



# ANTIPARASITARIOS

- **Antiprotozoarios**
- **Antihelmínticos**
- **Fármacos contra artrópodos.**

**Las infecciones parasitarias: problema importante a escala mundial ⇒ causa de gastos sustanciales.**

### **Características de los Antiparasitarios**

- **Elevado índice terapéutico**
- **Fácil administración (vía oral)**
- **Dosis única o dosis divididas en el mismo día.**
  - **ser químicamente estable.**
- **No estar asociado con problemas de resistencias.**
  - **Bajo costo.**

# ANTIPROTOZOARIOS

**Paludismo:** Primaquina, Pirimetamina, Cloroquina y quinina, Mefloquina, Artemisinina, Atovacuona-Proguanilo

**Amebiasis:** Yodoquinol, paranomicina, Emetina y cloroquina, Metronidazol

**Giardiasis:** Quinacrina, Furazolidina

**Leishmaniasis:** Antimoniato de meglumina, Pentamidina

**Tricomonirosis:** Metronidazol

## **Tripanosomiasis**

- *Africana o enfermedad del sueño:* Melarsoprol  
Pentamidina, Suramina
- *Americana o enfermedad de Chagas:* Primaquina, Nifurtimox

## ANTIHELMINTICOS

### *Infecciones por cestodos*

*Intestinales:* Teniasis: Niclosamida, Praziquantel, Paranomicina.

*Tisulares:* Cisticercosis: Praziquantel, Mebendazol

Hidatidosis: Albendazol

### *Infecciones por nematodos*

#### *Intestinales*

- Ascariasis, Enterobiasis, Trichiuriasis: Mebendazol
- Uncinariasis: Mebendazol
- Estrongiloidiasis: Tiabendazol

#### *Tisulares*

- Larva migratoria: Tiabendazol; Mebendazol
- Triquinosis: Tiabendazol y Mebendazol
- Filariasis: Ivermectina; Dietilcarbamazina; Mebendazol.

*Infecciones por trematodos:* Praziquantel

**ANTIARTRÓPODOS:** Piretrinas, Lindano

# PALUDISMO

Una de las enfermedades de mayor mortalidad en el mundo: **cada año > 300.10<sup>6</sup> – 500.10<sup>6</sup> nuevos casos, y 1.10<sup>6</sup> muertes**

- **Niños < 5 años:** cada 30" muere un niño, 3000/día (7 aviones);
  - 25.10<sup>6</sup> **embarazadas** afectadas

**En 1957 ⇒ Campaña de erradicación por OMS con insecticidas y fármacos antipalúdicos (Cloroquina).**

**A finales de los años 60 ⇒ Resistencia de mosquitos a insecticidas y de parásitos a fármacos.**

**46% de población mundial vive en áreas de paludismo endémico,**

**Europa Occidental y Estados Unidos: Casos esporádicos por viaje a zonas endémicas.**

**En España: Inmigrantes o turistas no protegidos procedentes de áreas endémicas.**

**En Africa la transmisión se produce tanto en medio rural como urbano: 80% afectados vive en Africa Subsahariana**

- Suele producirse a < de 1500m de altura
- En zonas de más calor puede llegar a transmitirse hasta 3000 m.
- Es más frecuente al final de la estación de lluvias.

**Vivir en zonas endémicas y sobrevivir a infecciones en los primeros 5 años de vida ⇒ Inmunidad**

- **Mosquiteros ↓ incidencia de la malaria hasta un 95% en algunas regiones.**
- De 650.10<sup>6</sup> de personas en riesgo en África, sólo 125 millones tienen mosquiteros.

#### PROYECTO ASPIRE FUTBOL

- Fundación Lionel Messi
  - 400.000 mosquiteras + 10<sup>6</sup> / año + trat
- J. Blatter, Drogba, Kanouté, etc.

**P. falciparum: responsable de la mayoría de muertes: en Africa, Sureste asiático, Pacífico Sur y Sudamérica (cuenca amazónica).**



**Incidencia mundial de la malaria.**

Hay entre 300 millones y 500 millones de casos de malaria cada año.

La mayoría de ellos, **9 de cada 10**, ocurren en la **África sub-sahariana**.

-  Zonas de transmisión
-  Regiones donde la malaria ha sido erradicada

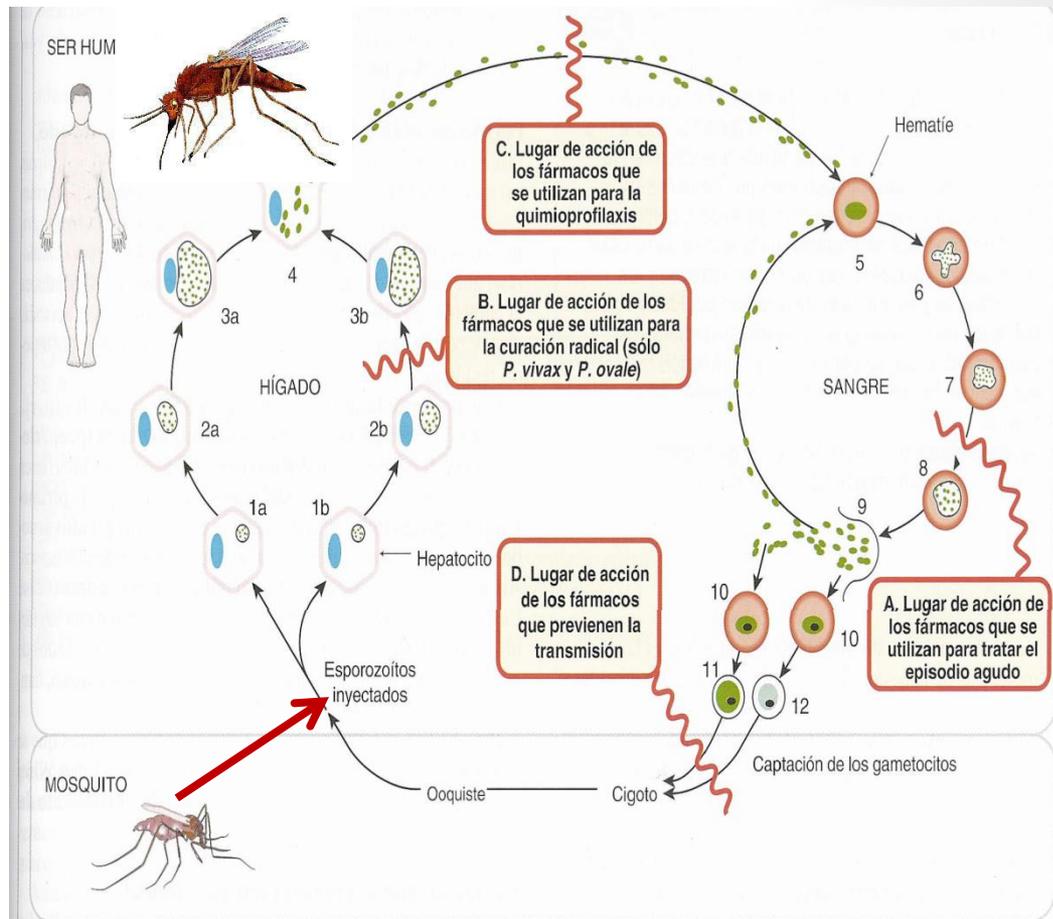
(Fuente IFRC)

**Propagación favorecida** por: cambio climático (temperatura, humedad, precipitaciones), desplazamientos de poblaciones, creciente transporte internacional, aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos, problemas económicos, débiles sistemas de salud, y guerras.

**Prevención:** educación en materia de salud, acceso a mosquiteros tratados con insecticidas, trat. preventivo de mujeres embarazadas, diagnóstico precoz, y mejora de higiene y condiciones de vida: **mosquiteras y fumigaciones.**

**Mosquito**  
**Anopheles**

**Parásitos**  
**Plasmodium falciparum**  
**Pl. malariae**  
**Pl. vivax**  
**Pl. ovale**



**Figura 48.2** Ciclo vital del parásito del paludismo y lugar de acción de los antipalúdicos. Se muestran los ciclos pre o exoeritrocítico en el hígado y eritrocítico en la sangre: 1a. Punto de entrada del esporozoíto en el hepatocito (se muestra el parásito como un pequeño círculo que contiene puntos y el núcleo del hepatocito como un óvalo blanco). 2a y 3a. Desarrollo del esquizonte en el hepatocito. 4. Rotura del hepatocito con liberación de merozoítos (algunos pueden entrar en los hepatocitos para dar lugar a formas latentes del parásito, hipnozoítos). 5. Entrada de un merozoíto en un hematíe. 6. Trofozoíto en un hematíe. 7 y 8. Desarrollo de un esquizonte en un hematíe. 9. Rotura del hematíe con liberación de merozoítos, la mayor parte de los cuales parasitan otros hematíes. 10-12. Entrada de algunos merozoítos en los hematíes y desarrollo de gametocitos masculinos y femeninos. 1b. Forma latente del parásito en el hígado (hipnozoíto). 2b y 3b. Crecimiento y multiplicación de los hipnozoítos. Lugares de acción de los fármacos: A. Fármacos que se utilizan para tratar el episodio agudo (también denominados «esquizonticidas hemáticos» o «fármacos para la curación supresiva o clínica»). B. Fármacos que afectan a los hipnozoítos exoeritrocíticos y producen curación radical de *P. vivax* y *P. ovale*. C. Fármacos que bloquean el vínculo entre la etapa exoeritrocítica y la eritrocítica; se utilizan para la quimiopprofilaxis (también denominada «profilaxis causal») e impiden el desarrollo de episodios de paludismo. D. Fármacos que evitan la transmisión y que, de esta manera, previenen el aumento del reservorio humano de la enfermedad.

# Tipos de parásitos causantes de paludismo en el hombre

## *Plasmodium falciparum*

- ciclo eritrocítico de 48 h  
⇒ malaria terciana maligna
- Rosetones (órganos y cerebro)
- **No estadio exoeritrocítico**

## *Plasmodium malariae*

- ciclo eritrocítico de 72 h  
⇒ malaria cuartana
- **No estadio exoeritrocítico**

## *Plasmodium vivax*

- ciclo eritrocítico de 48 horas ⇒ malaria terciana benigna
- **formas exoeritrocíticas** ⇒ recidivas.

## *Plasmodium ovale*

- ciclo eritrocítico de 48 horas ⇒ malaria poco frecuente.
- **Estadio exoeritrocítico** ⇒ recidivas.

## Sintomatología

### Periodo de incubación

- 6-14 días para el *Pl. falciparum*
- 7 a 30 días para los otros *Pl.*
  - $\cong$  1 año para el *P. ovale*.
- Forma cerebral: 3 meses



**Confusión mental, somnolencia  
y coma, anemia, insuficiencia  
renal, edema pulmonar, ictericia,  
hemorragias**

**Mortalidad > 40%**

# Pautas del tratamiento del paludismo

## Fármacos para el tratamiento de los ataques agudos

- Quinina y Mefloquina, Cloroquina, Primaquina, sulfonamidas y sulfotas, pirimetamina: combinación.
- Activos vs **Ciclo eritrocitario**: curas clínicas o supresoras.

Pl. falciparum Pl. malariae	} ⇒ Curación	•	Pl. vivax Pl. ovale	} ⇒ suprimen el ataque ⇒ Recaídas
--------------------------------	--------------	---	------------------------	--------------------------------------

## Fármacos de efecto curativo radical

- Eficaces vs **ciclo exoeritrocítico** ⇒ Primaquina.
- Asociar con fármacos activos vs ciclo eritrocitario

## **Fármacos para prevenir la transmisión**

- **Pirimetamina, Primaquina o Proguanil**

**Destruyen gametocitos** ⇒ Impiden transmisión y reservorios humanos.

## **Fármacos quimioprolácticos**

- **Bloquean paso entre estadio preeritrocítico y eritrocítico**

⇒ Destruyen **parásitos cuando emergen del hígado**

⇒ Impiden ataques de malaria

- **cloroquina, pirimetamina, sulfadoxina, mefloquina, doxiciclina (combinación).**

# QUIMIOPROFILAXIS

- Administrar tratamiento
- **1 semana antes** del viaje, continuar durante la estancia y al menos **un mes después** de abandonar el área endémica.
  - Ningún régimen profiláctico es efectivo al 100%
  - **Ningún fármaco impide la entrada del esporozoito en el organismo ni el desarrollo del esquizonte en las células hepáticas**



- Tomar medidas para **evitar las picaduras** de estos protozoos.
  - **Dormir con aire acondicionado o red mosquitera en ventanas, puertas y camas.**
  - **Insecticidas** en las viviendas.
- **Repelentes de insectos:** piretroides, esencia de eucalipto, etc.
- Camisas de **manga larga y pantalones largos** después del anochecer.

# Mecanismo de acción de los antipalúdicos

- El plasmodio: hemoglobina  $\Rightarrow$  ferriprotoporfirina IX.
- **Ferriprotoporfirina IX  $\rightarrow$  tóxico para el parásito (lesiona memb.)**
  - El parásito sintetiza una polimerasa
  - **Polimerasa + ferriprotoporfirina IX = pigmento malárico o hemozoína (inerte)**
  - Los antipalúdicos se unen con gran afinidad a la ferriprotoporfirina IX  $\Rightarrow$
  - **Se impide su fijación a proteína liberada por parásito y su detoxificación en hemozoína.**
- El complejo fármaco-ferriprotoporfirina lesiona membranas del Plasmodium  $\Rightarrow$  muerte.

# **FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS**

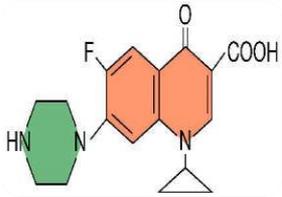
## **Derivados quinolínicos:**

**Cloroquina, Primaquina, Mefloquina, Quinina y derivados, Amodiaquina, Halofantrina**

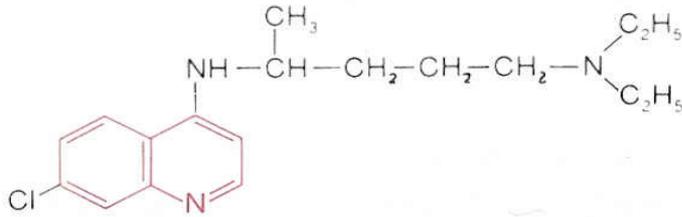
## **Inhibidores de la síntesis de ácido fólico:**

**Pirimetamina, Cloroguanida, Proguanilo, Atovacuona**

## **Artemisinina y derivados**

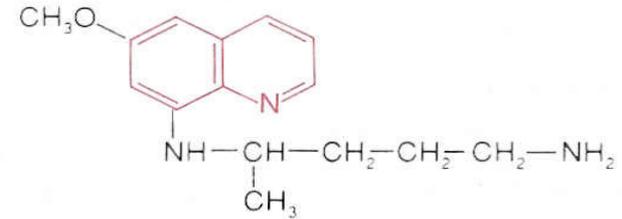


4-Aminoquinolina



Cloroquina

8-Aminoquinolina



Primaquina

## CLOROQUINA

- ✓ Ataca ciclo **eritrocitario**: 4 tipos
- ✓ No gametocitos  $\Rightarrow$  transmisión
- ✓ Buena absorción oral
- ✓ En **hígado, bazo y SNC**: conc. > a plasmáticas
- ✓ Se fija a **hematíes parasitados**.

## Ataques agudos

- ✓ **i.v. rápida**
  - ✓ **Curación radical**: *P. falciparum* y *malariae*
  - ✓ **Recaídas**: *P. vivax*, *P. ovale*
- ✓ **Ef. 2ª**:  $\Rightarrow$  hipotensión y arritmias mortales.

**Quimioproláctico**: Asociar a Primaquina

**Ef. 2ª**: Náuseas, vómitos, vértigo, **visión borrosa**, cefalea y urticaria.

# PRIMAQUINA

Transporte electrones



✓ **ciclo eritrocitario, exoeritrocitario y gametocitos**

✓ ⇒ **curación radical**

✓ ⇒ **Impide transmisión**

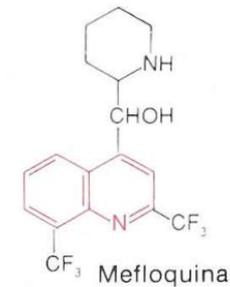
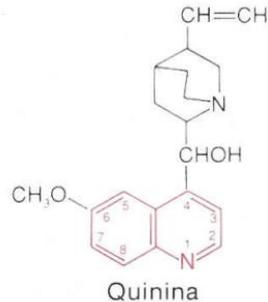
✓ **Combinar con cloroquina.**

- ✓ Buena absorción oral
- ✓  $t_{1/2} \cong 3-6$  horas.
- ✓ Metabolización hepática
- ✓ Eliminación renal

- ✓ Altas dosis ⇒ **Metahemoglobinemia con cianosis.**
- ✓ **Hemólisis** en pacientes con **déficit de G-6PDH (15% en los varones negros)**

## Derivados quinolino-metanol

### MEFLOQUINA



- ✓ ↑↑ act. vs *P. falciparum* resistentes
- ✓ ⇒ *tratamiento o profilaxis vía oral*
- ✓ Actúa sobre estadio eritrocitario

### Mecanismo de acción

- ✓ Se fija a memb. de hematíes infectados.
- ✓ Gran afinidad por la ferriprotoporfirina
- ✓ Inhibe acetilcolinesterasa y butiril-colinesterasa.

### Ef. 2ª

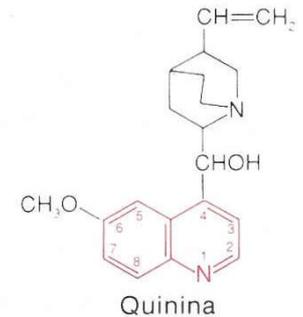
- ✓ Mareo, vértigo, cefalea, prurito, urticaria
- ✓ Náuseas, vómitos y diarrea,
- ✓ Astenia, arritmias, insomnio.
- ✓ **Alt. neuropsiquiátricas**, convulsiones

# QUININA

Alc. corteza de quina.

- ✓ Act. **esquizonticida** sobre 4 Plasmodium
- ✓ Act. **gametocida** sobre *P. vivax* y *P. malariae*.

- ✓ **2ª elección en resistencia a cloroquina (*P. falciparum*)**
- ✓ **Adm. oral o i.v para infecciones graves**
- ✓ **No quimioproláctico.**

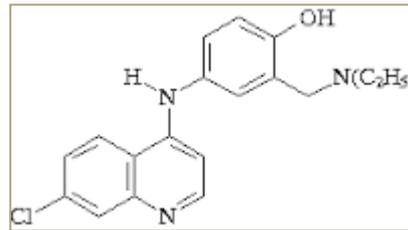


## Ef. 2ª

- ✓ Irritación GI: náuseas y vómitos.
- ✓ **A Conc. Plasm. > 5mg/l ⇒ “cinchonismo” ⇒**
  - ✓ ↓ agudeza auditiva, vértigo, temblores, cefalea y visión borrosa.
- ✓ **Niveles excesivos (>10mg/l) ⇒**
  - ✓ Vómitos, alteraciones visuales y auditivas
  - ✓ Arritmias cardíacas y alt. centrales graves (delirio y coma).
  - ✓ **Fiebre hemoglobinica ⇒ anemia hemolítica + insuf. renal.**
  - ✓ **Hipoglucemia y Aborto.**

## AMODIAQUINA:

- Aminoquinolina
- igual que Cloroquina

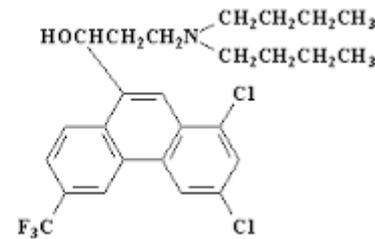


## DOXICICLINA

## HALOFANTRINA:

- Derivado fenantrénico
- Actividad **esquizonticida**
- Su absorción oral mejora con alimentos
- **$t_{1/2}$  muy larga (80-115h)**
- Ef. Adversos: dolor abdominal, prurito, trast. GI, cefalea, erupciones.
- **Trat de malaria vs *P. falciparum* resistente a Cloroquina**

Halofantrine  
 $C_{26}H_{30}Cl_2F_3NO$



## **Inhibidores de la síntesis de ácido fólico:**

**Pirimetamina**

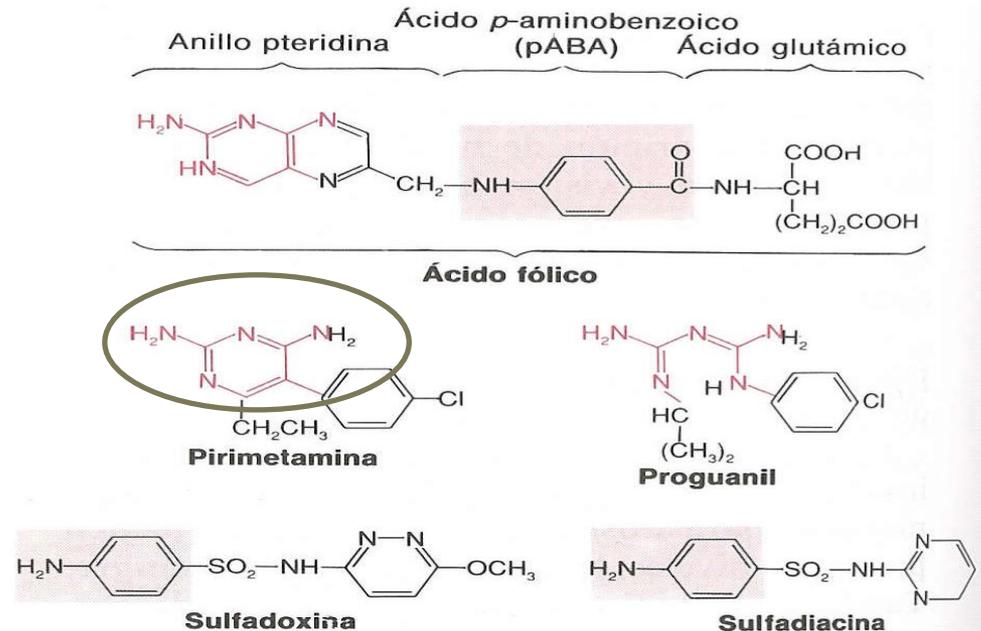
**Proguanilo**

**Atovacuona**

# PIRIMETAMINA

- Diamino pirimidina.
- Inhibe DHF reductasa  $\Rightarrow$  no THF
- **Trat y profilaxis** de *P. falciparum* resistente a cloroquina.
- + sulfadoxina o sulfadiazina

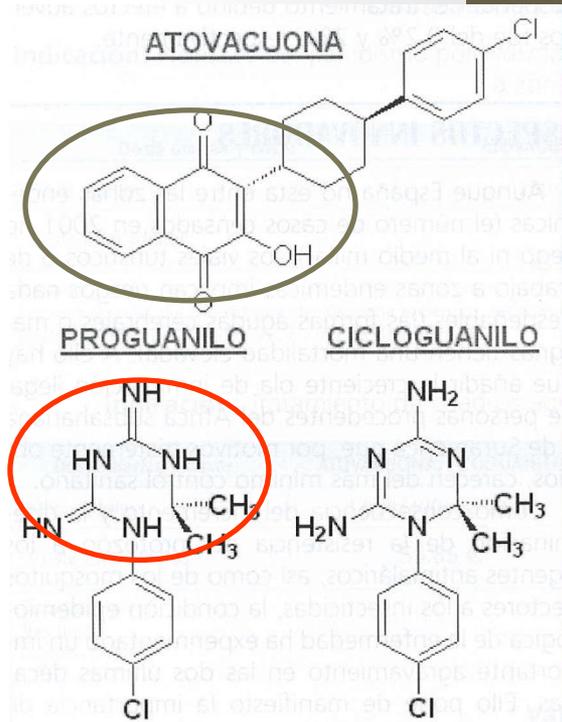
- ✓ Buena absorción oral.
- ✓ Se acumula en riñón, hígado, bazo y pulmones.
- ✓ Afectar división celular
  - ✓ Ácido fólico



# ATOVACUONA Y PROGUANILO

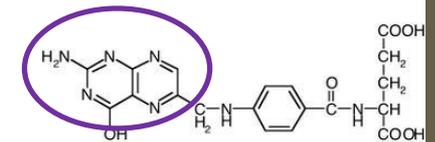
## Atovacuona

- Derivado naftoquinónico.
- **Actividad vs ≠ especies de Plasmodium.**
- Inhibe transporte de electrones mitocondrial  
⇒ **Inhibición de síntesis de ATP y ácidos nucleicos del protozoo.**



## Proguanilo

- Derivado biguanídico (**pteridínico**) ⇒
- **cicloguanilo activo (citocromo P-450).**
- Inhibe DHF reductasa ⇒ ↓ síntesis de bases nucleicas (desoxi-timidilato) ⇒ No replicación de á. nucleicos y reproducción del parásito.



Á. fólico

## ATOVACUONA Y PROGUANILO: Paludrine®

### Farmacocinética

- Administración: oral
- Buena absorción
- Buena distribución
- Eliminación renal.
- ⇒ una dosis diaria.

### Efectos adversos

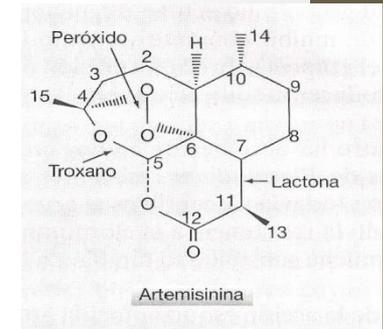
- según dosis.
- Dolor abdominal, náuseas y vómitos, cefalea, diarrea, astenia y anorexia.

**Usos:** zonas endémicas con resistencia a cloroquina.

- Profilaxis: 250 mg (Atov) + 100 mg (Prog) /24 h.
- Trat. de cuadros agudos por *P. falciparum* (1000 mg (Atov) + 400 mg (Prog)/ 3 días).
- Cómoda administración y posología ⇒ útiles en personas como bajo cumplimiento terapéutico.

# ARTEMISININA: Qinghaosu

- Lactona setrioxánicosquiterpénica : **Artemisia annua.**
- Anillo con un puente peróxido.
- ≠ formas de malaria (**Acción eritrocitaria**)
- **Resistencia a Cloroquina, Mefloquina o combinación**



## Derivados de Artemisinina

**Dihidro-artemisinina:** reducción de lactona en lactol.

**Artesunato:** Hemisuccinato sódico

**Arteméter:** Éter metílico

**Arteéter:** Éter etílico

**Administración:** p.o., i.m., rectal

**Acción eritrocitaria** ⇒

↓ **incidencia paludismo en Tailandia y Vietnam.**

**(gametocitos)**

## Mecanismo de acción

Ruptura de peróxido ⇒ Interacción con hemo del parásito ⇒ radicales libres ⇒ Fijación a membrana y destrucción del parásito.

**OMS: Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030- *por un mundo libre de malaria***

***Informe Mundial sobre el Paludismo*, que se publica en diciembre de cada año, es el informe insignia de la OMS sobre la enfermedad.**

## RTS-S a mediados de los años 80.

✓ La **vacuna candidata contra la malaria**, DEL equipo de investigación español de IS Global liderado por **Pedro Alonso podría estar disponible en 2015.**

**GlaxoSmithKline (GSK):** fabricación al menor coste posible y sin beneficio económico  
Inversión: **300 millones de dólares**

**Capacidad para fabricar en Europa 35 millones de dosis, que permitirían vacunar a 10 millones de niños.**

+ **Mosquiteras rociadas de insecticida** y los tratamientos con artemisina

**Estudio clínico de fase III en niños de entre 5 y 17 meses de edad** de siete países del África Subsahariana (El estudio involucra a **15.460 niños**)

**Tres dosis de RTS-S reducen en un 56% el riesgo de contraer malaria** y en un 47% en el caso de la malaria grave.

Los resultados obtenidos en pruebas a **6.537 bebés de 6 a 12 semanas de edad** en un seguimiento de 12 meses muestran una **eficacia moderada de la vacuna** que reduce el riesgo de sufrir malaria en un **31% y en un 37%** en el caso de la malaria grave.