerebro, los nervios, el corazón, los pulmones, los riñones y el bazo.

LEUCOPENIA.- Disminución por debajo del número normal de los leucocitos en la sangre periférica.

MÁCULA.- Mancha.

MACULOPAPULAR.- Lesión que presenta los caracteres de las máculas y las papulas.

MIOPATÍA.- Enfermedad del sistema muscular, especialmente una afección primaria de los músculos.

MIOSITIS.- Inflamación del tejido muscular, primitiva o secundaria a una afección general o una inflamación próxima.

MUSCULARIS.- Capa muscular de un órgano.

NEUROPATÍA.- Enfermedad del sistema nervioso. Sistema de tratamiento fundado en la acción de la actividad nerviosa sobre las células del cuerpo.

NICTURIA.- Incontinencia nocturna de orina; enuresis nocturna. Micción frecuente durante la noche, es decir, entre las siete de la noche y siete de la mañana. Eliminación de mayor cantidad de orina por la noche que durante el día.

PAPULOSO.- Relativo a las pápulas o caracterizado por ellas.

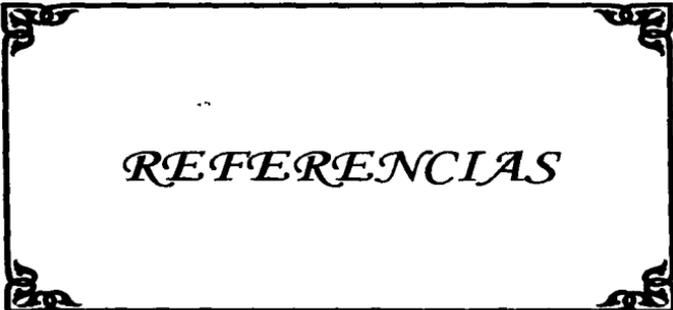
PARESTESIA.- Sensibilidad morbosa o alterada en calidad o intensidad, ya sea táctil (hormigueo, sensación de dedos de corcho, etc.) térmica o de cualquiera de los sentidos; sensación falsa o alucinativa de los sentidos.

POLIURIA.- Eliminación de una cantidad excesiva de orina.

PORFIRIA.- Defecto genético del metabolismo caracterizado por la presencia de cantidades aumentadas de porfirina o de sus precursores en la sangre y en otros tejidos, así como en las heces y orina. Hay dolor abdominal, polineropatía, convulsiones y psicosis, así como coloración oscura de la orina al colocarla a la luz del sol.

RETINOPATÍA.- Cualquier condición morbosa de la retina.

URTICARIA.- Ronchas o erupción. estado de la piel caracterizado por ronchas muy pruriginosas, con centros elevados, generalmente blancos, y un área circundante del eritema. Aparecen en grupos, ampliamente distribuidos en la superficie corporal.



REFERENCIAS

10. REFERENCIAS.

- 1.- Ainsa B. Miguel S., " Reacciones Adversas de los medicamentos y enfermedades iatrógenas ", Ed. Toroy, España 1980, p.p. 2- 30.
- 2.- A. Bevan John, " Fundamentos de Farmacología. Introducción a los principios de acción de los fármacos ", Ed. Harla, 2da. ed., México, D.F. 1982.
- 3.- A. Naranjo Claudio y col., " Métodos en farmacología clínica II, Comisión permanente de la farmacoepa de los Estados Unidos Mexicanos". Secretaria de Salud, 1992.
- 4.- A. Naranjo Claudio, du Sovich Patrick y Uso a E. Busto, " Métodos en farmacología clínica", Organización Panamericana de la Salud, 1992.
- 5.- Barbara MC, Van, RN. " Referencias farmacéuticas; Manual de consultas para los profesionales de la salud"; Ed. El manual moderno, México, D.F. 1995 p.p. 47 - 49.
- 6.- Brand Herman, Pérez Tamayo Ruy, " Amibiasis "; Ed. Fournier, México D.F. 1970 p.p. 83 - 84.
- 7.- Botero D., Abreu Martin L., " Eficacia y seguridad del tratamiento con Secnidazol en monodosis en el tratamiento de la amebiasis intestinal aguda no complicada en Latinoamerica. Un estudio multicéntrico; Colombia, México, Brasil "; Congreso Internacional de Quimioterapia; Ed. Excerpta Medica, Jerusalén, Israel 1989, p.p. 52 - 59.
- 8.- Botero D., Marcos Restrepo, " Parasitosis Humano "; Ed. Corporación para investigaciones biológicas, 2da. ed., Medellín, Colombia 1992, p.p. 25 - 34.
- 9.- Cohen, A.L., Marlow, D.P. And Garnenr, G.E., " A rapid critical point method using fluocarbons (Frebns) as intermediente and transitional fluids J. Microscopie "; 1978 7.(3) 331 - 342.

- 10.- Craig Charles R., " Farmacología Médica "; Ed. Interamericana, 1era. ed. México 1984. p.p. 725 - 726.
- 11.- Cuervo de Torres Erika, Vizcaino V. Martha, " Dicloroacetilquinolínol suspensión un día de tratamiento en la amibiasis intestinal en niños", Hosmil Médica, vol. 5, No. 1, 1984.
- 12.- C. Sherris John, " Microbiología Médica "; Ed. Doyma, Barcelona 1993, p.p. 765 - 767, 766 - 768, 782, 807 - 808.
- 13.- Dalton A. J., " A. Chrome-osmium fixative for electrón microscopio. Anta. Re. "; 1995, 121 : 281.
- 14.- Develoux M., et. al " Traitement de la giardiase par une dose unique de 30 mg/ kg. de Secnidazol "; Med. Afr Noire 1990, 37: 412 - 413.
- 15.- " Diccionario de especialidades farmacéuticas " (P. L. M.); Ed Mexicana, 40ava. ed., México 1995.
- 16.- " Diccionario Enciclopedico de las Ciencias Medicas ";Ed. Mc.Graw-Hill, 4ta. ed., Tomo 1-5, México 1985.
- 17.- Dorland, " Diccionario Enciclopedico Ilustrado de Medicina "; Nueva Editorial Interamericana, vol. 1, México, D.F. 1986.
- 18.- " Epidemiología ", Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, vol. 13, No. 20, México 1996. p.p. 10.
- 19.- Ericsson, J.L.E., Saldino, A.J., y Trump, B.F.; " Electron microscope observation of the influence of different fixatives on the appearance of cellular ultrastructure "; Z. Zellforsch Mikrosk. Anat., 1965, 66. 161 - 181.
- 20.- " Farmacovigilancia "; Una responsabilidad compartida; Ed. Churchill Livingtone, España 1992, p.p. 1 - 7 .

- 21.- Fernández Paulo, Brunet de Sá L., Oliveira de C.C., " Estudio clínico comparativo de un novo amebicida Quinfamida e de Metronidazol no tratamento da amebiase intestinal; A. Folha Medica; vol. 92, No. 1 e 2, Jainero, Fevereiro 1986, p.p. 1 --7.
- 22.- Frydman A. M., Lermar M., Le Roux Y., " Revisión de la Farmacocinética del Secnidazol en el hombre "; Francia; Ed. Excerpta Medica, XVI Congreso Internacional de Quimioterapia; Jerusalén, Israel 1989, p.p. 13 - 29.
- 23.- García Valdecasas Francisco, " Farmacología "; Ed. España, 7ma. ed., España, p.p. 518 - 519.
- 24.- Goth Andres, " Farmacología Medica "; Principios y conceptos; Ed. Doyma, 11ava, de., Barcelona, España 1984.
- 25.- G. Kessel Richard, H. Kardon Randy, " Tissues and Organs: a text-atlas of scanning electron microscopy. The university of iowa "; Ed. W:H: Freeman and Company; San Francisco, USA 1979.
- 26.- Guevara Luis, " Estudio Comparativo de Quinfamide frente a metronidazol en la amebiasis intestinal crónica del adulto "; Instituto Nacional de la Nutrición de México; AMX-02-R-Jul-87, p.p. 1 - 4.
- 27.- Guevara L., Tsao et al. " A. Study with Quinfamide in the treatment of chronic amebiasis in adults "; Clin Ther 1983, 6:43 - 6 .
- 28.- " Guia profesional de medicamentos "; Ed. Manual Moderno, 4ta. ed., México, D.F. 1993, p.p. 21 - 25.
- 29.- Hayat, M. A., " Principles and techniques of electron microscopy : Biological applications "; Van Nostrand reinhold Company, vol. 1, New York and London 1970.
- 30.- Huggnis Donald, " Ensaio Clínico Duplo-Cego com o win 40.014 no tratamento da amebiase intestinal crónica "; A. Folha Medica, Suplemento No. 1, vol. 85, Brasil 1982, p.p. 849 - 850.
- 31.- Javier Cortado Francisco, " Diccionario Medico Labor "; Ed. Labor, tomo 1,2, y 3, Buenos Aires, Argentina 1970.

- 32.- Karnivsky, M.J., " A formaldehyde - Glutaraldehyde fixative of high osmolarity for use in electron microscopy. J. Cell Biol., 1965, 27: 137A - 138A.
- 33.- Kay, D(De), " Techniques for electron microscopy "; 2nd ed. (Blackwell Scientific Publications, Oxford, England), 1961, 560 pages.
- 34.- Koopman J.S., " The investigation of related cases for the control of diarrhoeal in cities in developing countries "; Am J. Trop Med. Hyg., 1979, 28: 2.
- 35.- Lab. De investigación Rhone-Poulenc Rorer, Estudios sobre Secnidazol; Francia, p.p. 1 - 17.
- 36.- Litter Manuel, " Compendio de Farmacología "; Ed. El Ateneo, 4ta. ed., Buenos Aires, Argentina 1988, p.p. 807.
- 37.- Martínez P. Adolfo, " Amibiasis "; Ed. Panamericana, México 1989, p.p. 149.
- 38.- " Medicina Preventiva Clínica, Anuario de actualización de medicina "; IMSS Subdirección General Médica; vol. 7, México 1976, p.p. 397 - 399.
- 39.- Naranjo Plutarco, " Manual de Framacología, Reacciones Indeseables por drogas "; Ed. La Prensa Médica Mexicana, México 1968, p.p. 9 - 10.
- 40.- Nieto Silva Julio, Maldonado Gómez Y., " Ensayo Terapéutico con Dicloacetilquinolínol en el tratamiento de la amebiasis Intestinal en Humanos "; Hosmil Médica, vol. 3, No. 2, p.p. 65 - 69
- 41.- Olarte J., " El problema de las diarreas infecciosas ", boletín mensual epidemiología, sector salud, 1986, 1:5.
- 42.- Pelta Fernández Roberto, " Reacciones Adversas Medicamentosas, Valoración Clínica "; de Díaz de Stos; Madrid, España 1992, p.p. 3 - 21.
- 43.- Pérez Tamayo Ruy, " Introducción a la Patología ", Mecanismos de la enfermedad; Ed. Médica Panamericano, 2da. ed., México 1990, p.p. 267 y 274.

- 44.- R. Charles Craig, e. Stitzel Robert, " Farmacología Medica "; Ed. Interamericana, 1era. ed., México, D.F. 1984. p.p. 725 - 726.
- 45.- Remington, " Farmacia "; Ed. Medica Panamericana, 17ava ed., vol. 2, Argentina 1990, p.p. 1990 - 1993.
- 46.- Rodríguez M. Leticia, Vega C. Margarita y Navarro G. Gerardo, " Efecto de la Ropitoina sobre el infarto miocardio inducido mediante la ligadura coronaria experimental en la rata "; Estudio tisular y ultraestructural; México 1994, p.p. 111.
- 47.- Rojas F.A, et. Al., " Tratment of chronic amebiasis in pediatric patients with a suspension of Quinfamide "; Clin Ther, 1983, 6:47 - 51.
- 48.- Rojas F.A , Ledezma M.B., Martínez C.V., Garza R.G., " Treatment of chronic amebiasis in pediatric patients with a suspension of Quinfamide "; Clin Ther; 1983, 647 - 651.
- 49.- Soedin K, et. al. " Comparison between the efficacy of a single dose of secnidazole with a 5-day course of tetracycline and clioquinol in the treatment of acute intestinal amebiasis. Pharmatherapeutica, 1985, 4, 251 - 254.
- 50.- Soedin K. y Lelo A., " Dosis única de Secnidazol vs. La combinación de tetraciclina / Clíoquin en una pauta de 5 días en el tratamiento de la amebiasis intestinal "; Indonesia; Ed. Excerpta Medica, XVI Congreso Internacional de Quimioterapia, Jerusalem, Israel 1989, p.p. 46 -51.
- 51.- Soler C., "Estudio sobre la etiología de las diarreas infecciosas"; Boletín mensual epidemiología, sector salud, 1986, 1:5.
- 52.- S. Lesson Thomas, C. Roland Lesson, " Histología "; Ed. Interamericana, 4ta. ed, México, D:F: 1984, p.p. 92,94,360 - 631.
- 53.- Trissl D., " Immunology of entamoeba histolytica in human and animal host 2., Rev. Inf. Dis., 1982, 4 (6): 1154 - 1184.
- 54.- Vargas Dominguez Armando, " Gastroenterología "; Ed. Interamericana, México 1989.

55.- Videau D., et al "Secnidazole : a 5-nitroimidazole derivative with a long half-life "; Br. J. Vener Dis; 1978, 54:77 - 80.

56.- "Who World health statistics anual, world health organization "; Ginebra 1985.

57.- Willis A.T.; " Una visión orientativa sobre secnidazol; excerpta medical communications B.V. "; XVI Congreso Internacional de Quimioterapia, Jerusalem, Israel, 1989, p.p. 1 - 2.