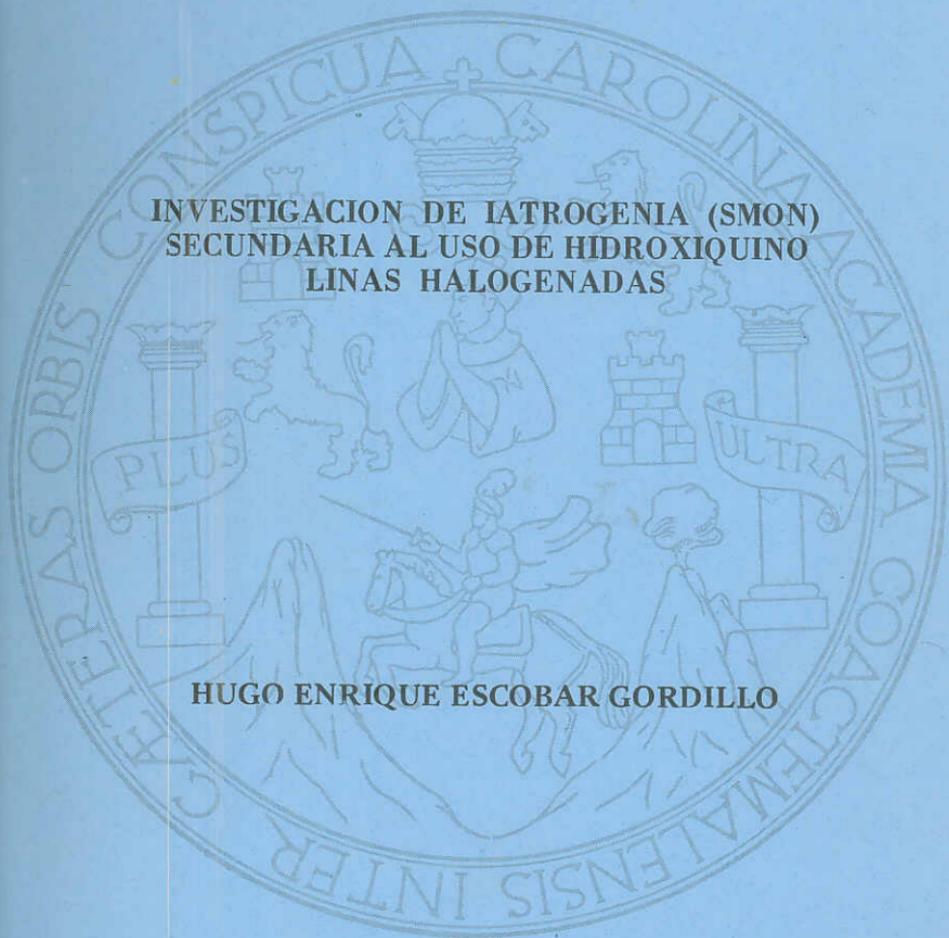


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

INVESTIGACION DE IATROGENIA (SMON)
SECUNDARIA AL USO DE HIDROXIQUINO
LINAS HALOGENADAS

HUGO ENRIQUE ESCOBAR GORDILLO



PLAN DE TESIS

- I- INTRODUCCION.
- II- JUSTIFICACION.
- III- OBJETIVOS.
- IV- HIPOTESIS.
- V- REVISION DE LITERATURA.
 - a- Hidroxiquinolinas Halogenadas.
 - b- Síndrome Neuropatico Mielóptico Subagudo.
- VI- MATERIAL Y METODOS.
- VII- ANALISIS DE DATOS.
- VIII- TABLAS ESTADISTICAS.
- IX- DISCUCION Y RESUMEN.
- X- CONCLUSIONES.
- XI- RECOMENDACIONES.
- XII- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

En Guatemala, así como en la mayoría de los países subdesarrollados, una de sus principales patologías la constituyen los procesos infecciosos gastrointestinales, de diferente etiología.

Muchos de estos procesos, no son debidamente diagnosticados, dado que en nuestro medio, no se cuenta con los suficientes medios de laboratorio y porque en un menor grado, el agente causal es de difícil reconocimiento.

Durante muchos años hemos utilizado in discriminadamente una serie de fármacos para combatir dichos procesos. Es así como -- en la actualidad prescribimos los mal llamados antisépticos gastrointestinales, cuando estos fueron creados para una función específica; la amebiasis intestinal.

Sabemos que actualmente, existen fármacos específicos para cada tipo de diarrea, así contamos también con drogas de mejor acción contra la amebiasis en todas sus formas, pero su costo las hacen inalcanzables para la mayoría de la población.

Por esta razón nos referiremos, particularmente a los compuestos de Oxiquinolinas Halogenadas (Yodo-clorhidroxiquin, diodonidroxiquin y sus derivados), fármacos -- que en la actualidad son las drogas más -- empleadas, para el tratamiento de las diarreas inespecíficas y sospechas de amebiasis intestinal.

JUSTIFICACION

Durante mucho tiempo, se ha venido utilizando las oxiquinolinas halogenadas, la mayoría de las veces en una forma casi empírica, por mucho tiempo y grandes dosis.

Dado su bajo costo y ser un producto que se vende sin prescripción médica, incluso en las mismas tiendas además de constituir el "caballito de batalla" del médico general, para combatir los procesos diarreicos no bien establecidos, y ser un producto base de la Dirección General de Servicios de Salud, que se expide a los diferentes centros y Puestos de Salud.

En vista de lo anterior y estudios realizados en los últimos años, principalmente por los investigadores Japoneses, quienes han manifestado, el surgimiento de una nueva patología: El Síndrome de Neuropatía subaguda, caracterizado por neuropatía periférica, atrofia muscular progresiva, hasta la paraplejía y atrofia óptica progresiva, que puede conducir a la ceguera, teniendo como común denominador el uso de las oxiquinolinas halogenadas. Hemos decidido efectuar el presente trabajo conscientes -- de que los resultados no serán definitivos, pero sí confiamos en que serán el punto de partida, para futuras investigaciones y -- como foco de duda, para el uso desmedido de la oxiquinolinas halogenadas.

OBJETIVOS

- 1- Determinar si en Guatemala existen casos de problemas neurológicos y ópticos, secundarios a la administración de Oxiquinolinas halogenadas.
- 2- Motivar a los organismos correspondientes, para un control efectivo, sobre todos aquellos fármacos, que se expenden libremente y que son capaces de producir problemas ulteriores.
- 3- Poner en manos del Médico general y estudiantes de Medicina, un documento que logre despertar duda, sobre problemas posteriores al uso de compuestos del tipo -- de Oxiquinolinas halogenadas.

HIPOTESIS

- 1- En Guatemala, no se presentan casos de - Neuritis periférica y daño óptico por administración de Oxiquinolinas Halogenadas.
- 2- Algunos procesos neurológicos y ópticos, son poco relacionados, con el antecedente de ingesta de compuestos halogenados.

HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS

Se trata de un conjunto de drogas obtenidas por síntesis, que son derivadas de la 8-hidroxiquinolina y que poseen dos átomos de halógenos, ya sea iodo solo o con cloro siendo utilizadas principalmente la iodoclorhidroxiquin (5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina) y la diiodohidroxiquin (5,7 diiodo-8-hidroxiquinolina).

En la amebiasis humana, estas sustancias actúan en las formas intestinales, tanto agudas como crónicas.

Su acción se ejerce tanto sobre los trofozoitos, como sobre los quistes haciéndolos desaparecer de las heces de los pacientes, pero dicho efecto, solamente se produce en la luz del intestino o sobre la superficie de la mucosa, debido a la limitada absorción de estas drogas y a su escasa concentración en los órganos internos, por consiguiente - las mismas no tienen acción en la amebiasis extraintestinal.

No es posible concluir, sobre la potencia relativa de los distintos derivados de la hidroxiquinolina su contenido halógeno, no puede dar la pauta porque en primer lugar, su acción paratocida se debe más bien al núcleo de la hidroxiquinolina y además por la insolubilidad, de dichas drogas, no se sabe exactamente cuanto se aprovecha de cada una de ellas.

Diferentes investigaciones, han demostrado, que estos compuestos, poseen gran poder invitro, como antibacterianos, sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, estos efectos son bactericidas o bacteriostáticos, según las concentraciones empleadas.

También estos compuestos poseen acción fungisida en casos de *Cándida Albicans*. *T. Metagrophytes*, *T. Gypseun*.

Administradas por vía bucal la (única utilizada), las hidroxiquinolinas halogenadas, son absorbidas poco en el intestino. Conociéndose poco el destino de dichas drogas en el organismo. No se han identificado bien los metabolitos de la biotransformación, pero se sabe que la mayor parte de la droga se excreta, principalmente en la orina (60%).

Las hidroxiquinolinas halogenadas, son capaces de producir ardor epigástrico, náuseas, cólicos y diarrea, así como iodismo, actualmente se investiga problemas neuríticos periféricos y pérdida de la visión.

LA AMEBIASIS INTESTINAL CONSTITUYE LA INDICACION FUNDAMENTAL DE LAS HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS

DIODOHIDROXIQUINA: Contiene no menos del 96% de la droga y 64% de iodo. Es un polvo microcristalino, amarillento y parduzco, practicamente insoluble en agua, escasamente soluble en alcohol. Siendo su forma farmacéutica comercial, la de tabletas de 200 y 650 mgs.

IODOCLORHIDROXIQUINA: Contiene un 40% de iodo y 12% de cloro, es un polvo blanco amarillento parduzco, esponjoso, de olor suave - característico, prácticamente insoluble en agua y alcohol siendo su forma farmacéutica comercial, la de tabletas de 250 mgs. y polvo pulverizador de 3 g.

SINDROME NEUROPATICO MIELOPTICO SUBAGUDO
(NMOSA)
(SMON)+

+(Subacute Myelo-optic Neuropathy)

Clínicamente es una neuropatía periférica, acompañada de parálisis de miembros inferiores, problemas de la visión, hasta la ceguera.

Neuropatológicamente, es el daño del axon del nervio óptico, columnas lateral y posterior de la espina dorsal, bajo L₁ y T₁₀ y nervios periféricos (10).

Una epidemia de 10,000 casos del nuevo síndrome neurológico gastrointestinal y neuropatía mielóptica subaguda, ocurrió en el Japón entre los años 1956 y 1970. Aunque, la epidemia, fue reconocida prontamente y hubo una búsqueda disciplinada, los investigadores, no encontraron al agente causal por más de una década.

Una astuta observación, dirigida a un cuidadoso control retrospectivo, implicaba a la hidroxiquinolininas halogenadas, como el agente causal. Estos descubrimientos, fueron anunciados públicamente, el 7 de agosto de 1970.(12).

El 8 de septiembre de 1970, el gobierno Japonés retiró las hidroxiquinolininas halogenadas del mercado. El reporte mensual de los casos se alzó invariablemente de 34 casos en Febrero, a 62 casos en Julio. Entre el 1 de enero de 1970 al 7 de septiembre de 1970 los neurólogos, reportaron 371 casos de SMON, un promedio mensual de 45 nuevos casos. Entre el 8 de septiembre de --

1970 y el 3 de enero de 1971, ellos (Neurólogos miembros de la comisión de investigación del (SMON) reportaron solamente 19 casos, un promedio de 4 casos mensuales, la epidemia terminó abruptamente cuando estas drogas fueron retiradas del mercado (12)

Cohn y Harun, implicaron que el reciente descubrimiento de un nuevo virus de unos pocos pacientes con SMON, significa que el virus, y no la droga es la causante de la epidemia, si bien es cierto que este nuevo virus, puede causar una enfermedad neurológica en los humanos, una razón para creer que el virus no causó la epidemia de SMON, es la forma de la curva de la epidemia del SMON, con su caída precipitada, la cual no es compatible, con el curso natural de una enfermedad epidémica infecciosa.

Cohn y Harun estaban impresionados, de que no todos los casos de SMON estaban asociados con la ingesta de oxiquinolininas halogenadas anterior al síntoma neurológico. Ellos fracasaron al notar sin embargo, que la mayoría de los pacientes con SMON, tomaron la droga.

Tsubaky, quien condujo una epidemia de reconocimiento, encontrado en 166 (96%) de 171 pacientes con SMON estuvieron tomando este tipo de drogas, generalmente por desórdenes gástricos antes del ataque de los síntomas neurológicos. (10)

Además los proponentes de la hipótesis del virus, encontraron que el 79% de 113 pacientes con SMON han utilizado la droga.

El Síndrome Neuropático Mielóptico sub agudo era sólo una epidemia en el Japón, sin embargo la ausencia de epidemias en otros países, no invalida la conclusión de que las oxiquinolinas halogenadas son neurotóxicas.

Clinicos de Inglaterra, Australia, Suiza, Dinamarca y otros países, describieron pacientes que desarrollaron síntomas neurológicos, después de ingerir dichos compuestos. Los síntomas clínicos de estos pacientes eran iguales a los que caracterizaban al SMON. Además la dosis y duración de la terapia asociada con los síntomas neurálgicos, eran similares a los anotados en las historias de los pacientes japoneses.

El trabajo de Mc Even y Constantinopolos, es particularmente notable, porque ellos observaron perspectivamente, la neuropatía en 3 de 35 pacientes con alergia intrínseca, tratados con Oxiquinolinas halogenadas. Llegando a la conclusión, que los Ingleses son tan susceptibles a estos fármacos como los japoneses.

Sin embargo la razón de la escasez de epidemias, es que en otras ciudades la restricción a la venta libre de este tipo de drogas no permite que una gran cantidad de personas no sean expuestas a dosis altas y tratamientos prolongados o que se adquiriera sin control médico.

La administración de alimentos y drogas de los E.E.U. recomendó, la no utilización de estos productos, por su relación con SMON. (FDA. Drug.Bull., Mayo 1972). La curva de neotoxicidad de la Oxiquinolinas halogenadas actualmente se encuentra en discusión. Taubaki de-

mostró que después de la administración, diariamente de 0.6 a 1.6 de Clloquinol en un grupo de 263 casos, 44 de ellos presentaron síntomas neurológicos.

De 110 pacientes de los que se dieron Clloquinol por más de 14 días 40 (35.4%), desarrollaron problemas neurológicos, de 153 pacientes que se les dió Clloquinol por 13 días únicamente 4 (2.6%) desarrollaron síntomas neurológicos. En 29 casos de los antes mencionados, presentaron disturbios neurológicos severos. (10).

Godfrey P. Oakley refiere que algunos pacientes quienes han tomado dosis de 1,500 a 7.000 mgs en 24 horas, siempre han tenido amnesia retrogradual.

Para una dosificación de 750 mgs por día por 4 semanas o más, hay un pequeño riesgo de reacción tóxica. Síntomas neurológicos se desarrollaron aproximadamente, en el 1% de pacientes quienes tomaron una dosis de 750 a 1,500 mgs. por día, por 2 semanas.

Aproximadamente, el 35% de los pacientes que recibieron la dosis anterior, por más de dos semanas, presentaron un mayor grado de problemas neurológicos.

Una dosis de 1,800 mgs por día puede causar los síntomas tempranamente, como al quinto día. Con una dosis fuerte las reacciones tóxicas pueden ocurrir 24 horas después de haberse administrado el fármaco (12).

Se han comunicado 5 casos de atrofia óptica bilateral, en niños pequeños tratados con estos productos.

La disminución de la agudeza visual se produjo después de una dosis total diaria, de entre 1,300 a 3,600 mgs. mantenida en un lapso variable de 8 semanas a dos años (2).

Actualmente estudios Japoneses, han considerado la posibilidad de que los compuestos Hidroxiquinolínicos halogenados, pueden causar sordera en infantes prenatales y que estos productos puedan ser considerados teratogénicos.

Por lo que recomiendan no prescribir dichos productos, si la paciente se encuentra embarazada hasta que no se hayan despejado todas las dudas, con respecto a este problema.

El Departamento de Investigaciones de la compañía Ciba-Geigy, en estudios efectuados con animales y utilizando los procedimientos estandar de investigación, refieren que los animales (gatos, perros, ratas) no mostraron clínica y neuropatológicamente, ningún cuadro compatible con SMON, aunque para dicha prueba se utilizaron en la mitad de los animales dosis letales. (3)

En contraposición a lo anterior, Teteish y colaboradores, logró reproducir el SMON, con la administración de Clíoquinol en animales de laboratorio. El estudio consiste en la administración de 45 a 771 mgs diarios de clíoquinol por

día, a 27 gatos. Trece de los gatos murieron a los 30 días, presentando cuadros agudos de anorexia, diarrea, constipación, vómitos y malestar general.

Junto con los sobrevivientes (más del mes), se efectuó estudios Neuropatológicos, encontrándose cambios severos, compatibles con el SMON. (99).

Se han reportado casos en los cuales, los síntomas desaparecen con sólo la suspensión del medicamento, pero en la mayoría de los casos este resultado satisfactorio, es prácticamente imposible, ya que por ser un daño permanente este es irreversible

Los compuestos Hidroxiquinolínicos halogenados, se venden a lo menos en 40 países, bajo 33 nombres comerciales y también con otro nombre genérico, el clíoquinol.

En muchos de estos países el medicamento puede adquirirse sin receta médica. Parece que la firma Ciba es el fabricante y distribuidor mayor de este producto, que lo vende bajo el nombre de Entero-Vioformo en 28 países.

En algunas de las circulares no se anotan contra indicaciones, ni efectos secundarios, tampoco no se anotan advertencias. (1).

MATERIAL:

- 1- Fichas clínicas de dos centros asistenciales.
 - a- Clínica Familiar Don Bosco.
 - b- Centro de Salud Col. 1º de Julio.
- 2- Bibliografía correspondiente.

RECURSOS:

- 1- Humanos:
 - El Asesor
 - El Revisor
 - El Investigador.
- 2- Físicos:
 - a- Tabla de agrupación de datos, con las siguientes características:
 - Edad
 - Sexo
 - Raza
 - Indicación de tratamiento
 - Duración
 - Dosis diaria
 - Dosis total
 - Síntomas Neurológicos secundarios.
 - Sistémicos
 - Locales
 - Tiempo de aparición
 - tipo de Lesión
 - Patología asociada.
 - b- Tablas estadísticas.

METODO:

Se procederá a buscar los casos clínicos en los cuales recibieron tratamiento con Oxiquinolinas halogenadas, en dos centros asistenciales, en el año de 1977.

En las fichas clínicas, de estos casos se tomarán los datos correspondientes, de acuerdo a las variables establecidas, haciendo énfasis en los problemas neurológicos y ópticos que se hubiesen establecido en reconsultas posteriores.

- Luego se tabularán estos datos y posteriormente se harán las tablas estadísticas, para la elaboración de las respectivas conclusiones.

16

Tratamiento con Hidroxiquinolinas Halogenadas por grupo Etareo.

	Ptes.	%
-1 año	3	4.16
1- 10 a	37	51.38
11-20 a	11	15.27
21-40 a.	14	19.44
41- + a.	7	9.72

Tratamientos con Hidroxiquinolinas halogenadas con relación al sexo.

	Ptes.	%
Masculino	29	40.1
Femenino	43	59.9

Indicación del Tratamiento con Hidroxiquinolinas halogenadas.

	Ptes.	%
Amebiasis	41	56.9
Giardiasis	23	31.9
Diarreas	8	11.2

Duración del Tratamiento con Hidroxiquinolinas halogenadas.

	Ptes.	%
-5 días	2	2.77
5 - 10 d.	23	31.96
11- 19 d.	5	6.94
20- + d.	42	58.33

17

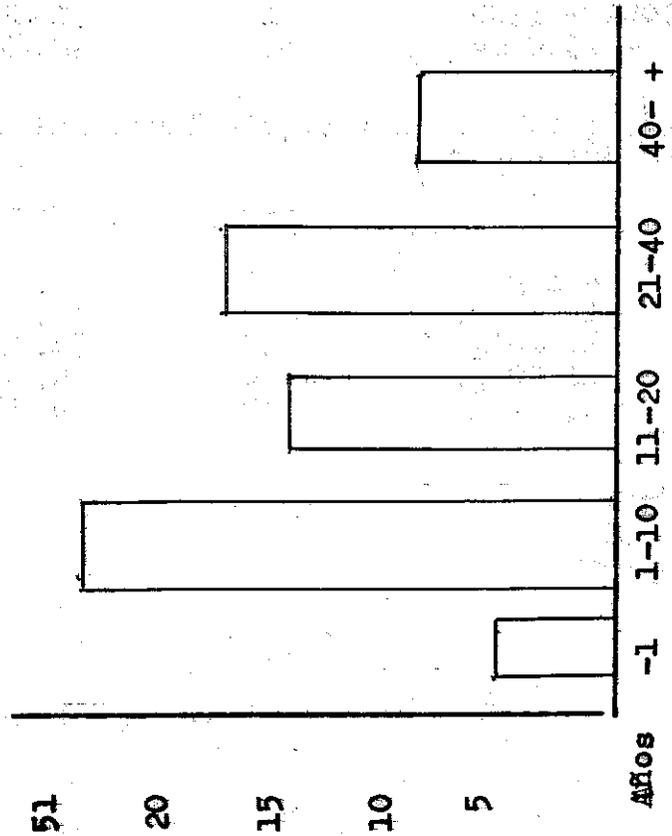
Dosis diaria de Hidroxiquinolinas Halogenadas administradas.

	Ptes.	%
-500 mgs	21	1.39
500 - 1000	15	20.83
1001 - 1500	1	1.39
+ 1500 mg	35	48.61

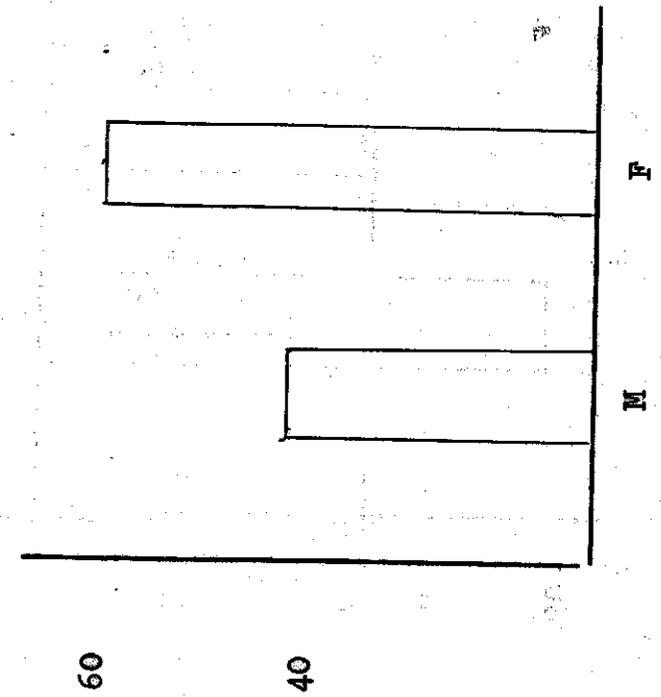
Dosis total de Hidroxiquinolinas halogenadas administradas.

	Ptes.	%
- 1 gr	1	1.39
1- 10 g.	23	31.94
11-20 g	25	34.72
21-30 g.	4	5.56
31- + g.	19	29.39

Tratamiento administrado con Hidroxiquinolinas halogenadas por grupo Etareo

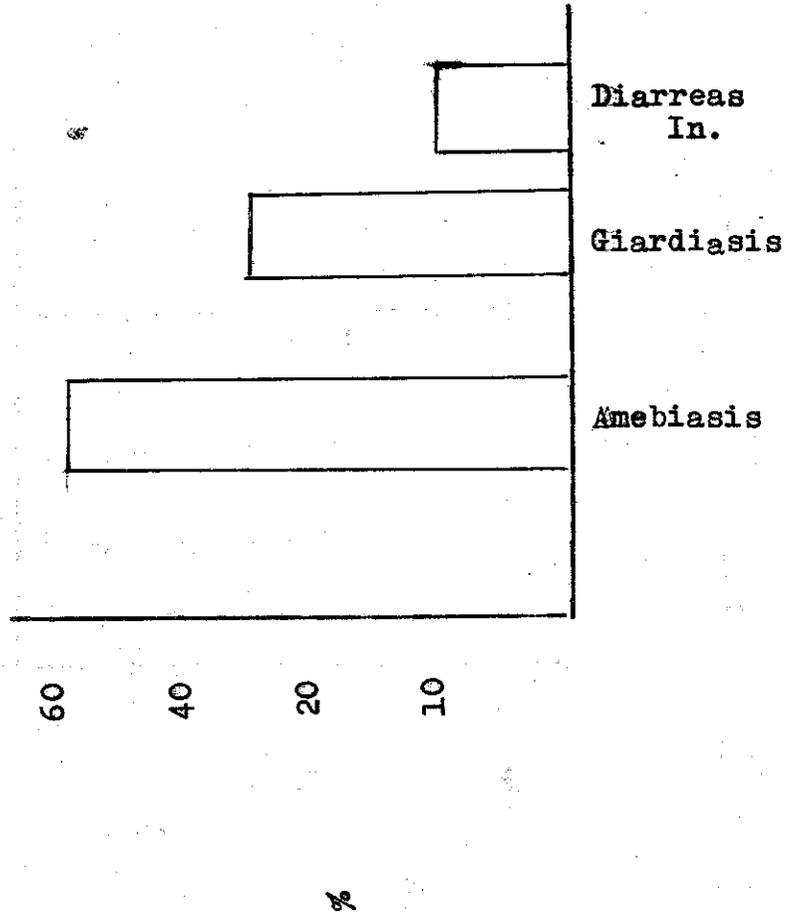


Tratamiento administrado de Hidroxiquinolina con relación al sexo.



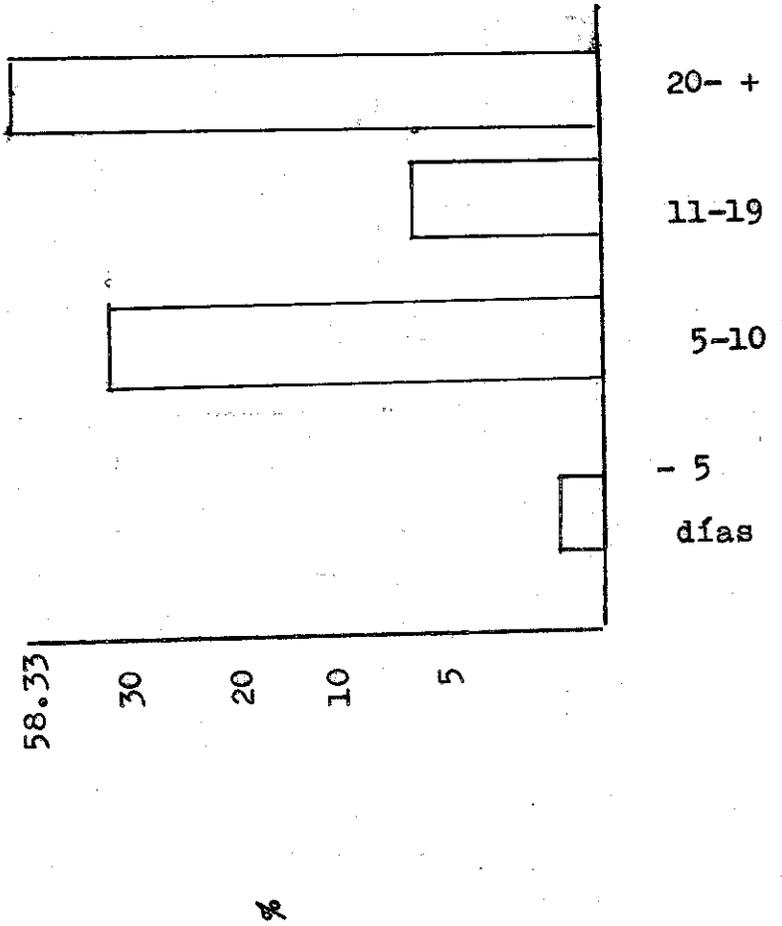
20

Indicación de tratamiento con Hidroxiquinolinas halogenadas.

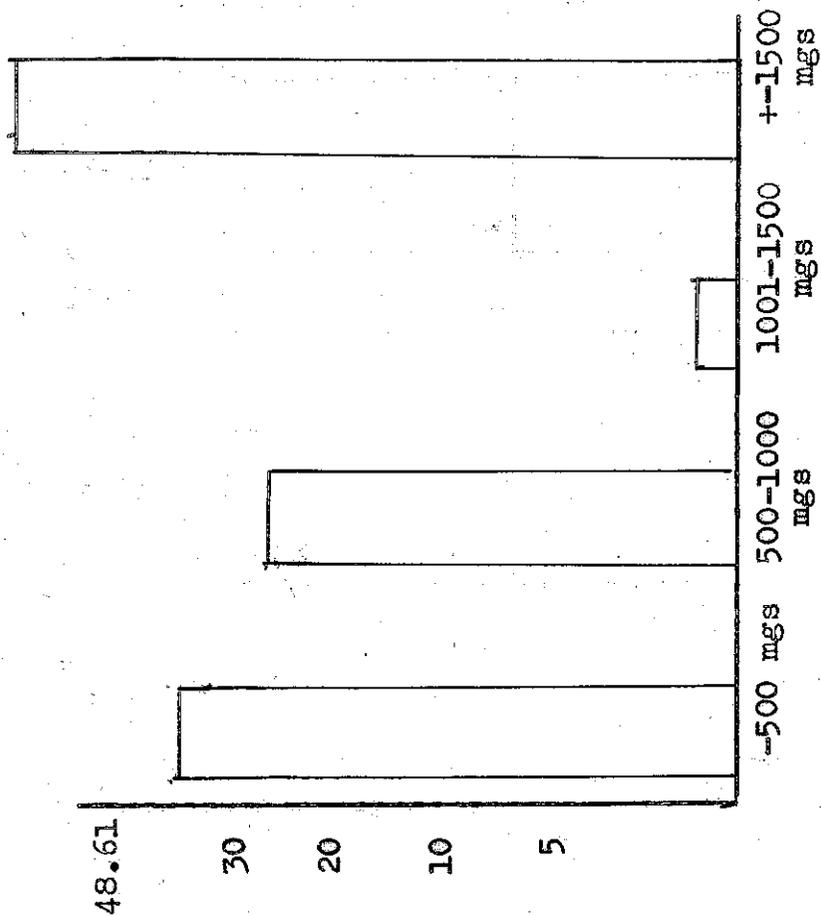


21

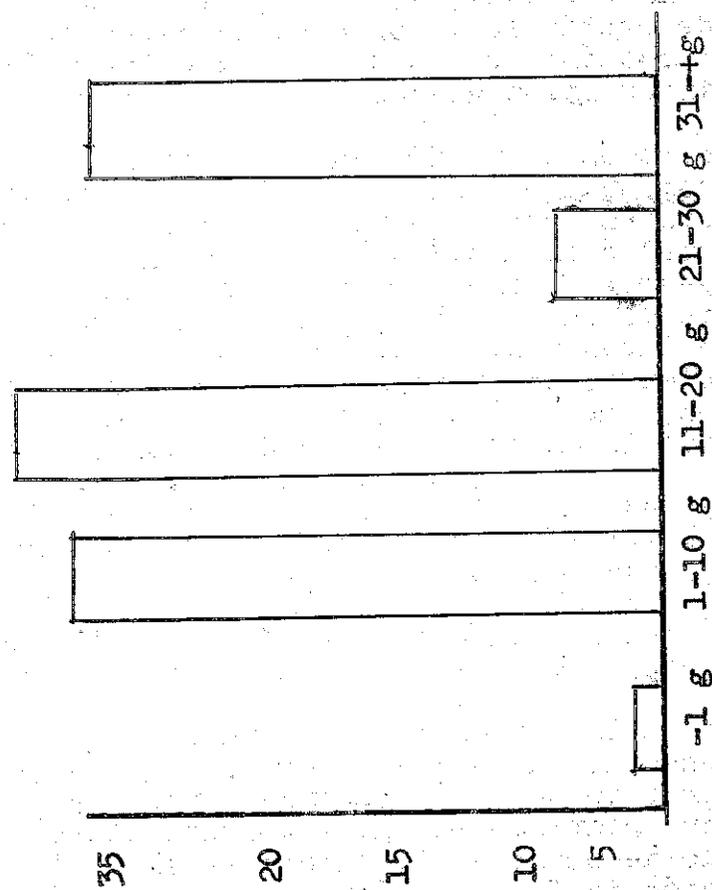
Duración del tratamiento con Hidroxiquinolinas halogenadas



Dosis diarias administradas de Hidroxiquinolinas halogenadas.



Dosis total administrada de Hidroxiquinolinas halogenadas



DISCUSION Y RESUMEN

En el desarrollo del presente trabajo, tuvimos la oportunidad, de encontrar una serie de obstáculos, tanto en la revisión de fichas clínicas, como para la extracción de la información adecuada.

De todos es sabido que la ficha clínica, constituye uno de los medios, más valiosos, para la investigación académica pero como sucedió en este caso, en que la mayoría de estas fichas presentan un grado deficiente de información, tal es el caso de la poca investigación de los antecedentes del paciente, omitir parte de los hallazgos clínicos, dar un diagnóstico refiriéndose al motivo de consulta olvidándose muchas veces considerar la patología endémica de nuestro medio, teniendo como un ejemplo el estado nutricional del paciente (desnutrición) y dar un tratamiento en el cual no se indican las dosificaciones y período de administración del medicamento. Así como la falta de una evaluación mediata del paciente.

Lo cual podría en determinado momento, presentar un reflejo poco fiel de cualquier trabajo de investigación. Otro aspecto que podríamos llamar negativo al desarrollo de estas actividades, es el de la agrupación de fichas clínicas en sobres familiares, ya que esto conlleva a la revisión de todas las fichas, que se encuentren en estos sobres y que en su mayoría, son ajenas al problema que se investiga, traduciendo esto en una pérdida innecesaria de un tiempo valioso.

En el estudio efectuado en los diferentes centros asistenciales, se encontró que ninguno de los pacientes (72) tratados presentaron sintomatología o signos clínicos, neurológicos y ópticos atribuibles a las hidroxiquinolinas halogenadas.

Teniendo en consideración que un 40% de los casos se utilizaron dosis aproximadas de 2 gr., diarios por más de 20 días. (58%).

En la mayoría de los casos se dió tratamiento, por Amebiásis (56%), y de Giardiásis (31.9%), siendo los casos restantes procesos de Diarreas Inespecíficas.

La mayor concentración del tratamiento se dieron en pacientes de 1 a 10 años (51.38%) siendo este grupo etareo, en donde se encuentra el mayor número de patología gastrointestinal.

La investigación se realizó, indiscriminadamente en ambos sexos, sin que se haya puesto de manifiesto alguna susceptibilidad, ligada al sexo.

En ninguna reconsulta subsecuente, se encontró una búsqueda específica de problemas neurológicos y ópticos, después de la ingesta de Hidroxiquinolinas halogenadas.

CONCLUSIONES

- 1- No se demostró en los pacientes investigados cuadros compatibles con SMON.
- 2- En la mayoría de los casos se dió tratamiento aproximado de 2 gr. diarios por más de 20 días.
- 3- La indicación del tratamiento fue por Amebiásis, Giardiásis y diarreas inespecíficas.
- 4- El grupo etareo de 1 a 10 años, fue el que recibió el mayor número de tratamiento con compuestos halogenados.
- 5- En la mayoría de los pacientes no se les efectuó exámenes neurológicos u ópticos.

RECOMENDACIONES

- 1- Dar tratamientos con Hidroxiquinolinas halogenadas con base sólida, en su acción terapéutica.
- 2- Considerar la posibilidad de iatrogenia, secundaria a dichos compuestos.
- 3- Que a nivel institucional se efectúe, una vigilancia más estrecha del proceso que conlleva, la elaboración de fichas clínicas, para que estas sean un reflejo fiel, en la investigación académica.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Advertencia a los viajeros: El Entero-Vioformo en el extranjero. Carta Médica, Vol. 17, #26, 13 diciembre 1975.
- 2- Advertencia sobre la Dihydroxiquina. Carta Médica. 16:71 1974.
- 3- Clloquinol: Absence Neurotoxicity In - Laboratory Animals. Hess.R. et al, Lancet 2-424, 26 ag 1972.
- 4- Especificaciones para la inspección de la calidad de las preparaciones Farmacéuticas. Organización Mundial de Salud. Ginebra 1970.
- 5- Farmacología. Drill, A. Víctor, México 1974.
- 6- Farmacología, Litter, Manuel, Argentina 1973.
- 7- Introducción a la Farmacología y la Terapéutica, Duglas, W Piper, México 1976
- 8- Neuropathy After Clinicol: Mc Ewen. L.M. Br. Med, J. 4:169-70, 16 Oct.1971.
- 9- Neurotoxicity of Clloquinol in Laboratory Animals. Tateishi. J et al 2:1095, 18 Nov. 1972.
- 10-Neurologican Syndrine Associated With Clloquinol. Drillien. C.M. Lancet 697 3 de abril 1973.
- 11- Relation Between Suacute Myelo-optic Neuropathy (SMON) and clloquinol: Nationwide Survey, Nakae K. et al. Lancet 1:171 27 jan 1973.
- 12- The Neurotoxicity of the Halogenated Hydroxyquinoloes Oakley, Godfrey P, JAMA col. 225 #4, July 23,1973.

Hugo Enrique Escobar Gordillo
 Hugo Enrique Escobar Gordillo

Br.

Octavio Moran
 Dr. Octavio Moran
 Asesor

Julia Stormont
 Dra Julia Stormont
 Revisor

Julio de Leon
 Dr. Julio de Leon
 Director de Fase III

Raul A. Castillo R
 Dr Raul A. Castillo R
 Secretario General

Vo.Bo.

Rolando Castillo Montalvo
 Dr. Rolando Castillo Montalvo