



11226

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 68
TULPETLAC, ESTADO DE MEXICO

108

**METRONIDAZOL Y LOS NIVELES
SERICOS DEL COLESTEROL**

289960

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

P R E S E N T A E L

DR. ABEL QUIROZ RABANALES

MEDICO RESIDENTE DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 68



2001

TULPETLAC, EDO. DE MEX.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

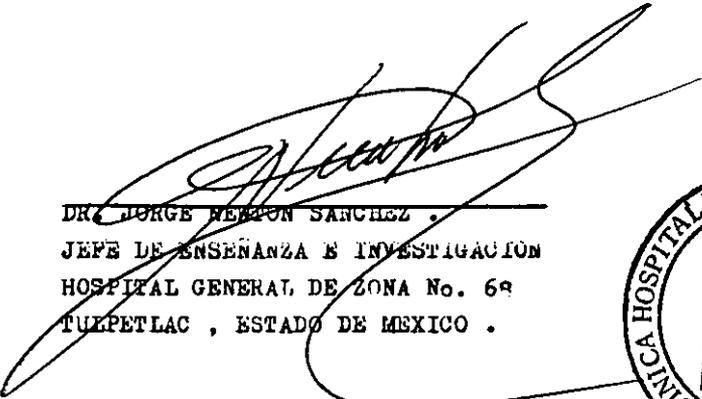
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE



DR. SALVADOR AGUILAR FERNANDEZ DE LARA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 68 .
TULPETLAC , ESTADO DE MEXICO .


~~DR. JORGE NELSON SANCHEZ .~~
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 6ª
TULPETLAC , ESTADO DE MEXICO .



**Jefe de Enseñanza
e Investigación**

~~DR. ARMANDO ROJAS GUZMAN .~~
COORDINADOR DE RESIDENTES
DE MEDICINA FAMILIAR .
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 6ª
TULPETLAC , ESTADO DE MEXICO .

C O N T E N I D O

CAPITULO I	
INTRODUCCION	1
CAPITULO II	
ANTECEDENTES	2
CAPITULO III	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
CAPITULO IV	
HIPOTESIS	9
CAPITULO V	
MATERIAL Y METODOS	10
CAPITULO VI	
DISCUSION DE RESULTADOS	12
CAPITULO VII	
ANALISIS ESTADISTICO	25
CAPITULO VIII	
CONCLUSIONES	27
CAPITULO IX	
BIBLIOGRAFIA	2ª

C A P I T U L O I

* INTRODUCCION *

1.- INTRODUCCION

El metronidazol es un medicamento de empeo corriente en Medicina Familiar , principalmente por su efecto antiparasitario a diferentes niveles , - intestinal o vaginal , y por otras especialidades por su efecto bactericida .

Hasta el momento el metronidazol ha sido estudiado ampliamente , encontrando diversas cualidades que mencionaremos en los Antecedentes , pero nunca su relación con los niveles séricos de colesterol. Dicha relación puede ser importante , ya que su -- empleo en forma cotidiana puede disminuir los ni--veles séricos de Colesterol y así prevenir enfermedades que a largo plazo pueden causar la muerte , como la atersclerosis y secundariamente infarto - al miocardio .

Esto es planteado en forma hipotética ya que va a depender de que sí su efecto del metronidazol es disminuir los niveles séricos de colesterol , - a que dosis mínima , durante que tiempo se mantie--ne su efecto y sí es tolerable para el paciente .

El objeto de este trabajo , es precisamente - determinar dichos parametros y proponer al medica--mento . de acuerdo a los resultados obtenidos .

C A P I T U L O I I

* A N T E C E D E N T E S *

2.- ANTECEDENTES

2.1 METRONIDAZOL .

El metronidazol fue descubierto en francia - en 1957 y se convirtió en el fármaco de elección para tratar tricomoniasis. Despues se comprobó -- que era eficaz en la amibiasis y la giardiasis . Aunque su actividad contra las bacterias anaero-- bicas se advirtió inicialmente en 1962 , durante más de un decenio no se apreciaron plenamente las deducciones clínicas . Ensayos clínicos ulterio-- res demostraron eficacia para tratar infecciones causadas por bacterias anaerobias, entre ellas - Bacteroides fragilis .

El metronidazol es un fármaco de nitroimi-- dazol : 1-(beta-hidroxietil)-2-metil-nitroimida-- zol . Es muy activo contra anaerobios obligados - pero carece de actividad clínicamente importante contra anaerobios facultativos y aerobios obliga-- dos .

Mecanismo de Acción

El metronidazol es compuesto de peso mole-- cular bajo (P.M.,171) que difunde igualmente bien al interior de las bacterias anaerobias y anaero-- bicas (1). La característica común de los micro-- organismos sensibles es que son anaerobios y po-- seen proteínas para transporte de electrones con potencial de oxidoreducción bajo .

Estas proteínas pueden reducir el radical -- nitro del metronidazol por una reacción química -- no enzimática (2). La reducción tiene papel doble (3) a saber : disminuye la concentración intracelular del fármaco no modificado y de esta manera conserva un gradiente que fomenta la captación , y genera compuestos tóxicos para la célula . La toxicidad no es mediada por los productos últimos -- de la reducción , sino por compuestos intermedios inestables o por radicales libres (4). Los datos disponibles indican que los productos tóxicos pasajeros se conjugan al DNA e inhiben la síntesis del mismo , lo cual origina muerte celular (5) .

Farmacocinética

Absorción :

El metronidazol administrado por vía oral -- se absorbe casi por completo en el aparato intestinal . El índice de absorción varía en distintos sujetos . La concentración sérica máxima se alcanza en diferente tiempo (generalmente una a tres -- horas) después de una dosis oral .

Una dosis de 250 mg por vía oral a adultos -- produce espiga de concentración sérica de 5.1 ug por mililitro . Las concentraciones séricas disminuyen lentamente y son en promedio de 0.65 ug y -- 1.36 ug/ml 25 horas después de una dosis de 250mg o de 500 mg respectivamente . La concentración -- sérica máxima varía casi linealmente con la dosis. La semivida sérica ha variado en distintos estudios de 7 a 8.7 horas (6) .

La absorción del metronidazol no disminuye de manera importante por la ingestión simultánea de alimentos . Las concentraciones séricas máximas son iguales cuando se administra el fármaco - en ayunas o despues de los alimentos ; sin embargo , puede haber efecto notable en cuanto al tiempo necesario para alcanzar las concentraciones máximas .

Una dosis de 500 mg administrada por vía intravenosa en adultos en un lapso de 20 minutos produce concentración séricamáxima media de 18 ug por mililitro al terminar la inyección, seguida de una disminución rápida inicial, que depende de distribución de la sangre hacia los tejidos , llegando en forma gradual con una semivida de 7.3 horas .

El metronidazol se absorbe lentamente cuando se administra en forma de supositorio rectal .

Distribución :

El metronidazol en concentraciones de 8 ug/ml presenta conjugación de 1 % a proteínas plasmáticas (7). El que no haya conjugación a proteínas plasmáticas facilita la distribución adecuada en tejidos y líquidos corporales .

El Metronidazol llega adecuadamente a secreciones vaginales , líquido seminal , saliva y leche (8), tambien se logran concentraciones tera--

péuticas en líquido de empiema y el absceso hepático ., así mismo se introduce fácilmente en los tejidos pelvicos como miometrio y trompas de falopio , llega adecuadamente al líquido cefalorraquídeo en una concentración aproximada del 50% de la sérica simultaneamente (9) , abscesos cerebrales y bilis en concentraciones semejantes al suero .

Excreción :

Sólo 15% de una dosis oral de metronidazol - se excreta sin modificación por la orina . La mayor parte del metronidazol administrado se metaboliza en el hígado. Alrededor de 25% de la dosis administrada se presentan en la orina en forma -- del metabolito hidroxilado y 14% como conjugado - de metronidazol y su metabolito hidroxilado .Alrededor del 14% de las dosis se excreta por las -- heces (10).

La semivida de eliminación del metronidazol en pacientes sin función renal es igual que en -- sujetos normales (11) . Durante la hemodialisis - el metronidazol se elimina rápidamente y la semivida disminuye a 2.6 horas . Con dosis repetidas se acumula metabolito en paciente anúricos pero - son eliminados rápidamente en la diálisis .

En pacientes de trastorno de la función hepática , la depuración plasmática de metronidazol - disminuye y quizás se necesite ajustar la dosis .

Usos terapéuticos :

El metronidazol se a empleado para infecciones por gérmenes anaerobios , Vaginitis inespecífica , tricomoniasis , amibiasis , giardiasis y se a utilizado como profilactico en intervenciones quirurgicas con alto riesgo de infecciones postoperatorias por gérmenes anaerobios .

Carcinógenicidad :

La alimentación duradera de dosis altas de metronidazol en ratones , aumenta la frecuencia de linfoma maligno y adenoma pulmonar (12). Estudios semejantes han comprobado que en ratas ocurren hepatocarcinomas y tumores mamarios (13) . Sin embargo , estos efectos no se han comprobado en otros modelos animales .

Hasta la fecha no hay datos que sugieran que el metronidazol sea carcinógeno en seres humanos . (14)

Mutágenecidad :

El metronidazol aumenta el índice de mutación espontánea de algunas bacterias aerobias in vitro (15), Sin embargo en diversos sistemas de ensayo in vitro no se ha comprobado que el metronidazol sea mutágeno para los mamíferos .

La aprarición de defectos congénitos de nacidos de mujeres tratadas con metronidazol durante el embarazo , a sido investigado en pocos estudios

Sin embargo el número de pacientes estudiadas no -
basta para descartar el riesgo comparativamente pe
queño para el feto . El metronidazol atraviesa la-
barrera placentaria y llega a la circulación fetal
por lo que el medicamento debe emplearse en el em-
barazo sólo si hay indicación neta, y se evitara --
durante el primer trimestre de gestación .

C A P I T U L O I I I

* P L A N T E A M I E N T O D E L P R O B L E M A *

3.- Planteamiento del Problema

Es bien sabido que la aterosclerosis en el paciente senil es muy frecuente , predisponiendolos a obstrucciones arteriales a diferentes niveles y - en especial a nivel de arterias coronarias .

En un estudio realizado en 1982 , encontrarón en forma accidental , disminución del colesterol - sérico , en 5 pacientes que recibieron tratamiento con metronidazol por diversas patologías .

Lo anterior nos lleva a los siguientes cuestionamientos :

¿Es posible prevenir la aterosclerosis y así - disminuir su incidencia en el paciente senil ?

¿ El metronidazol puede ser utilizado para - dicho fin ?

Y de serlo , ¿ bajo que condiciones ?

El encontrar las respuestas a estas interrogantes es el objetivo principal de este trabajo .

C A P I T U L O I V

* H I P O T E S I S *

4.- H I P O T E S I S

El metronidazol administrado por Via Oral ,
disminuye los niveles séricos de Colesterol .

C A P I T U L O V

* MATERIAL Y METODOS *

5.- MATERIAL Y METODOS

Para el estudio se seleccionarán pacientes en el servicio de Consulta Externa de Medicina Familiar del Hospital General de Zona No. 68 del IMSS, bajo los siguientes criterios de inclusión y exclusión :

Criterios de inclusión :

- Pacientes derechohabientes del IMSS
- Cualquier sexo .
- Rango de edad entre 20 y 60 años .
- Sin evidencia de hepátopatía , por clínica y laboratorio .
- Y que no acostumbren la ingesta de bebidas alcohólicas .

Criterios de exclusión :

- Que no reúnan los criterios anteriormente señalados .
- Que cursen con otra patología que altere el metabolismo de los lípidos .
- Que no lleven a cabo las indicaciones dadas

La selección se llevo a cabo por el medico Residente , ayudado por los Medicos Familiares de Base de dicho servicio .

Al ser integrados , los pacientes seleccionados, al grupo de estudio , se les realizó interrogatorio y exámenes de laboratorio como BH ,QS, EGO y PPH - con el fin de detectar alguna patología hepática -

u otra alteración que modifique el metabolismo de los lípidos .

Se formaron tres grupos de pacientes a los que se les administró diferentes dosis de metronidazol , siendo :

- Grupo I , 250mg , 3 veces al día por 10 días
- Grupo II, 500mg , 3 veces al día por 10 días
- Grupo III, 750mg , 3 veces al día por 10 días

Para formar el tercer grupo , se incluyeron únicamente a pacientes cuyo peso corporal fuera mayor de 70 Kg .

Se tomaron dosificaciones de Colesterol al ~~en~~ inicio , al termino y 5 días despues del tratamiento .

Las determinaciones de colesterol fueron realizadas en el Laboratorio de la unidad .

La valoración de los resultados obtenidos , - fué hecha por el Medico Accesor o Coordinador del estudio y el Medico Residente colaborador .

C A P I T U L O VI

* DISCUSION DE RESULTADOS *

9.- DISCUSION DE RESULTADOS

En el estudio se incluyeron a 47 pacientes en total , de los cuales el 46.8 por ciento fuerón - hombres y el 53.2 por ciento mujeres (grafica 1) siendo divididos en tres grupos como se muestra en la tabla 1 .

El rango de edades osciló entre los 20 y 60 - años de edad con un promedio de 34.2 años (tabla y grafica 2) .

Diferentes dosis de metronidazol fuerón administradas a cada grupo :

Grupo I	250 mg 3 veces al día por 10 días .
Grupo II	500 mg 3 veces al día por 10 días .
Grupo III	750 mg 3 veces al día por 10 días .

Se tomarón controles de colesterol sérico al inicio , al final y 5 días despues del tratamiento (tablas 3 , 4 y 5) .

En el grupo I se encontró que a nueve de los pacientes sometidos al estudio, disminuyó los valores séricos de colesterol en un promedio de 23.3 mg/dl por debajo del valor inicial al tratamiento,

Los nueve pacientes representarán el 60 por ciento de los integrantes de este grupo (gráfica 3)

En el grupo II , el 68 por ciento de los paciente presentó disminución del colesterol sérico en un promedio de 28.1 mg/dl con respecto al valor inicial (gráfica 4) .

En el Grupo III , el 93 por ciento de los pacientes incluidos en este grupo , disminuyó su colesterol en un promedio de 54.6 mg/dl con respecto al valor inicial (gráfica 5) .

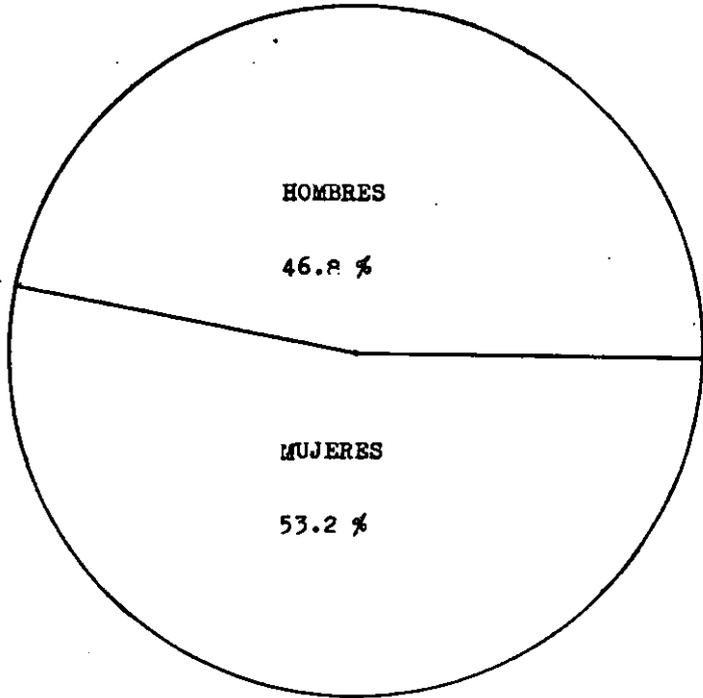
Como se puede observar de lo anterior existe una relación directa entre la dosis de metronidazol y los niveles séricos de colesterol . A mayor dosis , mayor disminución del colesterol en sangre. (gráfica 6)

El 80 por ciento de los pacientes que disminuyeron sus niveles de colesterol en sangre , volvió a niveles cercanos al inicial a los 5 días posteriores de haber suspendido el tratamiento .

GRUPO	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
I	8	7	15
II	9	7	16
III	8	8	16
TOTAL	25	22	47
PORCENTAJE	46.8	53.2	100

T A B L A I

TOTAL DE PACIENTES AGRUPADOS POR
SEXO Y GRUPO DE ESTUDIO



G R A F I C A I

**PORCENTAJE DEL TOTAL DE PACIENTES
POR SEXOS**

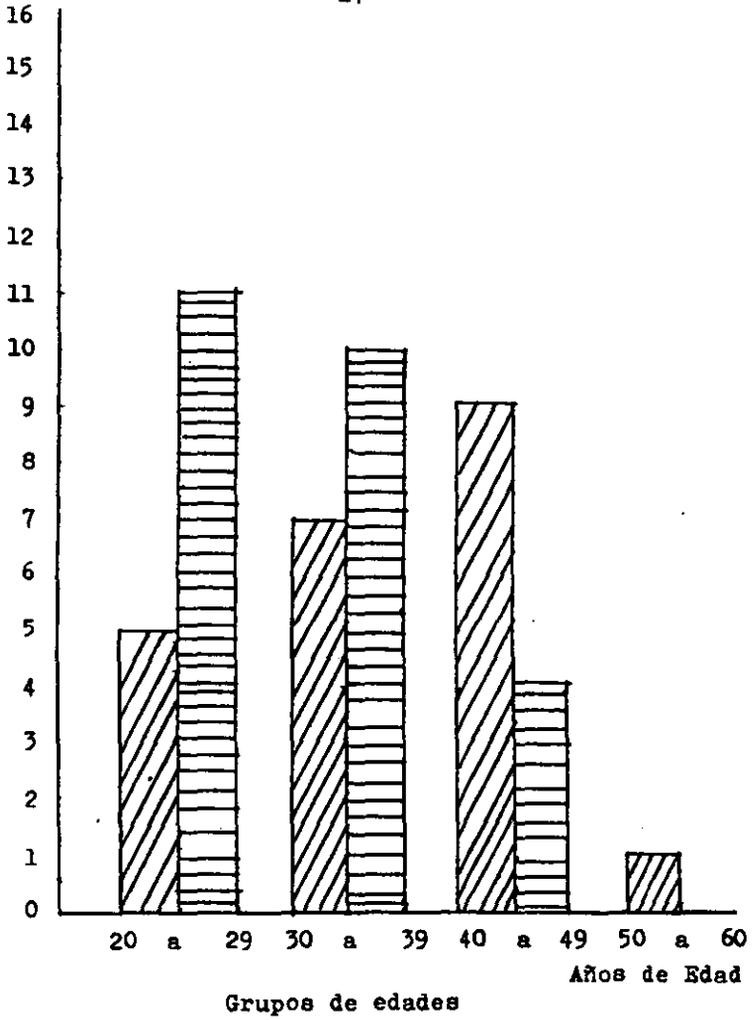
GRUPOS DE EDAD (AÑOS)	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
20 a 29	5	11	16
30 a 39	7	10	17
40 a 49	8	4	13
50 a 60	1	0	1
TOTAL	22	25	47

T A B L A 2

TOTAL DE PACIENTES POR GRUPOS DE EDAD
Y SEXO .

No.
de Pacientes

- 17 -



GRAFICA 2

 HOMBRES
 MUJERES

	COLESTEROL INICIAL	COLESTEROL TERMINAL	COLESTEROL CONTROL
1	180	170	190
2	230	200	210
3	160	180	150
4	240	200	210
5	190	180	190
6	210	220	200
7	200	180	170
8	160	140	170
9	240	220	210
10	170	190	190
11	180	180	160
12	190	210	210
13	160	170	180
14	230	200	190
15	240	210	210

T A B L A 3

Resultados de colesterol del grupo I

	COLESTEROL INICIAL	COLESTEROL TERMINAL	COLESTEROL CONTROL
1	200	180	210
2	180	170	190
3	190	200	180
4	160	170	150
5	210	200	220
6	240	190	200
7	210	200	190
8	230	210	220
9	220	230	220
10	210	240	200
11	160	170	170
12	190	160	180
13	210	180	190
14	190	150	200
15	240	200	230
16	180	120	190

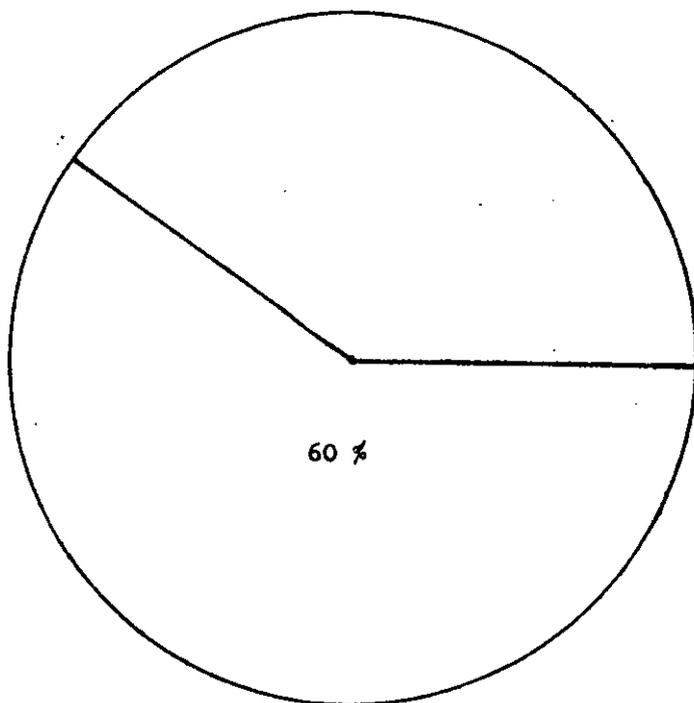
T A B L A 4

Resultados de colesterol del grupo II

	COLESTEROL INICIAL	COLESTEROL TERMINAL	COLESTEROL CONTROL
1	200	130	190
2	170	120	180
3	190	110	160
4	180	160	170
5	190	130	190
6	170	150	200
7	230	160	200
8	210	200	220
9	220	140	190
10	220	190	240
11	240	160	200
12	210	220	180
13	250	200	230
14	210	160	190
15	220	140	200
16	190	130	200

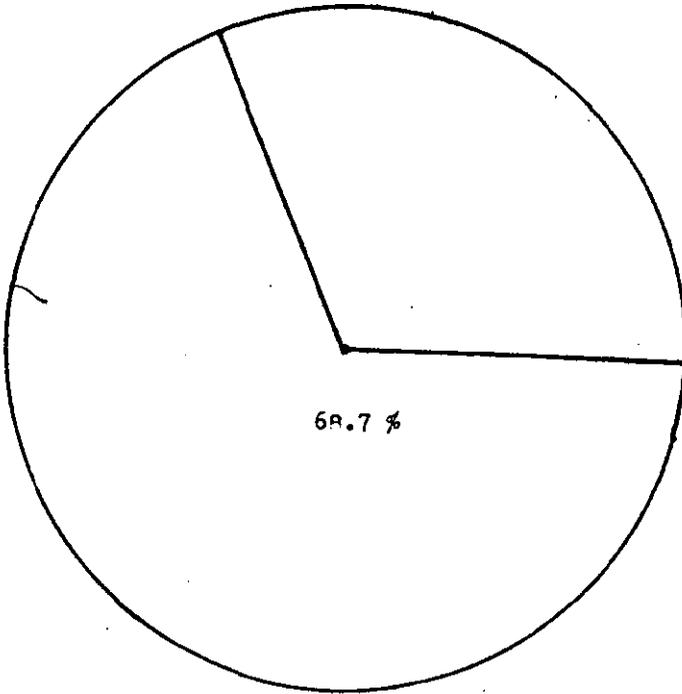
T A B L A 5

Resultados de colesterol del grupo III



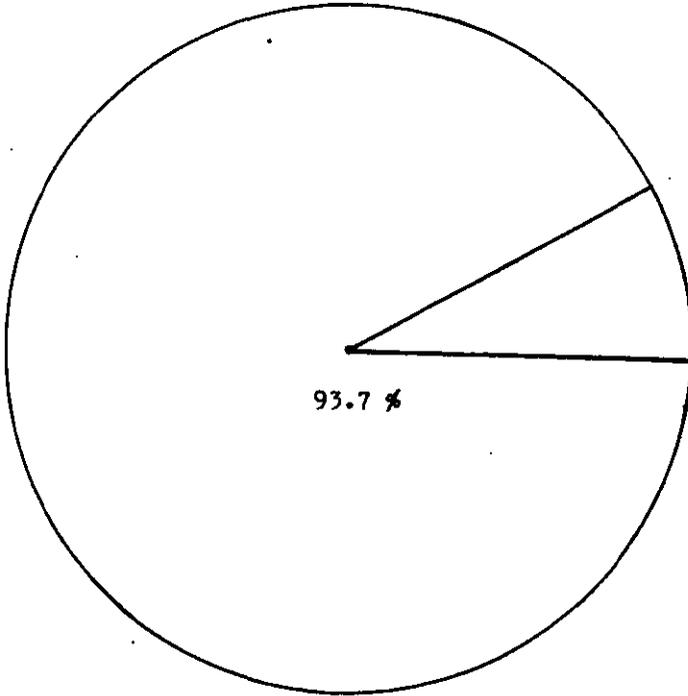
G R A F I C A 3

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTA-
RON DISMINUCION DE COLESTEROL SERICO
EN EL GRUPO I .



GRAPICA 4

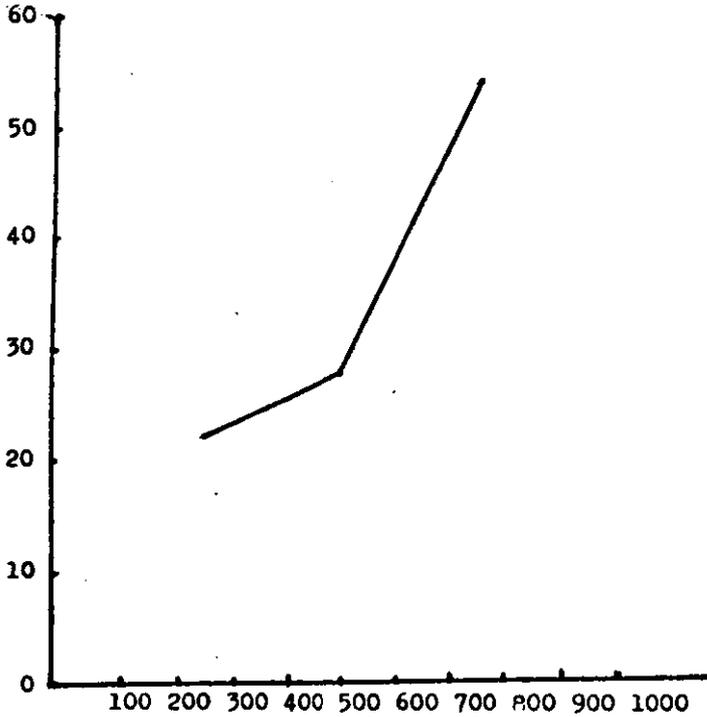
PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON DISMINUCION DEL COLESTEROL SERICO EN EL GRUPO II .



G R A F I C A 5

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTA-
RON DISMINUCION DE COLESTEROL SERICO
EN EL GRUPO III .

mg/dl de colesterol



mg de Metronidazol
3 veces al día

GR A F I C A 6

RELACION DIRECTA ENTRE DOSIS DE METRONIDAZOL Y DISMINUCION DE COLESTEROL --
SERICO CON RESPECTO AL VALOR INICIAL .

C A P I T U L O V I I

* ANALISIS ESTADISTICO *

ANALISIS ESTADISTICO

GRUPO	No. Pacientes Disminuyó el colesterol	No. Pacientes que no dismi nuó el co-- lesterol .	Total
I	9 a	6 b	15
II	11 c	5 d	16
III	15 e	1 f	16
	35	12	47

GRADOS DE LIBERTAD :

$$(3-1) (2-1) = (2) (1) = 2$$

VALORES ESPERADOS :

$$A = \frac{35 \times 15}{47} = 11.17$$

$$B = \frac{12 \times 15}{47} = 3.82$$

$$C = \frac{35 \times 16}{47} = 11.91$$

$$D = \frac{12 \times 16}{47} = 4.08$$

$$E = \frac{15 \times 16}{47} = 5.10$$

$$F = \frac{12 \times 16}{47} = 4.08$$

$$\chi^2 = \sum_r \sum_c \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \frac{(9-11.17)^2}{11.17} + \frac{(6-3.82)^2}{3.82} + \frac{(11-11.91)^2}{11.91} + \frac{(5-4.08)^2}{4.08} \\ &+ \frac{(15-5.10)^2}{5.10} + \frac{(1-4.08)^2}{4.08} = \end{aligned}$$

$$0.42 + 1.24 + 0.069 + 0.295 + 19.217 + 2.325 =$$

$$\chi^2 = 23.556$$

$$p < 0.005$$

C A P I T U L O V I I I

* C O N C L U S I O N E S *

10.- CONCLUSIONES

El empleo de metronidazol en individuos sanos por Via Oral , demostró disminuir los niveles séricos de colesterol , siendo más aparente en cuanto mayor sea la dosis empleada .

Los efectos indeseables del medicamento fueron frecuentes , durante el tratamiento , principalmente a altas dosis .

Lo anterior hace que el metronidazol no pueda emplearse como preventivo de la aterosclerosis ya que la dosis mínima efectiva fué de 750 mg tres veces al día y los efectos indeseables a esta dosis son muy frecuentes , para su empleo en forma cotidiana .

Los niveles de colesterol sérico regresan a niveles cercanos al inicial 5 días despues de suspender el tratamiento, lo que demuestra que su efecto no se mantiene por periodos prolongados .

Sin embargo , cabe la posibilidad de que este medicamento pueda emplearse en pacientes que cursen con Hiperlipidemias , lo cual seria objeto de un nuevo estudio .

C A P I T U L O IX

* BIBLIOGRAFIA *

11.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Tally, F.P., Goldin, B.R., Sullivan, N., et al.: Antimicrobial activity of metronidazole in -- anaerobic bacteria . Antimicrob. Agents Chemother., 13:460, 1978 .
- 2.- Muller, M., Lindmark, D.G., and McLaughlin, J., : Mode of action of metronidazole on anaerobic - microorganisms. In Finegold S.M.(ed) : Metronidazole. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Amsterdam, Excerpta , 1977 p. 12 .
- 3.- Edwards, D.I., Dye, M., and Carne, H.: The selective toxicity of antimicrobial nitroheterocyclic drugs. J. Gen. Microbiol., 76:135, 1973 .
- 4.- Chien, Y.W., and Mizuba, S.S. : Activity-Electro reduction relationship of antimicrobial metronidazole analogues. J. Med. Chem., 21:374, 1978 .
- 5.- Edwards, D.I.: The action of metronidazole on - DNA . J. Antimicrob. Chemother ., 3:43, 1977 .
- 6.- Ralph, E.D., Clarke, J.T., Libke, R.D., et al.: -- Pharmacokinetics of metronidazole by bioassay. Antimicrob. Agents Chemother., 6:691, 1974 .
- 7.- Sanvordeker, D.R., Chien, Y.W., Lin, T.K. et al : Binding of metronidazole and its derivatives to plasma proteins: An assessment of Drug binding phenomenon. J. Pharm. Sci., 64:1797, 1975 .

- 8.- Gray, M.S. Kane, P.O., and Squiers, S.: Further observations on metronidazole .Br.J. Vener. -- Dis ., 37:278,1961 .
- 9.- Warner, J.F., Perkins, R.L., and Cordero, L.: --- Metronidazole therapy of anaerobic bacteremia, meningitis and brain abscess. Arch.Intern. Med. 139:167,1979 .
- 10- Schwartz, D.E., and Jeunet, F.: Comparative pharmacokinetic studies of ornidazole and metronidazole in man . Chemotherapy, 22:19,1976 .
- 11- Cerat, G.A. McHerry, M.C. et al.: Metronidazole in renal failure. In Finegold, S.M. (ed) : Metronidazole . Proceedings of the International -- Metronidazole Conference . Amsterdam, Excerpta Medica, 1977 p.404 .
- 12- Rustia, M., and Shubik, P.: Experimental induction , mammary tumors, and other tumors with - metronidazole in noninbred Sas: MRC(WI) BR rats J.Natl.Cancer Inst., 63:863,1979 .
- 13- Cohen, S.M., Enturk, E., Von Esch, A.M. : Carcinogenicity of 5-nitrofurans, 5-nitromidazoles , - 4-nitrobenzenes and related compounds. J.Natl. Cancer Inst. 51:403,1973 .
- 14- Beard, C.M., Noller, K.L., O Fallon, W.M. : Lack - of evidence for cancer due to use of metronida zole . N.Engl.J. med. , 301:519,1979 .

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 15.- Lindmark,D.G.,andMuller,M.: Antitrichomonad -
action, mutagenicity and reduction of metro--
nidazole and other nitroimidazoles . Antimi--
crob. Agents Chemother ., 10:476 ,1976 .