

80



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

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



"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA"

"RIESGO POTENCIAL DE MEDICAMENTOS
ANTIPARASITARIOS DEL CUADRO BASICO DE
MEDICAMENTOS DEL SECTOR SALUD, MEXICO".

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ELI VARGAS ALVARADO

ASESOR: M. EN F.C MARIA EUGENIA POSADA GALARZA



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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

farmacia Hospitalaria y Comunitaria

"Riesgo Potencial de Medicamentos Antiparasitarios del Cuadro Básico,
de Medicamentos del Sector Salud, México."

que presenta el pasante: Elf Vargas Alvarado

con número de cuenta: 9110286-3 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de MAYO de 2002

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>M. en F.C. Ma. Eugenia Posada Galarza</u>	
<u>II</u>	<u>M. en F.C. Beatriz Maya Monroy</u>	
<u>III</u>	<u>M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a mi mamá Rosita Alvarado. Por todas tus virtudes y por ser quien eres mamá, también éste logro es tuyo.

A mis hermanos: Benjamín, Zeyda, Enoc y Magdiel, a quienes amo tanto.

A mi padre, Benjamín Vargas que tuvo a bien encaminarme desde temprana edad en el buen camino.

A la familia Ortiz Hernández, familia entrañable en Cristo Jesús.

A mi pastor Jaime Ortiz Carmona, que en estos momentos se encuentra en la presencia de Dios, pues el ejemplo de su amor, servicio y conocimiento de Dios, fueron y continúan siendo un canal de bendición para mi vida.

"Así dijo Jehová: no se alabe el sabio en su sabiduría, ni en su valentía se alabe el valiente, ni el rico se alabe en sus riquezas. Más alábese en esto el que se hubiere de alabar: En entenderme y conocerme, que yo Soy Jehová, que hago Misericordia, juicio y justicia en la tierra; por que estas cosas Quiero, dice Jehová."
Jeremías 9:23,24

AGRADECIMIENTOS

Señor Jesucristo te doy las gracias por tu misericordia y amor, porque te pareció bien rodearme de mucha gente maravillosa en la cual hallé gracia y apoyo, bendice a cada uno en gran medida según la multitud de tu misericordia, gracia y amor.

Quiero agradecer profundamente a mi madre porque sin su ayuda, paciencia y apoyo, sencillamente no hubiera logrado culminar esta carrera.

A mi pastor Jaime Ortiz Carmona y su amada familia, gracias por su apoyo incondicional y consejos, invaluable en gran manera.

A mis grandes amigos Enrique Urbano, Juan Camacho, Daniel Montiel, Minerva Barcenas, Rosario Ávalos y Gladis Ramos, por su comprensión, apoyo y paciencia. En ustedes he encontrado un gran tesoro para toda la vida, gracias por brindarme su amistad.

A todos mis profesores y maestras, gracias por el entusiasmo y amor a su trabajo, pues son un gran ejemplo y estímulo para la buena formación académica.

INDICE

1	Objetivo	1
2	Introducción	3
3	Generalidades	6
3.1	Riesgo potencial (definición)	7
3.2	Efectos adversos (definición)	7
3.2.1	Clasificación de efectos adversos	8
3.2.2	Importancia clínica	9
3.3	Farmacovigilancia	10
3.4	Interacciones farmacológicas (definición)	12
3.4.1	Clasificación	13
3.4.2	Interacciones farmacocinéticas	13
3.4.3	Interacciones farmacodinámicas	17
3.5	Papel del farmacéutico	19
3.6	Fármacos antiparasitarios (definición)	20
3.6.1	Antiparasitarios (Sector Salud en México)	20
3.7	Generalidades sobre la farmacoterapia de infestaciones causadas por protozoarios	24
3.7.1	Cloroquina	24

3.7.2	Diyodohidroxiquinoleína	28
3.7.3	Nitroimidazoles (Metronidazol y Tinidazol)	30
3.7.4	Nitazoxanida	35
3.7.5	Primaquina	36
3.7.6	Dehidroemetina	38
3.7.7	Pirimetamina	40
3.7.8	Quinfamida	42
3.7.9	Quinina	43
3.8	Generalidades sobre la farmacoterapia de infestaciones causadas por helmintos	46
3.8.1	Benzimidazoles (mebendazol y albendazol)	52
3.8.2	Niclosamida	56
3.8.3	Pirantel	58
3.8.4	Prazicuantel	60
3.9	Generalidades sobre la farmacoterapia de las infestaciones causadas por ectoparásitos	63
3.9.1	Bencilo	65
3.9.2	Lindano	66

4	Metodología	69
5	Resultados	71
5.1	Cloroquina	72
5.2	Diyodohidroxiquinoleína	77
5.3	Nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol)	78
5.4	Nitazoxanida	82
5.5	Primaquina	84
5.6	Dehidroemetina	86
5.7	Pirimetamina	88
5.8	Quinfamida	90
5.9	Quinina	90
5.10	Benzimidazoles (mebendazol y albendazol)	95
5.11	Niclosamida	97
5.12	Pirantel	98
5.13	Prazicuantel	99
5.14	Bencilo	101
5.15	Lindano	101

	PÁGINA
6 Análisis	104
6.1 Fármacos antiprotozoarios	105
6.2 Fármacos antihelmínticos	113
6.3 Fármacos ectoparasiticidas	116
7 Conclusiones	118
8 Bibliografía	121

ESQUEMA 1.	Ciclo biológico de protozoarios (formadores de quistes)	22
ESQUEMA 2.	Ciclo biológico de los cestodos que parasitan al hombre.	48
ESQUEMA 3.	Ciclo biológico de los trematodos que parasitan al hombre	49
ESQUEMA 4. y 5	Ciclo biológico de los nematodos que parasitan al hombre	50 y 51
ESQUEMA 6.	Ciclo biológico de ectoparásitos (Pediculosis y escabiosis)	64
ESQUEMA 7.	Diagrama de flujo para evaluar el riesgo potencial	70
TABLA 1.	Estados de desarrollo de tripanosómidos patógenos Humanos. (<i>Leishmania spp.</i> y <i>Trypanosoma spp.</i>)	23
TABLA 2.	Tabla de resultados con RAM debidas a cloroquina	74
TABLA 3.	Grado de severidad de las RAM de la tabla 2	74
TABLA 4.	Eficacia y RAM mebendazol y nitazoxanida	83
TABLA 5.	Efectos adversos y frecuencia, comparando cloroquina y pirimetamina-sulfadoxina	89

ABREVIATURA

SIGNIFICADO

OMS	Organización Mundial de la Salud
SC	Subcutáneo
IM	Intramuscular
RAM	Reacción Adversa a los Medicamentos
mg	miligramo
kg	kilogramo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECG	Electroencefalograma
ATP	Adenosín trifosfato
RNA	Ácido ribonucleico
ADP	Adenosín difosfato
MRI	Imagen de Resonancia Magnética

1. OBJETIVO

1. OBJETIVO

Evaluar el riesgo potencial del grupo de medicamentos antiparasitarios incluidos en el cuadro básico y el catálogo de medicamentos, empleados por el sector salud en México; y realizar un análisis riesgo-beneficio (considerando la eficacia y las reacciones adversas de los fármacos) fundamentado en datos y reportes recopilados, tanto bibliográfica como hemerográficamente.

2 INTRODUCCION

2. INTRODUCCIÓN^(1,2,3,4)

Aunque se han hecho todos los esfuerzos por parte de la industria farmacéutica y de los organismos de regulación para vender medicamentos inocuos y eficaces, todos los fármacos poseen la capacidad de causar daño a individuos sensibles.

El fármaco selectivo, que produce sólo un efecto terapéutico sin otra manifestación no existe; de hecho, cualquier medicamento produce un efecto benéfico y varios efectos colaterales, incluyendo los efectos no deseados o adversos. Una de las cuestiones más importantes en el uso racional de medicamentos es el reconocimiento y evaluación de los riesgos en su utilización. En la evaluación del riesgo es importante considerar los efectos dañinos generados en forma directa o indirecta por la sustancia, a través de efectos adversos cuando se utiliza en la cantidad y en la forma propuestas, sin embargo, la identificación de los efectos adversos poco frecuentes se hace cuando el medicamento ya ha sido introducido a la terapéutica y se ha administrado a varios cientos de miles de pacientes.

Por otra parte, la terapéutica se considera aún hoy como la utilización automática del fármaco una vez emitido el diagnóstico, sin que venga individualizado mediante la adecuación de la dosis y del período de administración a las características del paciente. Privado de información científica sobre los fármacos, abrumado por la publicidad, confundido por el número inmenso de nombres comerciales que comprenden los mismos principios, presionado por el paciente que quiere muchas medicinas, el médico está expuesto a todos los errores imaginables, estas circunstancias aumentan los efectos adversos de los fármacos y el riesgo potencial adquiere dimensiones preocupantes para la salud pública.

En este trabajo, se trata el riesgo potencial a las RAM (reacciones adversas a los medicamentos) del grupo de medicamentos utilizados contra las parasitosis en México, específicamente aquellos que se encuentran incluidos en el cuadro básico y catalogo de medicamentos del sector salud. En la actualidad las infestaciones por parásitos representan un problema mundial, el incremento de los viajes, el uso de inmunodepresores y la diseminación del SIDA han conducido a una mayor prevalencia de las enfermedades parasitarias, que junto con las infecciosas continúan siendo la mayor causa de muerte a nivel mundial por encima de las cardiovasculares y neoplasias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en los países en desarrollo para 1990, ocurrieron 12.9 millones de muertes en menores de cinco años por causas infecciosas y parasitarias.

A pesar de progresos notables en la obtención de vacunas, la farmacoterapia sigue siendo el método más eficaz y barato para controlar casi todas las parasitosis; los usos terapéuticos de esta categoría de productos son complejos y sometidos a variaciones que son originadas de factores del huésped, del parásito y del ambiente. De este modo, se han tratado de precisar los mejores fármacos y los regímenes posológicos óptimos, sin embargo todos los fármacos que son nocivos para los parásitos también lo son para el paciente. En consecuencia se deben controlar con cuidado los métodos de tratamiento recomendados para cada medicamento y se debe vigilar de cerca al paciente para detectar cualquier efecto adverso atribuible al fármaco. Por lo tanto, es necesario establecer la relación beneficio / riesgo, es decir la proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento; en realidad dicha relación sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y su inocuidad o tolerabilidad, debiendo puntualizarse que el beneficio / riesgo es un factor en todo acto de nuestra vida, de manera que este criterio se aplica a todos los medicamentos usados en la práctica. Así, un efecto secundario se puede tolerar en pro del efecto terapéutico del medicamento ó, puede ser tan intolerable o peligroso que debe suspenderse o no administrarse y emplear un medicamento de segunda elección.

Es imperioso que los trabajadores sanitarios, los que fabrican, despachan, recetan, regulan y usan medicamentos recuerden constantemente la posibilidad de reacciones adversas a los medicamentos, de tal manera que se mantengan vigilantes para prevenir su aparición o por lo menos minimizar sus efectos en el paciente. Es importante que también el público se dé cuenta de la peligrosidad de los fármacos, no sólo para evitar la automedicación, sino sobre todo para debilitar la presión psicológica que obliga con frecuencia al médico a prescribir aún sin una necesidad precisa.

Dentro de las generalidades se incluyen definiciones y términos que fueron utilizados para el desarrollo de este trabajo, también se incluyen las características de cada uno de los fármacos antiparasitarios presentes en el cuadro básico y catálogo de medicamentos.

3 GENERALIDADES

3.1 RIESGO POTENCIAL ^(3,5,6)

El riesgo potencial implica la posibilidad latente, que existe, cuando se administran medicamentos, que, en dosis terapéuticas, se pueden presentar cualquier tipo de reacciones adversas (efectos dañinos) a individuos sensibles, generados en forma directa (por el fármaco) o indirecta (por sus metabolitos).

Los fármacos vienen empleándose frecuentemente a causa de la creencia de que son tal como sería de desear, curativos y nada más, sin los efectos secundarios a los que ninguno de ellos escapa. El riesgo de producir reacciones adversas por el empleo terapéutico de medicamentos es inevitable y este riesgo forma parte inherente del uso de todo fármaco.

Es siempre una buena regla pensar en una manifestación debida a alguna reacción adversa cuando, en el curso de una enfermedad, surja de improviso o inesperadamente un empeoramiento o una complicación de difícil interpretación patogénica. La guía más segura para el diagnóstico está representada por el estudio de la anamnesis farmacológica, que a menudo no se toma bastante en cuenta.

3.2 EFECTOS ADVERSOS ^(2,3,4,5,6)

Definición :

Los efectos diferentes al efecto terapéutico se denominan como efectos secundarios; dentro de estos se tienen a los no nocivos y a los nocivos (efectos adversos o reacciones adversas), estos últimos comprenden todas las acciones nocivas o manifestaciones perjudiciales del fármaco original (o primero que se administra al sujeto) y/o de sus metabolitos, cuando se utiliza en la cantidad y en la forma propuestas.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han sido definidas por la OMS como "cualquier respuesta a una fármaco que sea nociva e indeseable y que se observa con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades".

A diferencia de las reacciones adversas, existen otras reacciones que ocurren cuando el medicamento alcanza niveles superiores a los terapéuticos, éstas se denominan como reacciones de toxicidad.

3.2.1 Clasificación de las RAM ^(2,3,4,5,6)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la clasificación de las RAM puede hacerse de dos formas:

1. Por la cantidad de medicamento que se consume y,
2. Por la severidad o gravedad de las reacciones.

1. Por cantidad de medicamento que se consume

Dosis dependiente: (tipo I o A)

- ✓ Son las reacciones más comunes.
- ✓ Pueden reproducirse en animales de experimentación.
- ✓ Es posible detectarlas en estudios preclínicos o clínicos, porque la frecuencia y gravedad de efectos dependen de las dosis administradas.
- ✓ Se pueden evitar ajustando las dosis.

Dosis independientes: (tipo II o B)

- ✓ Son menos comunes.
- ✓ No están relacionadas con las dosis.
- ✓ Generalmente se detectan ya que el medicamento fue usado por un gran número de individuos (generalmente en postmarketing).
- ✓ Es necesario conocer la historia de exposiciones previas al medicamento.

2. Clasificación por gravedad

La gravedad de las reacciones adversas se clasifican en cuatro categorías: leves, moderadas, graves y fatales o mortales.

1. Leves

Cuando las molestias son imperceptibles o con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, permiten continuar con las actividades normales o no prolonga la hospitalización.

2. Moderadas

Interfieren con las actividades habituales, (pudiendo provocar bajas laborales o escolares) sin amenazar directamente la vida del enfermo, requiere cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente suspensión del fármaco causante de la reacción o se requiere de otro medicamento para mejorarlos.

3. Graves

Constituyen una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

Cuando se presentan las molestias, se hace necesaria la hospitalización del paciente.

4. Mortales

Cuando las reacciones adversas contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

3.2.2 IMPORTANCIA EN LA CLÍNICA ^(4,5,6)

No hay duda de que la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos ha ido en aumento en estos últimos tiempos, lo que se debe a la multiplicidad de los fármacos y sobre todo al empleo de medicamentos farmacológicamente potentes a disposición del médico, en donde son espadas de doble filo; pues cuando se les prescribe con acierto y buen juicio (bien utilizados), deparan una utilidad extraordinaria y hasta pueden salvar vidas, pero si se abusa de ellos pueden originar incontables sufrimientos y hasta costar la vida. Por esto, en la actualidad, dichas reacciones adversas constituyen un grave problema y es necesario conocer perfectamente las reacciones adversas a los fármacos para que el médico trate de evitarlas, usando con precaución los medicamentos, ya sea suprimiendo su administración o sustituyéndolo por otro ante un amago de toxicidad. Además debe saber ante un síntoma que presenta el paciente, si el mismo se debe a la enfermedad que padece o al medicamento, siendo la conducta del médico muy distinta en ambos casos.

Para tratar los efectos secundarios de manera correcta, es necesario estar alerta al menor cambio en el estado clínico del paciente, ese cambio mínimo será una advertencia de toxicidad inminente. Además se debe estar capacitado para disminuir los efectos secundarios de diversas maneras.

Para detectar las posibles reacciones adversas a los medicamentos que han salido al mercado, se aplican los estudios de farmacovigilancia.

3.3 FARMACOVIGILANCIA ^(1,2,4,5)

La evaluación de la seguridad de los medicamentos en la población, se realiza mediante la vigilancia farmacológica ó farmacovigilancia. Los estudios de fase IV de farmacología clínica o de farmacovigilancia, constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento después de su comercialización, para detectar reacciones adversas perjudiciales y, ocasionalmente, efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.

La importancia de la farmacovigilancia se debe a la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos que constituyen un grave problema sanitario, ya que puede implicar la muerte del paciente como ha sido reconocido mundialmente.

Los objetivos de la vigilancia farmacológica son principalmente dos:

- a) Descubrir lo antes posible las reacciones adversas graves e inesperadas de nuevos fármacos, reacciones hasta el momento desconocidas.
- b) Determinar la frecuencia de las reacciones adversas de los medicamentos, ya sean antiguos o nuevos, con el objeto de evaluar el significado clínico de las mismas.

En todos los casos, la farmacovigilancia es un factor importante para establecer la relación "riesgo / beneficio" de los medicamentos.

La Organización Mundial de la Salud ha recomendado la creación de sistemas nacionales e internacionales para la identificación y evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos (farmacovigilancia), a manera de poder prevenirlas. De esto, se desprende la creación de los Centros de Vigilancia Farmacológica.

Existen cuatro clases de centros de farmacovigilancia según la OMS.

1. Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.

Es una institución que se ocupa de la misma en el territorio de uno o más estados miembros. Los principales son: los de Canadá, Estados Unidos, Gran Bretaña,

Holanda, Alemania y Suecia. Sus funciones son: notificación, registro y evaluación de las reacciones adversas de un país. El centro ha de facilitar los datos pertinentes y las evaluaciones que permiten aumentar la inocuidad de los fármacos que han de administrarse a los pacientes. Dicha información debe ser comunicada a las autoridades sanitarias, a los profesionales, a la industria farmacéutica y al centro internacional de vigilancia farmacológica de la OMS.

2. Centros de referencia.

Son hospitales o grupos de hospitales y otros establecimientos médicos, que se ocupan de la vigilancia farmacológica en colaboración con un centro nacional y a los que se pueden someter problemas específicos. Los centros de referencia han de notificar al centro nacional la observación de reacciones adversas que se manifiestan en los pacientes.

La utilidad de los centros de referencia, se advierte fácilmente por el hecho de que, en un hospital, se puede conocer el número total de pacientes que reciben un determinado medicamento y los demás fármacos utilizados, pudiendo examinarse así las hipótesis relativas a las reacciones adversas. La OMS insiste que la vigilancia farmacológica debe ser coordinada por farmacólogos clínicos.

3. Centros especiales.

Son hospitales u otros establecimientos médicos capaces de encargarse de la vigilancia farmacológica en países que carecen de centro nacional y cumplen las funciones del mismo.

4. Centro de vigilancia farmacológica de la OMS.

Establecido en Ginebra, está encargado de organizar el sistema internacional de farmacovigilancia en colaboración con los centros nacionales.

En un país como México, en el que prácticamente todos los fármacos originales son desarrollados en otros países, la farmacovigilancia debería desempeñar un papel preponderante, pues la población que ha sido sometida a los nuevos fármacos es generalmente distinta de nuestra población y bien podría darse el caso de que por idiosincrasia (diferencia genética) o por tener hábitos alimenticios diferentes, los

efectos y/o las reacciones adversas, podrían divergir de lo reportado previamente en la literatura científica.

Para la realización del presente trabajo se utilizarán las notificaciones de las reacciones adversas reportadas en hemerografías y bibliografías.

3.4 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS^(3,4,5,6)

Otra clase de efecto no deseado (dañino ó que entorpece el tratamiento), se puede presentar con las interacciones farmacológicas. A pesar de tratarse de efectos que no son producidos directamente por el fármaco, de la misma forma que las reacciones adversas no conviene que se presenten, pero debe llevarse a cabo el análisis riesgo-beneficio, pues tal vez sea conveniente el efecto si los beneficios superan a las molestias. A continuación se describen las generalidades sobre este tema.

Definición:

Este tópico se relaciona con la modificación de un efecto de un fármaco por la presencia de otro, ya sea por medios directos o indirectos. Las interacciones pueden afectar la absorción, distribución, acción sobre receptores, metabolismo o excreción; pueden ser benéficas o peligrosas, pueden variar de persona a persona y de especie a especie, pueden ser de importancia clínica primordial o no tener significación clínica.

Las exposiciones concomitantes pueden alterar la farmacocinética de un producto al modificar sus tasas de absorción, el grado de unión a proteínas, los ritmos de biotransformación o excreción de uno o ambos productos interactuantes.

A medida que la farmacoterapia se torna más compleja y que la cantidad de personas tratadas al mismo tiempo con dos o más fármacos va en aumento, la capacidad para prever la magnitud de una acción específica de cualquier fármaco es menor. Estas circunstancias señalan la necesidad de no sólo llevar registros completos y actualizados de las medicaciones de los pacientes, sino también de hacer un monitoreo y supervisión más atentos de la farmacoterapia, para prevenir problemas o para detectarlos en una etapa temprana de su instalación.

3.4.1 Clasificación

Se suele categorizar de acuerdo a su mecanismo farmacocinético o farmacodinámico.

- Las interacciones farmacocinéticas son aquellas en que se altera la absorción, distribución, metabolismo o excreción (ADME) de un fármaco.
- Entre las interacciones farmacodinámicas, figuran aquellas en que se administran simultáneamente medicamentos con efectos farmacológicos similares u opuestos y situaciones en que la sensibilidad o la respuesta de los tejidos a un fármaco es alterada por otro, estas últimas son las que se ven con mayor frecuencia.

Además hay que recordar que en la ocurrencia de ciertas interacciones pueden intervenir varios mecanismos.

3.4.2 Interacciones farmacocinéticas

En la Absorción:

Dos fármacos se pueden asociar en el sistema gastrointestinal en tal forma que ambos se absorban muy poco.

La absorción gastrointestinal se puede impedir por mecanismos diferentes a los de asociación directa. Por ejemplo, la flora intestinal es capaz de alterar muchos fármacos por medio de una variedad de alteraciones bioquímicas como hidroxilaciones, descarboxilaciones e hidrólisis de ésteres. Los antibióticos que actúan en la flora intestinal pueden abolir algunos de éstos y, por tanto, alterar los niveles finales del fármaco en el plasma; en teoría, la alteración microbiana de un fármaco, en algunos casos podría aumentar y en algunos otros disminuir la absorción.

Las enzimas encargadas del transporte de nutrientes esenciales a través de la pared intestinal, pueden inhibirse por fármacos y a su vez dar por resultado interacciones bastante complejas.

Alteración del pH:

En vista de que muchos fármacos son ácidos o bases débiles, el pH del contenido gastrointestinal puede influir sobre el grado de absorción. Se reconoce que la

forma no ionizada de un fármaco (la forma más liposoluble) se absorbe más pronto que la forma ionizada.

Formación de complejos y adsorción:

La tetraciclina puede combinarse con iones metálicos como calcio, magnesio, aluminio y hierro en el tracto gastrointestinal formando complejos que se absorben mal.

Alteración de la motilidad y velocidad del vaciamiento gástrico:

Un catártico al acrecentar la motilidad gastrointestinal puede acelerar el tránsito de otro fármaco por el tubo digestivo. Esto puede disminuir la absorción del principio activo, en particular de las que se absorben con lentitud y requieren un contacto prolongado con la superficie absorbente o las que sólo se absorben en un determinado sitio del tracto gastrointestinal.

Desplazamiento de los sitios de fijación proteica:

Puede ocurrir una interacción de este tipo cuando se administran al mismo tiempo dos fármacos que se fijan a las proteínas. En vista de que la cantidad de sitios de fijación que tienen las proteínas es limitada, ocurrirá competencia y el fármaco con mayor afinidad por los sitios de fijación desplazará a otro de las proteínas plasmáticas y tisulares.

En la Distribución:

Muchos fármacos se unen ávidamente a la albúmina plasmática (agentes ácidos) o a la glucoproteína ácida α_1 (alcalinos). En términos generales, sólo la sustancia no unida queda libre para ejercer sus efectos o para ser distribuida en los tejidos; por tanto, el desplazamiento del medicamento de su sitio de unión por otro seguramente cambiará los efectos farmacológicos. A pesar de que se producen esas interacciones de unión / desplazamiento, rara vez adquieren importancia clínica, lo cual se debe a que el medicamento desplazado se distribuye rápidamente a los tejidos; cuanto mayor sea el volumen de distribución (aparente) del fármaco, tanto menor será el incremento de la concentración del producto libre en el plasma.

En la Biotransformación:

En la regulación de las reacciones de biotransformación de los fármacos intervienen factores genéticos, ambientales y fisiológicos. Los más importantes son los polimorfismos regidos por mecanismos genéticos en las oxidaciones y conjugaciones de los productos medicamentosos; el empleo concomitante de otros fármacos; la exposición a contaminantes ambientales y sustancias químicas industriales, enfermedades, estado general y edad; al parecer, estos factores son los que explican la menor eficacia, la mayor duración de los efectos farmacológicos y la intensificación de la toxicidad de los fármacos.

Polimorfismos genéticos:

Uno de los factores que mejor explican las enormes diferencias en biotransformación que se observan entre individuos de una población determinada, son las diferencias genéticas en cuanto a la capacidad de cada persona para metabolizar un fármaco por una vía particular. Las diferencias fenotípicas en la cantidad de medicamento que se excreta, por una vía controlada mediante mecanismos polimórficos, ha hecho que se clasifique a las personas en metabolizadores extensos (rápidos) o limitados (lentos).

Enfermedades:

La función hepática deficiente de sujetos con hepatitis, hepatopatía alcohólica, hígado adiposo, cirrosis biliar y hepatocarcinomas, puede culminar en alteraciones en la biotransformación de fármacos por dicha viscera. El grado de disminución de la actividad de monooxigenasa del citocromo P450 y de la eliminación por el hígado, es proporcional a la gravedad del daño hepático. La disminución del flujo de sangre por el hígado, característica de la insuficiencia cardiaca o el bloqueo β -adrenérgico, también afecta y disminuye la rapidez de biotransformación hepática.

Edad y sexo:

Los neonatos tienen la capacidad de catalizar de manera eficaz casi todas las reacciones de biotransformación, si bien, lo hacen con mayor lentitud que los adultos. En recién nacidos, una disminución notable de la glucuronidación de bilirrubina contribuye a la hiperbilirrubinemia que a veces se observa. Los sistemas enzimáticos comienzan a madurar poco a poco después de las primeras dos semanas de vida, aunque el perfil de evolución varía según el tipo de enzima.

En términos generales, dadas las disminuciones en la masa, la actividad enzimática y el riego sanguíneo del hígado que trae consigo el envejecimiento, la capacidad metabólica global de este órgano es menor en el anciano.

Los señalamientos clínicos de que la oxidación de estrógenos y benzodiazepinas es menor en mujeres que en varones, sugiere que las variaciones propias de cada sexo en las biotransformaciones medicamentosas, pudieran ser importantes en la respuesta farmacológica y tóxica de algunos productos medicamentosos.

Interacciones metabólicas de los fármacos:

Inducción:

La inducción para la síntesis de enzimas hepáticas hace que aumente la tasa de biotransformación y disminuya correspondientemente la disponibilidad o actividad del fármaco original. En el caso de productos que se metabolizan hasta una especie reactiva la inducción puede generar mayor toxicidad. En ocasiones, un compuesto particular induce la biotransformación de otros y también su propio metabolismo.

Inhibición:

La inhibición de las enzimas de biotransformación ocasiona mayores niveles del fármaco original, prolongación de los efectos intrínsecos y una mayor incidencia de intoxicación medicamentosa. La competencia entre dos o más fármacos por la unión al sitio activo de la misma enzima, puede disminuir el metabolismo de uno de dichos agentes, con base en las concentraciones relativas de cada sustrato y sus afinidades por la enzima.

La administración simultánea de dos o más medicamentos suele ocasionar cambios en la eliminación de uno de ellos. Aunque las interacciones medicamentosas pueden alterar procesos como la absorción, la unión a proteínas y la excreción por orina, el efecto de la biotransformación es, en términos generales, el más intenso. Si la vía afectada constituye el mecanismo principal de eliminación del medicamento, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del fármaco original, y así prolongarse o intensificarse sus efectos intrínsecos. En muchos casos, la inhibición competitiva del metabolismo en cierta vía se ve disimulada por un incremento compensatorio en la biotransformación por vías alternas. Las interacciones medicamentosas también surgen cuando un fármaco induce el metabolismo de otro. En este caso la eliminación del medicamento aumentará y disminuirá el efecto farmacológico.

En la Excreción:

La capacidad de un fármaco para inhibir la excreción renal de otro depende de una interacción a nivel de los sitios de transporte activo. Muchas de las interacciones notificadas se producen en el sitio de transporte de aniones, en el cual, por ejemplo, la probenecida, los salicilatos y la fenilbutazona inhiben la eliminación de metotrexato por los riñones, pero en este caso la toxicidad del antineoplásico puede ser consecuencia de la interacción.

Alteración del pH urinario:

La alteración del pH urinario, sea intencional o inadvertida, puede influir sobre la actividad de ciertos principios activos. Las implicaciones clínicas más importantes de dicha alteración, comprenden el uso de fármacos que se excretan intactos o como un metabolito activo. En consecuencia, las sustancias con actividad terapéutica se reabsorben o se excretan en mayor medida cuando se modifica el pH urinario. Por el contrario, cuando sólo se excretan metabolitos inactivos es menos probable que ocurran modificaciones de la actividad terapéutica asociadas con cambios en el pH urinario.

3.4.3 Interacciones farmacodinámicas

Se conocen innumerables ejemplos de fármacos que interactúan en el sitio de un receptor común, o que muestran efectos aditivos o inhibidores por acciones en diferentes sitios en un órgano.

Un fenómeno que a menudo se pasa por alto es la multiplicidad de efectos que presentan muchos fármacos.

Fenómenos que surten efectos farmacológicos opuestos:

Antagonismo: es la interferencia de una sustancia química con la acción de otra.

Antagonismo funcional: o fisiológico, se produce cuando dos productos químicos generan efectos contrarios en la misma función fisiológica.

Antagonismo químico o inactivación: es una reacción entre dos sustancias químicas que se neutralizan en sus efectos.

Antagonismo por eliminación: es la alteración en la eliminación de una sustancia (que incluiría su absorción, biotransformación, distribución o excreción), de tal manera que una cantidad menor del agente llega al órgano blanco o disminuye en él su persistencia.

Antagonismo a nivel de receptor: comprende el bloqueo del efecto de un agonista con un antagonista apropiado que compite por el mismo sitio de acción.

Fenómenos que surten efectos farmacológicos similares:

Efecto aditivo: se llama al que presenta la suma de los efectos que causa cada una de dos sustancias químicas utilizadas en combinación; es el más frecuente.

Efecto sinérgico: es aquel en que el efecto combinado de dos sustancias químicas resulta mayor que la suma del efecto de cada una.

Potenciación: es el mayor efecto de un agente tóxico que actúa en simultaneidad con otro atóxico.

Alteración de los niveles electrolíticos:

La pérdida excesiva de potasio inducida por un diurético puede acarrear problemas; se sugirió una probable asociación entre la hipocalcemia y ciertas complicaciones cardiovasculares.

Se sabe que la depleción de sodio acentúa la toxicidad del litio, motivo por el cual se ha sabido recomendar que no se den sales de litio a pacientes que están en diureticoterapia o con restricciones del sodio dietético.

Interacciones en los sitios receptores:

La farmacodinamia de las sustancias puede alterarse al, éstas, competir por el receptor; también surgen interacciones farmacodinámicas que no se producen en los receptores cuando dos medicamentos poseen diferentes mecanismos de acción; por ejemplo, administradas simultáneamente la aspirina y la heparina pueden causar hemorragia inesperada.

Como disminuir el riesgo de las interacciones:

Reducir el riesgo de interacciones entre los medicamentos es un desafío que abarca una cantidad de consideraciones:

1. Identifique los factores de riesgo del paciente: edad, hábitos dietéticos, tabaquismo, disfunciones metabólicas, alcoholismo, etc.
2. Reúna antecedentes medicamentosos completos.
3. Ser versado en todos los medicamentos que se utilizan.
4. Manténgase en perspectiva el potencial de una interacción.

5. Evítense los regímenes terapéuticos complejos siempre que sea posible.
6. Eduque al paciente.
7. El tratamiento debe ser monitoreado con frecuencia.
8. Individualice el tratamiento.

3.5 PAPEL DEL FARMACÉUTICO ⁽⁴⁾

A medida que la farmacoterapia se torna más compleja y que la cantidad de personas tratadas al mismo tiempo con 2 o más fármacos va en aumento, la capacidad de prever la magnitud de una acción específica de cualquier fármaco es menor.

El farmacéutico debe participar activamente, además de no solo llevar registros completos ya actualizados de las medicaciones de los pacientes, sino también de supervisar y monitorear la farmacoterapia con mayor rigor; esto, coloca al farmacéutico en posición estratégica para detectar las interacciones entre los fármacos y prevenirlos.

Al cumplir estos lineamientos y fortaleciendo la comunicación con los pacientes y con otros profesionales de la salud, tiene la valiosa oportunidad de hacer una contribución importante al mejoramiento adicional de la eficacia e inocuidad de la farmacoterapia.

La función del farmacéutico en la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas se ha convertido en un aspecto primordial de las tareas cotidianas de muchos farmacéuticos que participan en la asistencia de pacientes internados y ambulatorios. Muchos sistemas nuevos han sido concebidos especialmente para monitorear los tratamientos, con el objeto de determinar los efectos favorables y adversos de los medicamentos. En muchas situaciones, el farmacéutico ejerce una influencia profunda sobre la selección de los medicamentos y su administración, merced a sus esfuerzos procurando idear y poner en práctica sistemas inocuos para expedirlos.

Otra función muy importante del farmacéutico es la de mejorar el conocimiento del paciente sobre los regímenes medicamentosos que se le prescriben, para asegurar un cumplimiento apropiado y exento de peligros.

El farmacéutico consciente, que es versado en la cuestión de los efectos adversos de los fármacos, habrá de tener oportunidades siempre crecientes de participar

cada vez más en programas que contribuyan a reducir las consecuencias asistenciales y económicas de este dilema terapéutico.

3.6 ANTIPARASITARIOS

Los fármacos antiparasitarios son sustancias útiles para el tratamiento de las parasitosis de cualquier tipo en los humanos, y que actúan para eliminar sus huevos, quistes, larvas o formas adultas del parásito.

El parasitismo es la interrelación biológica entre dos seres vivos, en la cual, uno de ellos, denominado parásito, obtiene beneficio (alimentación y/o hábitat), produce daño y es filogenéticamente inferior a la otra especie; y el otro, denominado hospedero, brinda alimentación, hábitat, sufre de daño (enfermedad) y es filogenéticamente superior.

3.6.1 ANTIPARASITARIOS (*Sector Salud en México*)

A continuación se enlistan los fármacos antiparasitarios que son utilizados por el sector salud en México y que se encuentran incluidos en el Cuadro Básico y Catalogo de Medicamentos en los grupos 4 (enfermedades infecciosas y parasitarias) y 6 (enfermedades dermatológicas). Además, en este trabajo se han clasificado en tres grupos: fármacos antiprotozoarios, fármacos antihelmínticos y fármacos ectoparacitidas.

Grupo 4: enfermedades infecciosas y parasitarias ^(7,8)

Fármacos antiprotozoarios

1. *Cloroquina*
2. *Diyodohidroxiquinoleina*
3. *Metronidazol*
4. *Tinidazol*
5. *Nitazoxazida*
6. *Primaquina*

7. *Dehidroemetina*

8. *Pirimetamina*

9. *Quinfamida*

10. *Quinina*

Fármacos antihelmínticos

1. *Albendazol*

2. *Mebendazol*

3. *Niclosamida*

4. *Pirantel*

5. *Prazicuantel*

Grupo 6: enfermedades dermatológicas

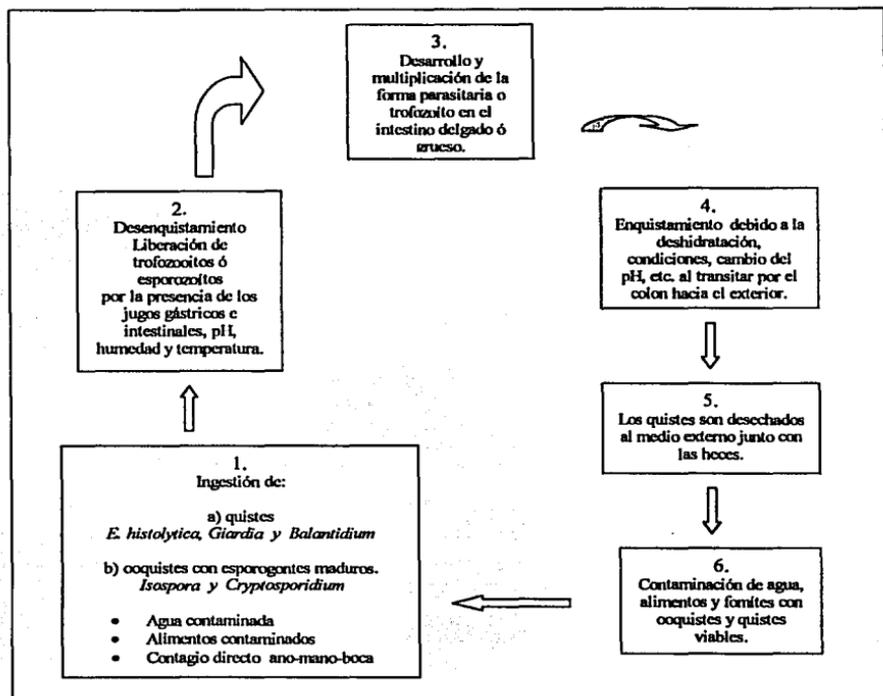
Fármacos ectoparasiticidas

1. *Bencilo*

2. *Lindano*

Antes de pasar a las generalidades sobre la farmacoterapia de infestaciones ocasionadas por protozoarios, se anexan datos de las diferentes fases de desarrollo y ubicación de los protozoarios que causan parasitismo en el hombre. Esto con la finalidad de ayudar a visualizar la fase de desarrollo del parásito cuando se mencione el mecanismo y sitio de acción de cada fármaco.

En el esquema 1 se presenta un resumen del ciclo biológico de protozoarios formadores de quistes, tales como *E. histolytica*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*, *Isospora belli* y *Cryptosporidium spp.*



Esquema 1: Resumen del ciclo biológico de protozoarios formadores de quistes^(5,9,10,11,12,13)

En este grupo se incluyen a: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* o *duodenalis*, *Balantidium coli*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium spp.*

Trofozoito: lleva a cabo las funciones de nutrición, respiración, movimiento, división celular y representa la fase parásita. Los trofozoitos requieren de las condiciones que les proporciona el huésped, no sobreviven fuera de él.

Quiste: disminuye al mínimo su metabolismo, almacena materiales de reserva y corresponde a la fase infestante.

En la tabla 1 se presenta un cuadro con las diferentes fases o formas que pueden desarrollar protozoarios tripanosómidos como *Leishmania spp.* y *Trypanosoma spp.*

Tabla 1: Resumen de estados de desarrollo de tripanosómidos patógenos humanos (9,14)

Estado de desarrollo del parásito.	Amastigote	Promastigote	Epimastigote	Tripomastigote
Nombre del parásito				
<i>Leishmania trópica, braziliensis, mexicana mexicana, chagasi, donovani.</i>	Intracelular en macrófagos de la piel y tejido subcutáneo, uniones mucocutáneas, hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.	En el intestino medio y después en la probóscide de flebótomos; estado de transmisión al hombre.	No existe	No existe
<i>Trypanosoma rhodesiense, gambiense.</i>	No existe	No existe	En las glándulas salivales de la mosca tsé-tsé (<i>Glossina</i>)	En la probóscide de la mosca tsé-tsé; estado de transmisión al hombre; primero en el torrente circulatorio, después en los ganglios linfáticos y posteriormente en el sistema nervioso central.
<i>Trypanosoma cruzi.</i>	Intracelular en macrófagos, en particular en la piel, ganglios linfáticos y bazo; también en miocardio, encéfalo, y glándulas endocrinas.	Sólo en forma de transición.	En el intestino medio de chinches holiconas.	En las heces de chinches holiconas; estado de transmisión al hombre; sólo invade el torrente circulatorio durante los ataques agudos.

3.7 Generalidades sobre la farmacoterapia de infestaciones causadas por protozoarios

3.7.1 GLOROQUINA (3,4,5,8,15,16)

La cloroquina es un miembro de una gran serie de 4-aminoquinolinas, investigadas como parte del extenso programa de colaboración en la lucha antipalúdica en E. U. durante la segunda guerra mundial. La más prometidora fue la cloroquina.

Relación estructura actividad

Posee la misma cadena lateral que la quinacrina, pero difiere de esta última por poseer una quinolina en vez de un núcleo de acridina y por no tener la acción metoxi. Las formas d, l y dl (dextro, levo y dextrolevo) tienen la misma potencia en el paludismo del pato, pero el isómero d es un poco menos tóxico que el l en los mamíferos.

Un átomo de cloro unido a la posición 7 del anillo de quinolina confiere la máxima actividad antipalúdica al compuesto contra el paludismo de aves y seres humanos.

La hidroxiclooroquina, en el cual uno de los sustitutos N-etil de la cloroquina fue beta-hidroxilado, equivale esencialmente a la cloroquina contra el paludismo por *P. falciparum*. Se prefiere dicho análogo para tratar la artritis reumatoide leve y el lupus eritematoso, porque las dosis altas necesarias pueden causar menos toxicidad ocular que la cloroquina.

Efectos antiparasitarios

Acciones Antipalúdicas.

La cloroquina es muy eficaz contra las formas eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y cepas de *P. falciparum* sensibles a ella (tratamiento supresivo y en el control de los ataques agudos del paludismo). Ejerce actividad contra gametocitos de las primeras tres especies de plasmodios, pero no contra los de *P. falciparum*: el fármaco es inactivo contra formas tisulares latentes de *P. vivax* o *P. ovale* y no elimina infestaciones por dichas especies.

Amibiasis Extraintestinal.

La utilidad terapéutica única de la cloroquina en las amibiasis, se advierte en la amibiasis extraintestinal en seres humanos y depende de su acción tóxica directa contra trofozoítos de *E. histolytica*, junto con el hecho de que se concentra fuertemente en hígado.

Otros efectos.

Dosis altas de hidroxiclороquina se administran a veces en el tratamiento de la artritis reumatoide y, con mayor frecuencia, en el lupus eritematoso discoide y enfermedades por fotosensibilidad como la porfiria cutánea tardía y la erupción fotopolimorfa intensa.

Mecanismo de acción

Los esquizonticidas hemáticos de tipo alcaloide, en parte por ser bases débiles, se concentran mucho e incrementan el pH de las vacuolas alimentarias ácidas de los parásitos palúdicos sensibles; en las vacuolas, causan cambios histológicos característicos de la clase particular del fármaco; la cloroquina induce el "depósito" rápido del pigmento, en tanto que los arilaminoalcoholes, como la quinina, mefloquina y halofantrina, ocasionan cambios más tardíos y sutiles en tal sustancia. No se han dilucidado los mecanismos que explican dichos cambios histológicos. La digestión de la hemoglobina del hospedero que está dentro de las vacuolas alimentarias ácidas de los plasmidios libera hem (ferriprotoporfina IX), un compuesto tóxico con propiedades membranolíticas. El hem a su vez es desintoxicado hasta convertirlo en un pigmento palúdico insoluble e inócuo (hemazoína). Se detectó que la actividad de polimerasa del hem de plasmidios, sensible de ser bloqueado por cloroquina o quinina, catalizaba la reacción mencionada y ello fue el punto de partida de la idea de que el hem se acumulaba hasta llegar a cifras tóxicas en presencia de dichos fármacos. No se ha señalado si este mecanismo también explica la acción de la mefloquina y la halofantrina.

Otro mecanismo posible, que es la formación de complejos tóxicos fármaco-hem, no ha sido corroborado unánimemente por estudios de interacciones entre una serie de antipalúdicos y el hem. Se han dado otras sugerencias como el intercalamiento del fármaco en el DNA del parásito; la interferencia de la biosíntesis de DNA/RNA del parásito; la inhibición de la proteasa de hemoglobina u otras enzimas por unión directa del fármaco y el aumento (alcalinización) del pH intravacuolar.

La sensibilidad de los plasmidios intraeritrocíticos a los antipalúdicos alcaloides depende de la capacidad de dichos microorganismos para concentrar selectivamente los fármacos mencionados. Por ejemplo, las cepas de *P. falciparum* sensibles a cloroquina acumulan concentraciones grandes del compuesto, en tanto que tales cifras son menores en los parásitos resistentes. Todavía más, los bloqueadores de canales de calcio que disminuyen la salida de cloroquina, restauran de modo parcial

la sensibilidad de los parásitos resistentes a dicho fármaco. Dicho comportamiento recuerda al de las células neoplásicas resistentes a múltiples medicamentos que expulsan eficazmente compuestos no similares químicamente. Además, algunos investigadores han propuesto la existencia de una "permeasa" a la cloroquina que explicaría la acumulación de esta última en parásitos sensibles a dicho fármaco. Las mutaciones de dicho gen (o de otros) que impiden la acumulación de cloroquina explican la aparición de un fenotipo resistente a dicho medicamento.

También posee una actividad amebicida comparable a la emetina.

Farmacocinética

Absorción:

La cloroquina se absorbe adecuadamente desde las vías gastrointestinales y, en forma rápida, de sitios de aplicación intramuscular y subcutánea. La cloroquina se administra en forma lenta por goteo intravenoso constante, ó en fracciones pequeñas por vías subcutánea o intramuscular.

El fármaco es más inocuo si se le ingiere, porque las velocidades de absorción y distribución guardan mayor semejanza o "igualamiento". Se logran los valores plasmáticos máximos en un lapso de tres a cinco horas después de utilizar la vía mencionada.

Distribución:

La cloroquina se une de manera moderada (50%) a las proteínas plasmáticas y muestra notable biotransformación. Se distribuye con relativa lentitud en un volumen al parecer muy grande (100 a 1000 L/kg de peso) y ello se debe al secuestro extenso del fármaco en los tejidos, en particular: hígado, bazo, riñones, pulmones, tejidos que contengan melanina y, en menor extensión, cerebro y médula espinal.

Biotransformación:

La monodecetilcloroquina, que es el metabolito más importante, posee actividad antipalúdica y alcanza concentraciones plasmáticas que son de 20 a 35 % de las correspondientes al compuesto original. Dada su unión extensa a tejidos se necesita una dosis inicial de saturación para lograr cifras plasmáticas eficaces.

Eliminación:

La depuración renal de cloroquina constituye la mitad aproximadamente de su eliminación sistémica total. La cloroquina sin cambios y su principal metabolito explican más de 50 y 25 % de los productos medicamentosos en orina respectivamente, y la excreción de ambos compuestos por los riñones aumenta al acidificar la orina. La vida media de la cloroquina aumenta de unos días a varias semanas conforme disminuyen las concentraciones plasmáticas, lo cual manifiesta la transición de una fase de distribución lenta a una eliminación todavía más lenta a partir de las reservas tisulares extensas. La vida media terminal es de 30 a 60 días y es posible detectar huellas del medicamento en la orina años después de haber sido administrado con fin terapéutico.

Aplicaciones terapéuticas

Actividad gametocida contra *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Este medicamento actúa contra las formas eritrocíticas sexuales de los plasmodios y así evita la transmisión del paludismo a los mosquitos. Sin embargo, rara vez se utiliza en seres humanos sólo por sus acciones gametocidas.

La cloroquina es mejor que la quinina porque es más potente y menos tóxica; como fármaco supresor, sólo es necesaria su administración una vez por semana. La cloroquina no tiene valor profiláctico ni curativo radical en el paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* en seres humanos, sin embargo, excepto en Oceanía en que se ha señalado la existencia de cepas de *P. vivax* relativamente resistentes, la cloroquina es muy eficaz para terminar o suprimir ataques agudos de paludismo causados por dichas especies de plasmodios.

La primaquina puede administrarse junto con la cloroquina para erradicar dicha infestación o reservarse para usar después de que el individuo ha salido de una zona endémica. La cloroquina es altamente eficaz en la profilaxis y cura del paludismo por *P. malariae* y contra cepas sensibles de *P. falciparum* que aún subsisten en América Central, al occidente del Canal de Panamá, países caribeños, zonas africanas al norte del Sahara y regiones del Medio Oriente.

El fármaco se utiliza como amebicida sistémico para combatir amibiasis hepática, sólo cuando es ineficaz el metronidazol o está contraindicado. La respuesta clínica a la cloroquina en individuos con amibiasis hepática suele ser rápida y no hay pruebas de que las amibas presenten resistencia a dicho medicamento.

El ciclo habitual de tratamiento, basándose en fosfato de cloroquina, en la amibiasis gastrointestinal en adultos, es de un gramo diario durante dos días, seguido de 500 mg/día durante dos o tres semanas como mínimo. Dada la poca toxicidad del fármaco, puede aumentarse o repetirse el mismo plan posológico si es necesario.

Interacciones farmacológicas

Los antiácidos o el caolín pueden reducir la absorción de la cloroquina, y por lo tanto es recomendable tomarlos con cuatro horas de intervalo entre uno y otro. La cimetidina puede reducir significativamente el metabolismo y eliminación de la cloroquina. La administración concomitante de metronidazol puede ocasionar reacciones distónicas agudas. La cloroquina reduce la absorción de ampicilina.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

Debe evitarse su uso durante el embarazo, salvo cuando a juicio del médico los beneficios justifiquen el posible riesgo.

La cloroquina debe utilizarse con cautela (o no usarse) si el paciente porta hepatopatía o trastornos gastrointestinales, neurológicos o hematológicos graves. Si surgen los problemas anteriores en el curso del tratamiento, será mejor interrumpir la administración del fármaco.

Es mejor no utilizar sales de oro o fenilbutazona junto con cloroquina por la tendencia de los tres medicamentos a producir dermatitis. No ha de administrarse en sujetos con porfiria cutánea tardía o psoriasis, porque en tales cuadros quizá se presenten reacciones graves.

En individuos que reciben durante largo tiempo dosis altas, se recomienda efectuar una evaluación oftalmológica y neurológica cada tres a seis meses. Deben incluirse estudios de los reflejos de rodilla y tobillo, con el fin de detectar evidencias de debilidad muscular; en caso de presentarse esta última, debe descontinuarse el medicamento.

3.7.2 8-HIDROXIQUINOLEINAS ^(3,5,8,15,16,17)

Diyodohidroxiquinoleína.

Diversas 8-hidroxiquinoleinas halogenadas se han sintetizado y utilizado en seres humanos como amebicidas luminales. En particular para los eliminadores asintomáticos de quistes. Los miembros más conocidos de esta categoría de

compuestos son el yodoquinol (diyodohidroxiquinoleína) y clioquinol (yodoclorhidroxiquina).

Efectos antiparasitarios

La diyodohidroxiquinoleína tiene actividad contra trofozoítos y quistes de *Entamoeba histolytica*. También se ha mostrado eficaz sobre *Giardia lamblia*; usado localmente es eficaz contra *Trichomona vaginalis*.

Mecanismo de acción

La diyodohidroxiquinoleína tiene actividad contra trofozoítos y quistes de *E. histolytica*. Su efecto amebicida solo se lleva a cabo en la luz intestinal, donde alcanza altas concentraciones, ya que su absorción es muy deficiente por vía oral. No se conoce con precisión el mecanismo de la acción antiparasitaria de las 8-hidroxiquinoleínas, sin embargo su eficacia para eliminar los quistes se basa en su capacidad para destruir los trofozoítos.

Farmacocinética

Absorción:

La diyodohidroxiquinoleína se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal (apenas el 8%).

Eliminación:

La mayor parte de la sustancia es pasada en las heces. Consecuentemente, el compuesto es especialmente efectivo en el intestino por su presencia en la luz pero también, en parte, por su presencia en la circulación.

Aplicaciones terapéuticas

La diyodohidroxiquinoleína está indicado para el tratamiento de la amibiasis intestinal en sus dos formas: disentería amibiana activa y amibiasis intestinal asintomática (estado de portador).

Adultos: amibiasis intestinal, portadores asintomáticos de *E. histolytica*. Oral 650 mg tres veces al día después de cada alimento, durante 20 días.

Niños: oral 30 a 40 mg/kg de peso al día, divididos en tres tomas, durante 20 días. No sobrepasar de 1.95 g como tratamiento total y deben transcurrir dos o tres semanas antes de iniciarse un segundo tratamiento.

Interacciones farmacológicas

No se han reportado hasta la fecha interacciones medicamentosas y/o de otro género.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

Contraindicada en casos de hipersensibilidad al yodo o compuestos yodados, insuficiencia hepática o renal, neuropatía óptica, enfermedad tiroidea.

No se aconseja su uso en la diarrea del viajero ni en la diarrea crónica infantil inespecífica.

- Debe usarse con precaución en pacientes con alteración funcional de tiroides o con trastornos neurológicos.
- Interfiere con las pruebas funcionales de tiroides aun a los seis meses de terminado el tratamiento.
- No se debe administrar durante el embarazo ni en la lactancia.

3.7.3 NITROIMIDAZOLES (3,5,6,8,15,16,17)

Relación estructura actividad

El 1-(β -hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, llamado metronidazol, posee gran actividad particularmente in vitro e in vivo contra *T. vaginalis* y *E. histolytica*. Las dosis del compuesto oral confieren actividad tricomonocida al semen y a la orina, y pueden obtenerse cifras altas de curación en varones y mujeres con tricomoniasis. Además se dispone de otros 5 nitroimidazoles eficaces en seres humanos, cuya estructura y actividad es muy similar a la del metronidazol; éstos incluyen:

Tinidazol:

(FASIGYN), en que se ha introducido un radical sulfona, mejor dicho sulfoniletilo en vez del hidroxilo alcohólico del metronidazol, y que resultó más potente que el mismo.

Otros nitroimidazoles son: Nimorazol (NAXOGIN) y Ornidazol (TIBERAL). El benznidazol (ROCHAGAN) es otro derivado 5-nitroimidazólico que tiene la propiedad especial de ser eficaz en la enfermedad aguda de Chagas.

Efectos antiparasitarios

El metronidazol tiene acción tricomonocida directa. También posee notable actividad amebicida contra *E. histolytica* que prolifera en cultivo por sí sola o en cultivo mixto, siendo altamente eficaz contra todas las formas de amibiasis intrainestinal y extraintestinal.

El metronidazol es clínicamente eficaz en la tricomoniasis, amibiasis y giardiasis; y en diversas infecciones causadas por bacterias anaerobias obligadas como especies de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Helicobacter*.

El tinidazol, análogo del metronidazol también posee actividad amebicida y tricomonocida.

Otros efectos de los nitroimidazoles incluyen supresión de la inmunidad celular, mutagénesis, carcinogénesis y sensibilización de células hipóxicas a la radiación.

Mecanismo de acción

Podría considerarse al Metronidazol como un profármaco, porque necesita activación metabólica por parte de microorganismos sensibles. Una vez que se ha difundido en el interior de ellos y de las células, el grupo nitro acepta electrones de proteínas transportadoras de electrones con potenciales redox negativos suficientemente pequeños. Se ha mostrado la formación y desaparición del anión radical nitro como producto de reducción monoelectrónica por parte de tricomonas intactas. No se conocen las etapas moleculares por las que dichos productos intermedios destruyen a las células, pero tal vez incluyan reacción con macromoléculas celulares como DNA, proteínas y membranas. Las primeras investigaciones definieron que el metronidazol inhibe la síntesis de DNA en *T. vaginalis* y *Clostridium bifermentans* y degrada DNA existente en este último microorganismo.

De la misma forma la acción antiprotozoaria del tinidazol depende de su bioactivación hepática; los radicales libres generados destruyen la estructura helicoidal del DNA en los parásitos, inhiben la síntesis de ácidos nucleicos y producen muerte celular. El tinidazol es más potente que el metronidazol alrededor de 10 veces.

Farmacocinética

Absorción:

Una vez ingerido el Metronidazol por lo común se absorbe de manera completa y rápida, y aproximadamente una hora después de ingerir una sola dosis de 500 mg se obtienen concentraciones plasmáticas de 10 mg/ml aproximadamente, (las concentraciones efectivas medias del compuesto son de 8 mg/ml o menos en el caso de casi todos los protozoos y bacterias sensibles).

En el caso del tinidazol, este se absorbe rápido y por completo en el tubo digestivo y su concentración máxima se alcanza en 2 h.

Distribución:

La vida media del Metronidazol en plasma es de unas ocho horas y su volumen de distribución es aproximadamente el del agua corporal total. En promedio, 10% del compuesto está ligado a proteínas plasmáticas y se distribuye fácilmente. Aparece en la mayor parte de líquidos y tejidos corporales, incluyendo: bilis, huesos, leche materna, abscesos cerebrales, líquido cefalorraquídeo, hígado y abscesos hepáticos, saliva, líquido seminal y secreciones vaginales, alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas. Cruza la barrera placentaria y entra rápidamente a la circulación fetal.

En el caso del tinidazol la vida media es de 14 horas, más larga que el metronidazol. Se distribuye ampliamente en el organismo, alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas en bilis, leche materna, líquido cefalorraquídeo, saliva, y diversos tejidos corporales.

Biotransformación:

El hígado es el órgano principal en que se metaboliza, y tal función explica más de 50% de la desaparición del metronidazol a nivel sistémico. Es metabolizado por cadenas laterales de oxidación y forma glucurónidos, los principales metabolitos oxidativos son : 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol (el metabolito hidroxilado) el cual es detectado en plasma y orina; y el ácido acético-2-metil-5-nitroimidazol (el metabolito ácido) no es frecuente que se detecte en plasma pero es excretado en orina; ambos poseen actividad contra tricomonas.

La reacción de bioactivación hepática ocurre por la formación de un derivado hidroxilado del tinidazol.

Eliminación:

La vida media de eliminación plasmática del metronidazol es de 8 horas; el metabolito hidroxilo, la tiene más alta. La vida media del metronidazol en neonatos y pacientes con daño hepático severo, se ha reportado que es más grande; la del metabolito hidroxilo está prolongada en pacientes con insuficiencia renal. El metronidazol original y algunos de sus metabolitos son excretados en diversas proporciones en la orina después de que el sujeto ingiere el compuesto primario.

El derivado hidroxilado del tinidazol se excreta intacto en la orina y en las heces.

Aplicaciones terapéuticas

El metronidazol cura infestaciones de vías genitales causadas por *T. vaginalis* en mujeres y varones en un gran porcentaje de casos. El régimen terapéutico preferido incluye administrar 2 gramos de metronidazol en una sola dosis oral, tanto en varones como en mujeres.

El metronidazol se ha vuelto el medicamento más indicado para tratar todas las formas sintomáticas de amibiasis, absceso hepático amibiano y otras formas graves de amibiasis intestinal y extraintestinal. Se recomienda, en todas las áreas geográficas sin importar la virulencia del parásito o la forma de infestación por combatir, que los enfermos reciban 750 mg de metronidazol tres veces al día, durante 5 a 10 días. La dosis diaria para niños es de 35 a 50 mg/kg de peso, en tres fracciones, durante 10 días.

El metronidazol se ha vuelto el fármaco más indicado contra la giardiasis, El compuesto es eficaz a la misma dosis o en cantidades menores que las utilizadas contra la tricomoniasis; el régimen usual es de 250 mg tres veces al día, durante siete días para adultos, y 5 mg/kg de peso tres veces al día, durante siete días en niños.

El metronidazol es extraordinariamente útil en la terapéutica de infecciones graves por bacterias anaerobias sensibles que incluyen *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* y *Helicobacter*. El régimen por vía IV incluye una dosis inicial de 15 mg/kg de peso seguida, seis horas después, por otra de sostén de 7.5 mg/kg de peso cada seis horas, casi siempre en un lapso de siete a 10 días.

Tinidazol :

Adultos: Amibiasis intestinal; oral, 2g/día en una sola toma diaria por dos o tres días. Amibiasis hepática, 2g/día en una sola toma, durante tres a cinco días. Giardiasis y tricomoniasis, 2g en una sola ocasión; en este caso, tratar simultáneamente a la pareja para evitar la reinfección.

Niños: amibiasis intestinal, oral, 50 a 60 mg/kg de peso corporal en una sola toma diaria, por dos o tres días. Amibiasis hepática, 50 a 60 mg/kg de peso corporal en una sola toma diaria por cinco días. Giardiasis y tricomoniasis, 50 a 75 mg/kg de peso corporal en una sola ocasión. En ningún caso se debe sobrepasar las dosis del adulto.

Contraindicaciones, precauciones y recomendaciones.

Contraindicada en casos de hipersensibilidad a nitroimidazoles, discrasias sanguíneas, lesiones orgánicas activas del SNC y durante la lactancia.

- Los nitroimidazoles interfieren con el metabolismo del etanol. La ingesta simultánea de tinidazol y etanol ocasiona dolor abdominal, vómito y enrojecimiento de la piel.
- Es mejor interrumpir la administración del compuesto si surge insensibilidad o parestesias de las extremidades.
- El metronidazol ha de utilizarse con cautela en personas con enfermedad activa de SNC, por su toxicidad en dicho sistema. La dosis se debe disminuir en sujetos con hepatopatía obstructiva grave, cirrosis alcohólica o disfunción renal profunda.
- Descontinúe de inmediato si se presenta alguna alteración neurológica.
- No se debe administrar durante el primer trimestre del embarazo ni durante la lactancia.

Interacciones farmacológicas

Barbitúricos: provocan una eliminación más rápida del metronidazol.

Anticoagulantes orales: el efecto anticoagulante puede ser incrementado con la administración concomitante de metronidazol, llegándose a producir hemorragias.

Alcohol: Algunos enfermos muestran molestias abdominales, vómito, hiperemia facial o cefalea si consumen bebidas alcohólicas durante la administración del fármaco.

Disulfiram: no se recomienda administrar conjuntamente metronidazol con disulfiram porque pueden surgir estados de confusión y psicosis.

Fenobarbital, prednisona, rifampicina y quizás etanol inducen el metabolismo oxidativo del metronidazol.

3.7.4 NITAZOXANIDA ^(B)

Acciones antiparasitarias

Medicamento activo contra protozoarios, helmintos y bacterias, incluidas *Cryptosporidium parvum*, microsporas e *Isospora belli*.

Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis de nucleótidos del DNA del parásito.

Farmacocinética

Absorción:

Se absorbe rápido en el tubo digestivo.

Distribución:

La concentración máxima puede determinarse en la sangre 2 h después de la administración.

Eliminación:

El principal metabolito se excreta sin cambios por la orina en las siguientes 24 h.

Aplicaciones terapéuticas

Adultos y niños. Tricomoniasis, helmintiasis. Oral 7.5 mg/kg de peso, dos veces al día por tres días.

Precauciones y contraindicaciones

Contraindicado en hipersensibilidad a nitazoxanida.

Niños menores de dos años.

Durante el embarazo y lactancia.

3.7.5 PRIMAQUINA ^(3,5,8,16,17)

Relación estructura actividad

Las 8 aminoquinolinas son fármacos de origen sintético, derivados de la 6-metoxi-8-aminoquinolina. La primaquina, empleada como fosfato o difosfato, posee una cadena lateral con 4 átomos de carbono a nivel del grupo amino sustituido en la posición 8, y además una amina primaria terminal. La acción antipalúdica curativa, depende de la posición 8 del grupo amino en el núcleo de la quinolina, siendo también importante la presencia del grupo metoxilo en la posición 6. La alquilación del grupo amino con una cadena lateral de 4 a 6 átomos de carbono, sobre todo si la misma es el 1-metilbutilo, y la presencia de una amina terminal, confiere a los compuestos gran potencia antipalúdica. Cuando dicha amina es primaria, como sucede en la primaquina, en vez de terciaria o secundaria, el fármaco posee la mayor potencia y la menor toxicidad.

Acciones antipalúdicas

La primaquina, es un antipalúdico que destruye las fases hepáticas tardías y las formas tisulares latentes de *P. vivax* y *P. ovale* y por ello posee gran utilidad clínica para la cura radical del paludismo recidivante.

La primaquina tiene actividad en las etapas hepáticas de *P. falciparum*, pero es ineficaz en las etapas eritrocíticas del parásito y por ello no se utiliza clínicamente para combatir el paludismo que este genera. Las 8-aminoquinolinas poseen notable efecto gametocida contra las cuatro especies de plasmodios que parasitan al ser humano y, en particular, *P. falciparum*.

Mecanismo de acción

No se cuenta todavía con métodos para conservar in Vitro *P. vivax*, y por ello es poco lo que se sabe de la acción antipalúdica de las 8-aminoquinolinas. La primaquina puede transformarse en electrófilos que actúan como mediadores de oxido reducción. La actividad mencionada tal vez contribuya a los efectos antipalúdicos al generar especies de oxígeno reactivo o interferir en el transporte electrónico dentro del parásito. La actividad hemolizante del medicamento tal vez se deba a su metabolito quinolina quinona que es oxidante.

Farmacocinética

Absorción:

La absorción en tubo digestivo es casi completa. Después de una dosis sola, la concentración plasmática llega a un máximo en término de tres horas, luego disminuye con una vida media (aparente) de seis horas.

Distribución:

El volumen aparente de distribución es varias veces mayor que el del agua corporal total.

Biotransformación:

La primaquina se metaboliza con rapidez y sólo una pequeña fracción de la dosis administrada se excreta en forma original.

Son tres los metabolitos oxidativos identificados de la primaquina, 5-hidroxiprimaquina, 5-hidroxi-6-desmetilprimaquina y el derivado carboxilo que es el más importante 8-(3-carboxil-1-metilpropilamino-6-metoxiquinolina) que se identifica en el plasma humano. Después de una sola dosis, este metabolito alcanza concentraciones plasmáticas 10 veces mayores (o más) que las de la primaquina.

Eliminación

Dicho metabolito atóxico (derivado carboxilo de la primaquina) también es eliminado con mayor lentitud y se acumula con el uso de múltiples dosis. Una pequeña fracción, 5% de la dosis administrada, se excreta en la orina sin modificación.

Aplicaciones terapéuticas

La primaquina se reserva más bien para la profilaxia terminal y la cura radical de los paludismos recidivantes por *P. vivax* y *P. ovale*, dada su gran actividad contra las formas tisulares latentes de estas especies de plasmodios. La cura radical es posible si se proporciona el fármaco durante el periodo largo de latencia de la infestación o durante un ataque agudo.

Adultos: paludismo (profilaxis de la recaída o curación radical) debido a *P. vivax* y *P. ovale*. Oral, 15 mg/día durante 14 días. Es necesario usar cloroquina para erradicar las etapas de dichos parásitos que ocurren en los eritrocitos y disminuir la posibilidad de resistencia.

Neumonía por *Pneumocystis carinii*. Oral, 15 a 30 mg/día en combinación con clindamicina.

Niños: paludismo (curación radical) debido a *P. Vivax* y *P. ovale*. Oral, 0.3 mg/kg de peso corporal durante 14 días.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

La primaquina está contraindicada en personas con cuadros agudos y de tipo sistémico caracterizados por tendencia a la granulocitopenia; tales, son las formas activas de la artritis reumatoide y del lupus eritematoso. No debe administrarse a individuos que reciben otros fármacos que pueden ser hemolíticos o medicamentos capaces de deprimir los elementos mieloides de la médula ósea. Contraindicada en pacientes con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

Si se administra una dosis diaria mayor de 30 mg de primaquina base (mas de 15 mg en sujetos posiblemente sensibles), cabe efectuar hematimetrías repetidas y, cuando menos, un estudio macroscópico de la orina en busca de hemoglobina.

3.7.6 DEHIDROEMETINA ^(3,5,6,8,16)

Relación estructura actividad

Desde los primeros decenios de este siglo, se comenzó a usar la emetina, alcaloide derivado de la ipecacuana ("raíz de Brasil") como amebicida sistémico de acción directa. La dehidroemetina posee propiedades farmacológicas similares, pero es mucho menos tóxica.

La emetina deriva químicamente de la tetrahidroisoquinolina y se emplea generalmente en forma de clorhidrato, sal soluble.

Los alcaloides de la ipecacuana poseen tres acciones fundamentales, a saber, amebicida, irritante local -emética- y tóxica sistémica.

Efectos antiparasitarios

Tiene efecto mortal sobre las formas móviles de *Entamoeba histolytica*; es menos activa contra los quistes. Actúa principalmente sobre los parásitos localizados en el intestino y en el hígado (amibiasis intestinal invasora intensa y las formas intestinales).

Mecanismo de acción

Su efecto amebicida se produce porque inhibe la translocación de peptidil-RNAt del sitio aceptor al sitio donador de ribosomas, acción que impide la síntesis proteínica y la multiplicación de los trofozoítos.

Farmacocinética

Absorción:

Se absorbe rápido desde los depósitos intramusculares.

Distribución:

Tiende a acumularse en el organismo, principalmente en hígado, pulmones, riñones y bazo, y puede persistir en estos tejidos por largo tiempo.

Eliminación:

La dehidroemetina se elimina en la orina más rápido que la emetina, por lo que el riesgo de acumulación hasta cierto grado es menor.

Aplicaciones terapéuticas

Disentería amibiana fulminante grave:

Adultos: 1 mg/kg diario hasta un máximo de 60 mg al día (1 o 2 dosis) por vía SC (subcutánea) o IM (intramuscular) profunda de 3 a 5 días (sólo hasta que los síntomas estén controlados). Adminístrese simultáneamente otro antiamebiano.

Niños: 1 mg/kg diario en 2 dosis. IM hasta por 5 días.

Hepatitis y abscesos amebianos:

Adultos: 60 mg diarios (1 o 2 dosis), SC o IM profunda por 10 días.

Interacciones farmacológicas

Ninguna importante.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

Contraindicada en casos de hipersensibilidad a la dehidroemetina, enfermedad cardíaca o renal, hipotensión arterial, pacientes que hayan recibido tratamiento de emetina en un periodo menor a dos meses. No deberá administrarse a niños,

excepto en casos de amibiasis grave que no responde a otros fármacos. No debe de utilizarse durante la gestación.

- Úsese con precaución y en dosis reducidas cuando se trata de pacientes ancianos, débiles, hipotensos o que están en la etapa preoperatoria.
- La frecuencia del pulso y la presión arterial deberán tomarse dos o tres veces al día. Suspender el medicamento si se produce taquicardia, caída precipitada de la presión, síntomas neuromusculares; fuertes trastornos gastrointestinales o debilidad preceden, por lo general, a síntomas más graves y sirven de guía par evitar la intoxicación.
- Debido a su potencial para toxicidad cardiovascular no se debe exceder de la dosis recomendada ni se extenderá la terapéutica más de diez días. Se impone el reposo en cama durante el tratamiento y por varios días después.
- Es necesario tomar un ECG antes, después de la quinta dosis, al completarse el tratamiento y una semana después de suspendido. El primer cambio y el más consistente es la inversión de la onda T.
- La administración SC profunda es la más adecuada; la IM es aceptable; pero por vía IV puede ser cardiotoxico y está contraindicada. Rote el sitio de inyección y aplique paños húmedos y calientes.

3.7.7 DIAMINOPIRIDINAS ^(3,5,8,16,17)

Pirimetamina

Relación estructura actividad

Varias 2,4-diaminopirimidinas, incluida pirimetamina (una 2, 4-diamino-5-p-clorofenil-6-etil- pirimidina, Daraprim) y el antibacteriano trimetoprim, mostraron notable actividad antipalúdica en modelos animales. Más tarde se observó que la pirimetamina era especialmente eficaz contra plasmodios que infectaban a seres humanos.

Efectos antiparasitarios

La pirimetamina es un esquizonticida lento de la fase eritrocítica y sus efectos antipalúdicos in vivo son semejantes a los de la cloroguanida, posee mayor potencia antipalúdica porque actúa de manera directa en los parásitos y su vida media es mucho más larga. No muestra notable eficacia contra las formas hepáticas de *P. falciparum*. A dosis terapéuticas, no erradica las formas tisulares latentes de *P. vivax* ni los gametocitos de ninguna especie de plasmodio.

Efectos contra otros protozoos

El tratamiento preferido contra la toxoplasmosis, parasitosis por *Toxoplasma gondii*, que es particularmente grave en lactantes y sujetos inmunodeficientes, incluye pirimetamina a dosis altas y de modo concomitante sulfadiazina.

Mecanismo de acción

Las 2,4-diaminopirimidinas inhiben a la dihidrofolato reductasa de los plasmodios a concentraciones mucho menores que las necesarias para producir inhibición similar de las enzimas de mamíferos. La sinergia de la pirimetamina con las sulfonamidas o sulfonas inhiben en dos fases una vía metabólica esencial; que son la utilización del ácido p-aminobenzoico (PABA) en la síntesis de ácido dihidropteroico, que es bloqueado por las sulfonamidas, y la reducción de hidrofolato a tetrahidrofolato que es inhibido por la pirimetamina. El bloqueo generado por los antifolatos se manifiesta tardíamente en el ciclo vital de los parásitos del paludismo, porque no hay división nuclear en el momento de formación de esquizontes en eritrocitos e hígado.

También es activa contra las formas eritrocíticas asexuadas y, en menor grado, contra las formas tisulares de *Plasmodium falciparum*.

Farmacocinética

Absorción:

Se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal. Después de ingerida la pirimetamina, se absorbe con lentitud pero en forma completa, y en cuatro a seis horas alcanza sus valores máximos en plasma.

Distribución :

Se distribuye ampliamente en el organismo. El compuesto se une a las proteínas plasmáticas y se acumula mas bien en eritrocitos, riñones, pulmones, hígado y bazo. Durante unas dos semanas, persisten en la sangre concentraciones que tienen acción supresora de cepas reactivas, pero dichos valores son menores en palúdicos.

Biotransformación:

Se metaboliza de manera parcial en el hígado.

Eliminación:

En la orina aparecen algunos metabolitos de la pirimetamina pero no se han definido con exactitud sus identidades y propiedades antipalúdicas. La pirimetamina también se excreta en la leche de mujeres que lactan. Tiene una vida media aproximada de cuatro días.

Aplicaciones terapéuticas

La pirimetamina no es un antipalúdico de primera elección y casi siempre se administra junto con una sulfonamida o una sulfona.

Su uso se limita al tratamiento supresor del paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina en zonas de África en que no ha surgido plenamente la resistencia a los antifolatos. Se orienta a personas que viajan a dichas zonas para que lleven una dosis de tratamiento de pirimetamina-mefloquina con objeto de consumirla, en caso de una supuesta enfermedad palúdica. Pero los regímenes empleados conllevan el peligro de mayor toxicidad y brindan pocas ventajas en comparación con la mefloquina sola.

Precauciones y contraindicaciones

- La pirimetamina-sulfadoxina está contraindicada en personas con reacciones previas a sulfonamidas, mujeres que amamantan y lactantes menores de dos meses de edad.
- Contraindicada en casos de hipersensibilidad a la pirimetamina, anemia, depresión de la médula ósea, trastornos convulsivos y disfunción hepática.
- Durante su administración, se efectúan periódicamente cuentas de células sanguíneas, incluidas las plaquetas.
- El uso concomitante de otros depresores de la médula ósea aumenta sus efectos leucopénicos y trombocitopénicos.

3.7.8 QUINFAMIDA ^(B)**Sitio y mecanismo de acción**

No se conoce su mecanismo de acción.

Los escasos estudios disponibles señalan que tiene efecto amebicida contra *Entamoeba histolytica*. Se supone que en la luz intestinal inmoviliza a los trofozoítos e impide su propagación; sin embargo, su resultado terapéutico es cuestionable. Carece de actividad terapéutica en las formas extraintestinales de amibiasis.

Farmacocinética

La información sobre su farmacocinética en el hombre es muy limitada, algunos estudios señalan que su absorción es escasa e irregular a través de la mucosa gastrointestinal y que la mayor parte se elimina en las heces.

Aplicaciones terapéuticas

Adultos: amibiasis intestinal aguda y crónica.

Oral. 100 mg cada 8 h durante el día.

Niños. Amibiasis intestinal aguda y crónica.

Oral. 4.3 mg/kg de peso durante un día, repartidos en dos tomas.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

Contraindicada en casos de hipersensibilidad a la quinfamida, disentería amibiana intensa y amibiasis extraintestinal.

- Úsese con precaución en todo tipo de pacientes, ya que la información disponible es muy limitada.
- No debe emplearse durante el embarazo y la lactancia.
- No hay información sobre sus interacciones farmacológicas.

3.7.9 QUININA (3,5,8,16)

La quinina es el principal alcaloide de la corteza del árbol sudamericano de la cinchona, conocida también como corteza peruana, de los Jesuitas, o del Cardenal. Durante casi dos siglos, esta corteza se utilizó en medicina en forma de polvo, extracto o infusión. En 1670, Pelletier y Caventou aislaron la quinina y la cinchonina a partir de la cinchona y el empleo de los alcaloides comentados rápidamente tuvo gran aceptación.

Relación estructura actividad

La quinina se obtiene totalmente de fuentes naturales. La cinchona contiene una mezcla de más de 20 alcaloides, y de ellos, los más importantes son dos pares de isómeros ópticos, quinina - quinidina y, cinconidina - cinchonina. La quinina y la quinidina son levorrotatorios. La sustancia contiene un grupo quinolínicó unido por medio de un enlace alcohólico secundario a un anillo quinuclidínico. La quinidina posee la misma estructura que la quinina, excepto la configuración estérica del grupo

alcohólico secundario. Cada modificación a la estructura química de la quinina ocasiona cambios cuantitativos, pero no cualitativos en las acciones farmacológicas de los compuestos resultantes. La quinidina es más potente como antipalúdico y más tóxico que la quinina.

Efectos antiparasitarios

La quinina actúa fundamentalmente como esquizonticida eritrocítico y tiene poco efecto en los esporozoítos o las formas preeritrocíticas de los parásitos. Es especialmente útil en el tratamiento de la enfermedad grave causada por cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina y a múltiples fármacos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción antipalúdica de la quinina y los quinolínicos similares, es el que corresponde al mecanismo de la cloroquina. La quinina se concentra fuertemente en vacuolas alimenticias ácidas de *P. falciparum*, en parte, porque es una base débil; se ha propuesto que actúa en dichos organelos al inhibir la actividad de la hem polimerasa y con ello permitir la acumulación de su sustrato citotóxico hem. No se sabe si el hem induce la citotoxicidad por sí solo o por medio de complejos con la quinina.

Farmacocinética

Absorción:

La quinina y sus congéneres después de ser ingeridos o de ser aplicados por vía intramuscular se absorben fácilmente. Por vía oral, la absorción ocurre en duodeno y yeyuno y es casi completa en 80% de los casos, inclusive en sujetos con diarrea intensa.

Distribución:

Después de una dosis oral, las concentraciones plasmáticas alcanzan un máximo en unas tres horas y, después de distribuirse en un volumen aparente de 1.5 lt/kg de peso en individuos sanos, disminuyen con una vida media de 11 horas, una vez terminado el tratamiento.

La farmacocinética cambia con la intensidad de la infestación palúdica, al parecer, las concentraciones plasmáticas altas de alfa-1-glicoproteínas generadas en el paludismo grave, evitan la toxicidad por quinina al unirse con el fármaco, y así se aminora la fracción libre de quinina del 15% hasta 5 a 10% de su concentración total en plasma. Las concentraciones de este medicamento son menores en eritrocitos

(33 a 40%) y líquido cefalorraquídeo(2 a 5%) que en plasma y, el fármaco fácilmente llega a los tejidos fetales.

Biotransformación:

La quinina es metabolizada ampliamente, sobre todo en hígado.

Eliminación:

Sólo 20% de una dosis administrada (en promedio) se excreta sin alteraciones por la orina. Los fármacos no se acumulan en el cuerpo con la administración continua y, los metabolitos se eliminan por la orina. La excreción renal de quinina tiene una rapidez del doble cuando la orina es ácida que cuando es alcalina.

Aplicaciones terapéuticas

La quinina, a pesar de su posible toxicidad sigue siendo el esquizonticida eritrocítico prototípico para el tratamiento supresor y la cura del paludismo por *P. falciparum*, resistente a cloroquina y a múltiples fármacos.

En la enfermedad grave, es indispensable el empleo inmediato de dosis iniciales (saturación) de quinina o quinidina intravenosas y pueden salvar la vida a sujetos no inmunes; después, tan pronto sea tolerada, se inicia el uso oral del medicamento para conservar las concentraciones terapéuticas en plasma.

En el tratamiento por *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos, se administran de modo simultáneo esquizonticidas eritrocíticos de acción más lenta como una sulfonamida o la tetraciclina para reforzar la acción de la quinina.

Adultos: paludismo causado por *P. falciparum*. Oral, 650 mg cada 8 h durante 10 a 14 días, y la administración concurrente o consecutiva de 250 mg de tetraciclina cada 6 h durante siete días; o bien, asociada a 1.5 g de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina como dosis única.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

No debe proporcionarse a sujetos con tinnitus o neuritis óptica. Está contraindicada en casos de hipersensibilidad a la quinina o la quinidina, arritmias cardíacas, deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, miastenia grave, púrpura trombocitopénica, hipoglucemia, durante el embarazo y la lactancia.

- Hay que interrumpir inmediatamente la utilización del fármaco si surgen signos de hemólisis.
- Las soluciones parenterales de quinina son fuertemente irritantes y por ello no deben aplicarse por vía subcutánea; las soluciones concentradas pueden causar abscesos si se inyectan por vía intramuscular, o tromboflebitis por goteo intravenoso.

Interacciones medicamentosas

La quinina y quinidina retrasan la absorción y aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina y glucósidos cardiacos similares; de manera semejante, el alcaloide puede hacer que aumenten los valores plasmáticos de warfarina y anticoagulantes afines.

La acción de la quinina en la unión neuromuscular intensifica el efecto de los medicamentos de bloqueo neuromuscular y antagoniza la acción de los inhibidores de acetilcolinesterasa.

Los alcalinizantes urinarios, como acetazolamida y bicarbonato de sodio, disminuyen su excreción urinaria.

3.8 Generalidades sobre la farmacoterapia de infestaciones causadas por helmintos^(4,5,9,10)

El término antihelmíntico se aplica a fármacos empleados para combatir cualquier tipo de helmintiasis (vermes), ya sea expulsando a los parásitos del tracto gastrointestinal (matándolos o paralizándolos) o actuando sobre los vermes que penetran en otros tejidos.

Los vermes parásitos del hombre pertenecen a dos filos:

- > *Nematelmintos* (vermes redondos)
- > *Platelmintos* (vermes planos)

Los vermes redondos comprenden :

- El verme ganchoso (uncinarias)
- El verme redondo
- El verme en látigo

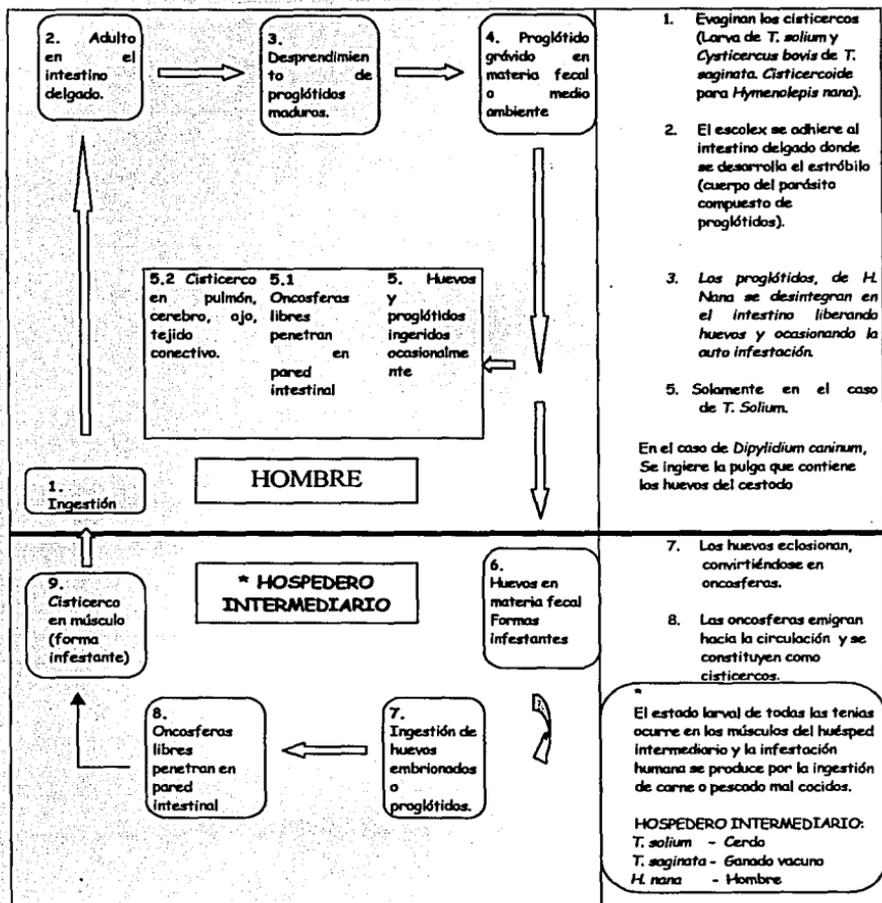
- Oxiuros
- *Strongyloides stercoralis*
- *Trichinella spiralis* y
- *Wuchereria bancrofti*.

Los vermes planos son de dos tipos:

- ✓ Segmentados (cestodos)
 - ✓ No segmentados (trematodos).
-
- Los cestodos comprenden a las *Taenias (solium y saginata)*, *Hymenolepis nana*, *Echinococcus granulosus* y *Diphyllobothrium latum*.
 - Los trematodos incluyen a los *Schistosoma mansoni*, *japonicum*, y *haematobium*; *Fasciola hepática*, *Fasciolopsis buski*, y *Clonorchis sinensis*.

La elección adecuada del agente antihelmíntico es importante, porque la mayor parte de los fármacos son más eficaces contra algunas especies que otras y casi todas ellas inducen efectos adversos. El fármaco seleccionado debe ofrecer la mejor combinación de eficacia y seguridad relativa.

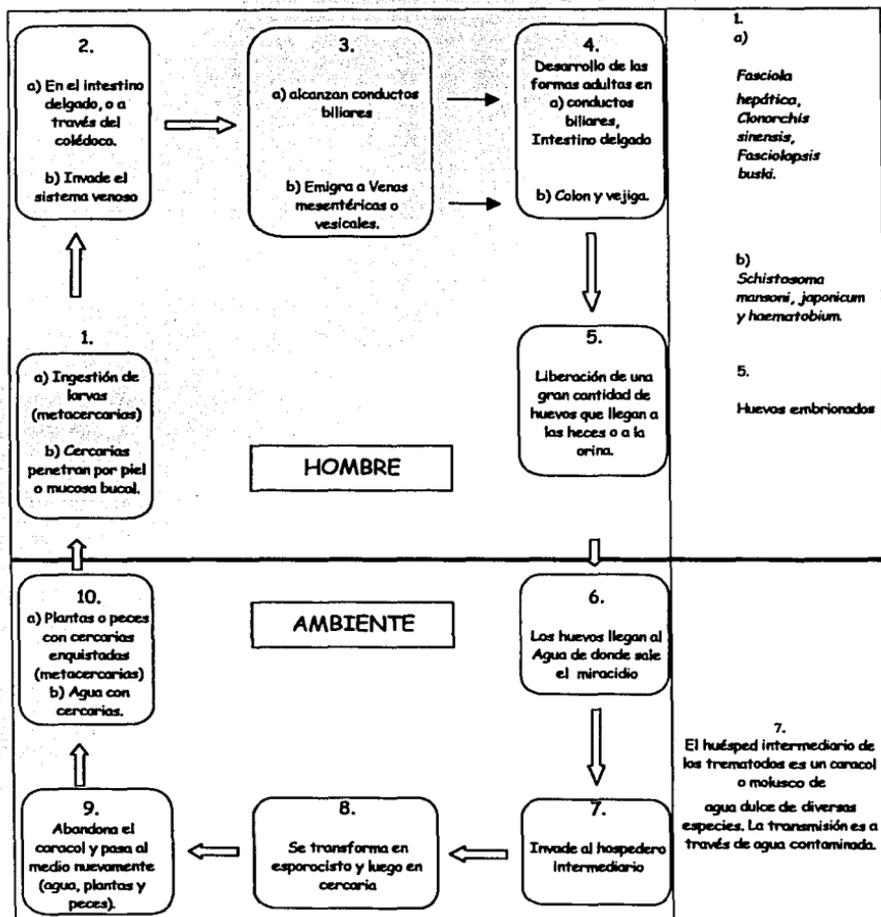
En los esquemas 2 y 3 se muestran los ciclos biológicos de los platelmintos (cestodos y trematodos) y en los esquemas 4 y 5 el ciclo de los nematelmintos en forma general, con la finalidad de tener una idea de la fase que atacan los fármacos antihelmínticos.



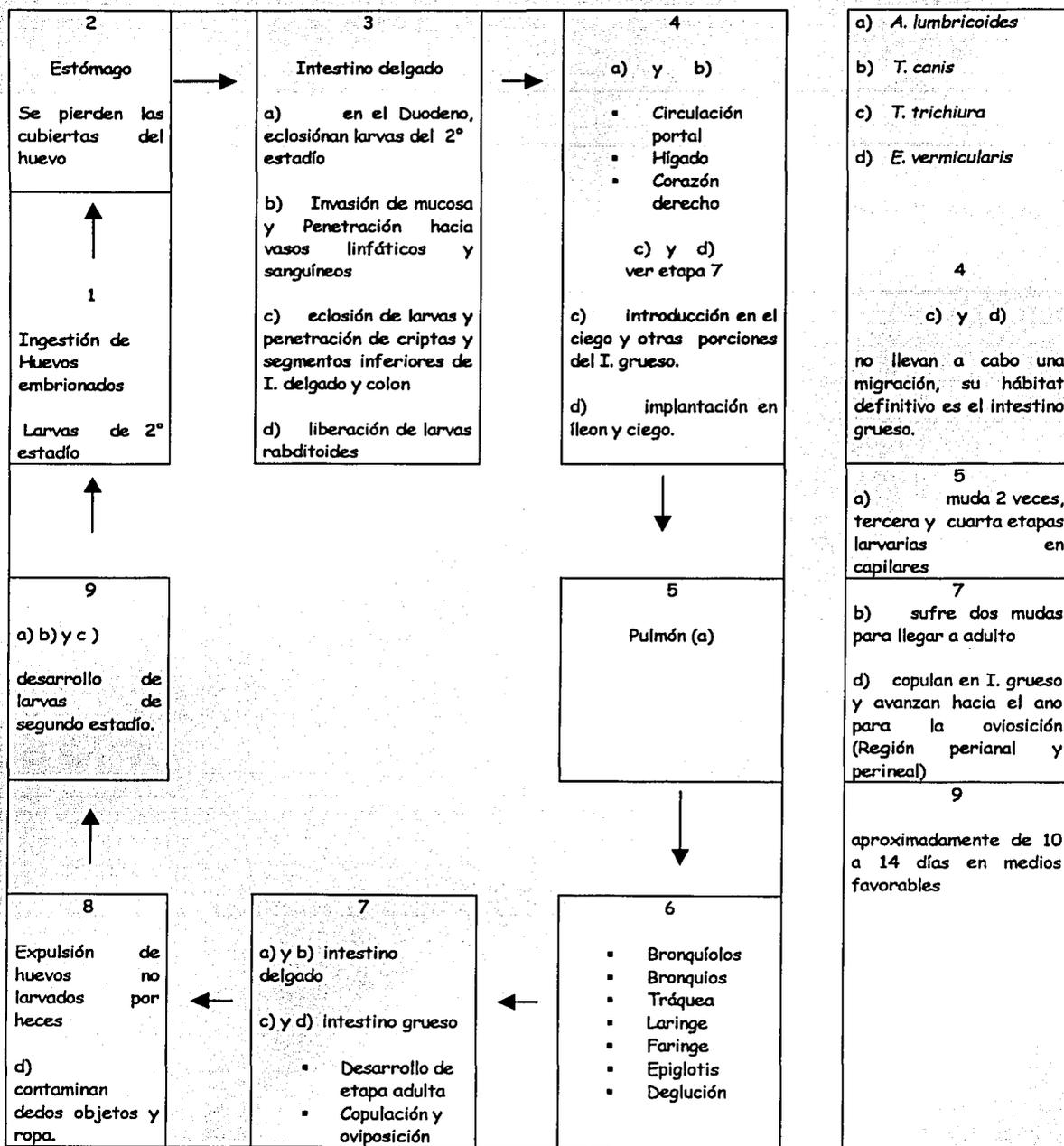
Esquema 2: ciclo biológico de los cestodos que parasitan al hombre. (4,5,9,10,18)

Metacestodiasis: quiste hidatídico (*E. granulosus*); cisticercosis (*T. solium*)

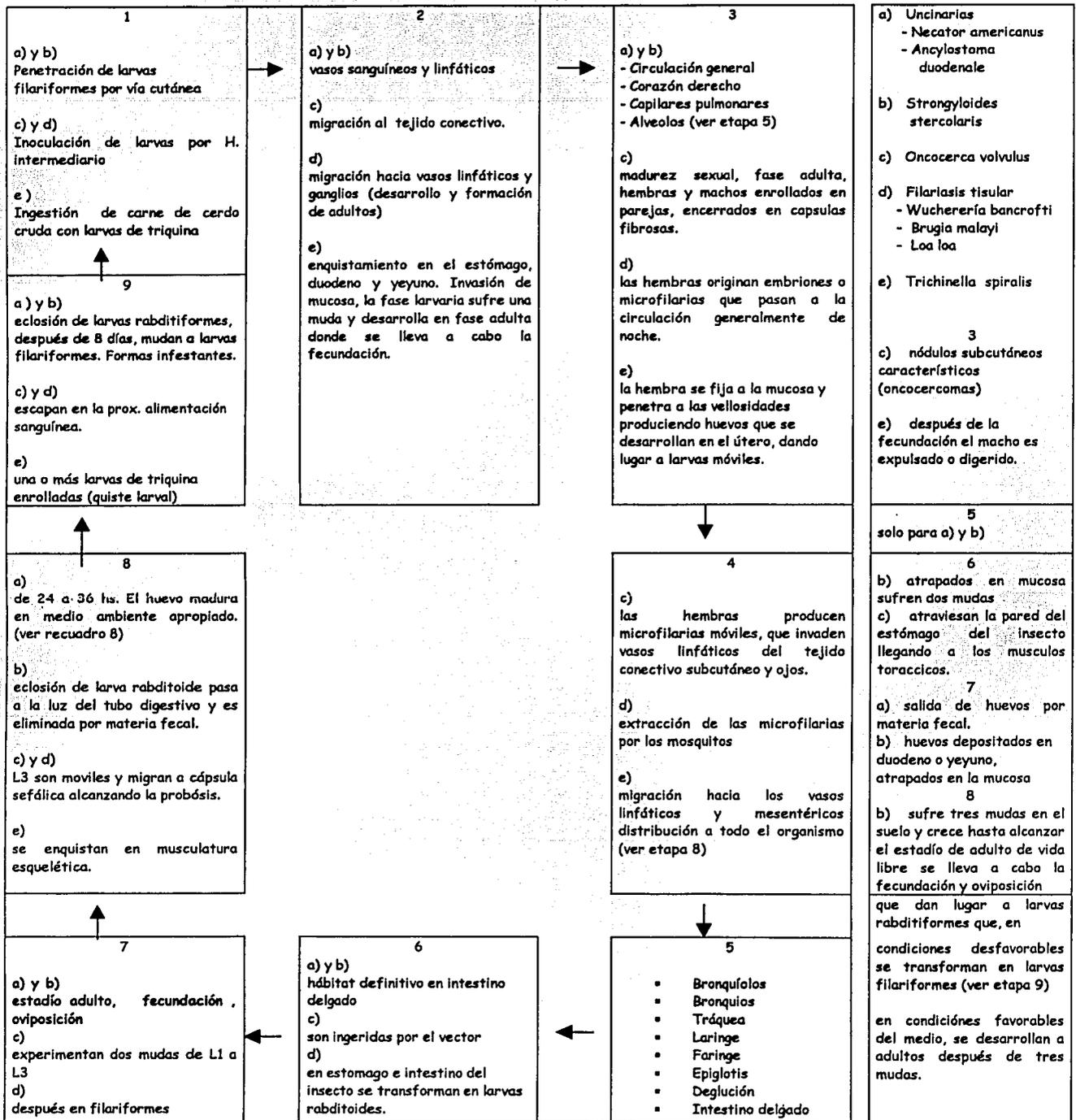
Teniasis: *T. solium*, *T. saginata*, *H. nana* y *Dipylidium caninum*.



Esquema 3: Resumen del ciclo biológico de los tremátodos que parasitan al hombre. (5,9,10)



Esquema 4 : Resumen del ciclo biológico de los nemátodos que parasitan al hombre (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara canis*, *Trichiuris trichiura* y *Enterobius vermicularis*) (4,5,9,10,19)



Esquema 5: Resumen del ciclo biológico de los nematodos que parasitan al hombre (*Uncinarias*, *Strongyloides stercoralis*, *Oncocerca volvulus*, *Filariasis tisular* y *Trichinella spiralis*). (4,5,9,10,19)

3.8.1 BENZIMIDAZOLES (3,5,6,8,15)

Relación estructura actividad

Entre los cientos de derivados probados, los que mayor utilidad terapéutica han poseído, son aquellos que tienen modificaciones en las posiciones 2 y 5 o en ambas del anillo de benzimidazol.

El mebendazol:

Es el carbamato de benzimidazol prototípico. Fue introducido para combatir las infecciones originadas por vermes redondos.

El albendazol:

Es un carbamato de benzimidazol más nuevo que se ha utilizado a nivel mundial para erradicar diversos helmintos; este compuesto se ha vuelto el medicamento más indicado en la cisticercosis y también contra la hidatidosis quística.

Efectos antiparasitarios

Acción Antihelmíntica Mebendazol y Albendazol.

Son antihelmínticos de múltiples usos, sobre todo contra nematodos gastrointestinales, uno y otro productos son altamente eficaces en ascaridiasis, capilariasis intestinal, enterobiasis, trichiuriasis y anquilostomiasis (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*), ya sea en infestaciones únicas o mixtas.

Los medicamentos en cuestión, muestran actividad contra las fases larvarias y adultas de los nematodos que ocasionan dichas infestaciones y destruyen los huevos de *Ascaris* y *Trichuris*. La inmovilización y muerte de los parásitos gastrointestinales sensibles, se hace con lentitud y tal vez no sean completamente eliminados de las vías mencionadas, sino después de varios días de aplicar el tratamiento.

El albendazol resulta ser mejor que el mebendazol para curar las anquilostomiasis en niños; además, el albendazol es más eficaz que el mebendazol en el tratamiento contra la estrongiloidiasis, hidatidosis quística causada por *Echinococcus granulosus* y, en la neurocisticercosis ocasionada por formas larvarias de *Taenia solium*.

Mecanismo de acción

Los benzimidazoles inhiben los mecanismos de asimilación de glucosa del parásito. Normalmente la glucosa se difunde y se transporta en forma activa; es ésta última forma de asimilación la que se ve bloqueada, esto induce la depresión del parásito, la utilización del glucógeno y la inhibición de la producción de ATP (Adenosin trifosfato).

Los benzimidazoles son además, inhibidores de la polimerización de los microtúbulos al unirse a la tubulina, lo que puede relacionarse con una inhibición conjunta de la acetilcolinesterasa del parásito; provocando ésta inhibición un colapso celular de éste. Parece también inhibir los procesos oxidativos como la fosforilación oxidativa, y por ello abaten la energía metabólica del parásito. Se sabe también que inhiben la fumarato reductasa.

La toxicidad selectiva de dichos compuestos, depende de que la unión específica y muy ávida con la β -tubulina del parásito, se produce con concentraciones mucho menores de las que se necesitan para unirse a proteínas de mamíferos.

Farmacocinética:

Absorción:

Los benzimidazoles poseen hidrosolubilidad limitada y, por consecuencia, pequeñas diferencias en la solubilidad tienden a ocasionar un efecto mayor en la absorción.

El mebendazol:

Se absorbe de manera incompleta (muy poco a través de la mucosa gastrointestinal) e irregular, son bajas las cifras del fármaco en plasma y no reflejan la dosis ingerida.

Albendazol:

Su absorción es variable e irregular después de ser ingerido, aunque se puede mejorar si se consume con alimentos grasos. Alcanza cifras sanguíneas máximas a las 3 horas después de su administración.

Distribución:

El mebendazol:

Se liga en una proporción de 95% a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 2.5 a 5.5 horas.

El Albendazol:

Se liga aproximadamente en una proporción de 70% a las proteínas plasmáticas y su vida media en plasma es de 8 a 9 horas, se distribuye adecuadamente en diversos tejidos incluidos los quistes hidatídicos, donde alcanza una concentración del 20%, aproximadamente de la que existe en plasma. La mayor concentración se obtiene en hígado y riñones. Su biodisponibilidad oral es baja, pero su metabolito activo farmacológicamente, el sulfoxido de albendazol, alcanza concentraciones terapéuticas en plasma y tejidos, es el responsable principal de los efectos sistémicos del fármaco (huevos, quiste hidatídico).

Biotransformación:

Mebendazol.

La poca biodisponibilidad sistémica del mebendazol (22%) es consecuencia de una combinación de absorción deficiente y metabolismo rápido de "primer paso" por el hígado, se metaboliza por descarboxilación transformándose en la amina correspondiente, El mebendazol, y no sus metabolitos, parece ser la forma activa del medicamento.

Albendazol.

Después de administrar una dosis oral de 400 mg. de albendazol, no se detecta el compuesto en plasma porque es metabolizado con rapidez en hígado, hasta la forma de sulfóxido de albendazol. Parte del sulfóxido es oxidado todavía más hasta generar el metabolito sulfona que es farmacológicamente inactivo.

A diferencia de los principales metabolitos del mebendazol, el sulfóxido de albendazol genera potente actividad antihelmíntica; dicho metabolito alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 300 ng/ml, pero con amplias variaciones entre una persona y otra.

Eliminación:

Mebendazol.

Dos metabolitos principales, el carbamato de metil-5-(α -hidroxibenzil)-2-benzimidazol y el 2-amino-5-benzoilbenzimidazol, tienen velocidades menores de eliminación que el mebendazol propio.

En bilis, se han detectado conjugados de mebendazol y sus metabolitos pero en la orina es poco el mebendazol original que se excreta. El 90% aparece sin alteración en las heces.

Albendazol.

Los metabolitos del albendazol se excretan principalmente por la orina (cerca del 85%), el resto se elimina en las heces.

Aplicaciones terapéuticas

El mebendazol.

Es muy eficaz en infestaciones gastrointestinales originadas por nematodos y es eficaz sobre todo en el tratamiento de infestaciones mixtas. Siempre se ingiere y el mismo plan posológico es válido para adultos y niños que tengan más de dos años de edad.

En el control de la enterobiasis, basta una sola dosis de 100 mg, y debe administrarse otra mas después de dos semanas y, para controlar la ascariasis, trichuriasis y anquilostomiasis se administran 100 mg del medicamento por vía oral, en la mañana y noche, durante tres días consecutivos. Si la persona no cura tres semanas después de recibir el fármaco, habrá que proporcionar un segundo ciclo terapéutico.

El mebendazol es mejor que el albendazol para tratar la trichuriasis. Las infestaciones causadas por *Capillaria philipinensis* son más resistentes a la acción del mebendazol; hay que administrar 400 mg de fármaco diariamente, en dos fracciones, durante 20 días como mínimo; mientras que para las estrongiloidosis y teniasis, 200 mg dos veces al día durante tres días consecutivos.

El albendazol.

Constituye un fármaco inocuo y altamente eficaz contra infestaciones por nematodos y céstodos en vías gastrointestinales (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Hymenolipis nana*, *Taenia sp.* *Strongyloides stercoralis* y *Giardia lamblia*), incluidas las mixtas por *Ascaris*, *Trichiura* y anquilostomas.

Para proporcionar tratamiento de enterobiasis, ascariasis, trichuriasis y anquilostomiasis basta ingerir una sola dosis de 400 mg de albendazol, en adultos y niños de más de dos años de edad. Infestaciones de gran magnitud pueden obligar a administrar el medicamento durante dos a tres días.

El albendazol es el medicamento más indicado para tratar casos inoperables de quistes hidatídicos y en la profilaxis antes de su extirpación quirúrgica. Un régimen

posológico típico incluye 10 mg/kg de peso diariamente en fracciones, durante 28 días consecutivos, y se repite tres a cuatro veces a intervalos de dos semanas entre uno y otro ciclos.

El albendazol también es el fármaco preferido contra la neurocisticercosis causada por las formas larvarias de *T. solium*. La dosis recomendada es de 15mg/kg de peso diariamente, en fracciones durante 28 días, si bien la duración del tratamiento ha variado con arreglo al cuadro clínico inicial y al número y sitio en que se encuentran los quistes.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

- Deberá tomarse después de las comidas.
- Ninguna restricción dietética, laxantes o enemas son necesarios.
- Trate a todos los miembros de la familia.

Los dos benzimidazoles poseen capacidad hepatotóxica y no se recomienda utilizarlos en individuos con hepatopatías o disminución de la función hepática, ni administrar con medicamentos hepatotóxicos.

Asimismo no deben administrarse a embarazadas, no se recomienda usarlos en niños menores de dos años de edad ni en lactantes. Tampoco han de proporcionarse a personas que han mostrado reacciones alérgicas a dichos fármacos.

En mujeres en edad de concebir el albendazol debe administrarse a los 7 días del inicio de la menstruación y aconsejar tomar precauciones anticonceptivas durante un mes después de haber completado el tratamiento con el albendazol.

3.8.2 NICLOSAMIDA (3,4,5,8,17)

Relación estructura actividad

La niclosamida (YOMESAN) es un derivado de salicilanilida halogenado, sustancia sintética con un grupo nitro en la cadena lateral aromática. Introducido como tenicida, este fármaco posee notable actividad contra casi todos los cestodos que parasitan seres humanos.

Efectos antiparasitarios

A concentraciones bajas, la niclosamida estimula la captación de oxígeno por parte de *H. diminuta*, pero a concentraciones mayores inhibe la respiración celular y bloquea la captación de glucosa. Se observa deterioro de los vermes afectados por el fármaco en el intestino o in vitro, de manera que puede haber digestión parcial del escólex y diversos segmentos al grado de quedar totalmente amorfos.

Sin embargo, es importante advertir que la acción letal de la niclosamida contra el verme adulto no abarca los huevecillos. De ese modo, la administración de niclosamida en infecciones por *T. solium* puede exponer al individuo a peligro de cisticercosis, porque después de que se han digerido los segmentos muertos, se liberan huevecillos viables en el interior del intestino.

Mecanismo de acción

La acción principal es que bloquea la fosforilación anaeróbica del difosfato de adenosina (ADP) por la mitocondria del parásito, un proceso productor de energía que depende de la fijación de CO_2 .

Farmacocinética

La absorción gastrointestinal es muy escasa y la mayor parte se elimina en las heces. El medicamento inalterado no ha sido recuperado de la sangre u orina, pero la posibilidad de su conversión en productos degradados todavía no se comprueba.

Aplicaciones terapéuticas

La niclosamida es un medicamento de segunda elección después del prazicuantel, para tratar infestaciones intestinales por cestodos en seres humanos, como las causadas por *D. latum*, *H. nana*, *T. saginata* y otras especies más que incluyen *T. solium*.

Adultos: parasitosis por *Taenia saginata*, *T. solium* y *Diphyllobothrium latum*. Oral masticada, 2 g en dosis única.

Parasitosis por *Hymenolepis nana*, 2 g/día durante siete días.

Niños: parasitosis por *Taenia saginata*, *T. Solium* y *Siphyllobothrium latum*. Oral masticada, de 11 a 34 kg de peso corporal, 1 g en dosis única; más de 34 kg de peso

corporal, 1,5 g en dosis única. Parasitosis por *Hymenolepis nana*, de 11 a 34 kg de peso, 1 g en dosis inicial y 0,5 g/día durante seis días; con mas de 34 kg de peso, 1,5 g en dosis inicial y 1 g/día durante seis días.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

Contraindicada en casos de hipersensibilidad a la niclosamida. Se aconseja ayunar la noche anterior y una purga 2 hr después de la administración del medicamento para obtener un escólex reconocible. La purga es obligatoria en el caso de infestación por *T. solium*, por la posibilidad de que las larvas provenientes de los huevecillos liberados de los segmentos muertos crucen la pared intestinal, invadan los tejidos y causen cisticercosis. Si el escólex no se identifica, es posible que el parásito persista y el tratamiento deberá repetirse.

Asegurar la curación mediante exámenes del laboratorio periódicos realizados hasta por un lapso de tres meses, durante el cual deberán ser negativos. También se debe complementar el tratamiento con medidas higiénicas y sanitarias individuales, familiares y comunitarias.

3.8.3 PIRANTEL ^(3,5,6,8,16,17)

Relación estructura actividad

De una serie de derivados de la tetrahidropirimidina o tetrahidropirimidinas, resultó ser más conveniente el pirantel, sustancia sintética que se emplea en forma de sal de pamoato.

Efectos antiparasitarios

Utilizado contra helmintos intestinales en seres humanos (oxiuros, vermes redondos y anquilostomas). Puede utilizarse en vez del mebendazol en el tratamiento de ascariasis y enterobiasis.

Mecanismo de acción

El pirantel y sus análogos, son compuestos que bloquean por despolarización la unión neuromuscular; inducen notable activación persistente de los receptores nicotínicos con lo cual aparece parálisis espástica (despolarización) del verme, también inhibe las colinesterasas paralizando al gusano y permitiendo su expulsión por el peristaltismo normal.

Farmacocinética

Absorción:

El pamoato de pirantel se absorbe en poca cantidad en vías gastrointestinales, propiedad que contribuye a su acción selectiva en los nematodos que habitan en dichas vías.

Biotransformación:

La porción que logra absorberse se metaboliza en el hígado.

Eliminación:

Menos del 15% se excreta por la orina en forma del compuesto original y de sus metabolitos. La proporción mayor de la dosis administrada es identificada en heces en poco tiempo.

Aplicaciones terapéuticas

Ascariasis. Después de una sola dosis oral de 11 mg/kg de peso hasta llegar aun máximo de 1 g, se han obtenido cifras altas de curación.

También se han logrado los mismos resultados contra *Ancylostoma*, *N. americanus* y *Trichostrongylus*.

El medicamento debe utilizarse en combinación con oxantel en parasitosis mixtas por *T. trichiura*. En el caso de los oxiuros, es conveniente repetir el tratamiento después de un intervalo de dos semanas.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al pirantel y deberá emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado la utilidad del pamoato de pirantel en embarazadas, razón por la cual no se recomienda su uso en ellas ni en niños menores de dos años de edad.

- Úsese con cautela en casos de desnutrición grave, anemia o cuando haya disfunción hepática. Antes de que tome el medicamento, el enfermo debe tratarse la anemia, deshidratación o desnutrición.
- No son necesarias las restricciones dietéticas, los laxantes o los enemas.
- Trate a todos los miembros de la familia.
- Instruya al paciente acerca de la necesidad de una higiene personal adecuada, en especial la técnica del lavado de manos. Para evitar una nueva

infestación, conséjese el lavado diario del área perianal, el cambio de ropa interior y de cama cada día, el aseo de uñas y manos antes de ingerir alimentos y después de movimientos intestinales.

- El paciente no debe preparar alimentos durante la parasitosis.
- El medicamento puede tomarse sin tener que coincidir con la ingesta de alimentos.
- El medicamento puede tomarse con leche o jugos de fruta.

Interacciones farmacológicas

Contraindicado en el uso concomitante con piperacina, ya que sus acciones se antagonizan mutuamente.

3.8.4 PRAZICUANTEL ^(3,4,5,6,8,15)

Relación estructura actividad

El prazicuantel es un derivado pirazinoisoquinolínico con un novedoso núcleo heterocíclico, el prazicualtel tiene una cadena lateral ciclohexilcarbonilo. Obtenido después de que en 1972 se descubrió que esta categoría de fármacos poseían actividad antihelmíntica, mas no afecta a los nematodos.

El levoisómero es el que genera la mayor parte de la actividad antihelmíntica.

Efectos antiparasitarios

Agente eficaz contra *Schistosoma mekongi*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Clonorchis sinensis*, *Faciola hepática*, *Hymenolepis nana*, *Taenia solium* y *T. saginata*.

Mecanismo de acción

El prazicuantel penetra en el parásito actuando rápidamente (media hora aproximadamente). En dosis bajas aumenta la actividad muscular de los parásitos susceptibles, seguida por contracciones y parálisis espástica; los vermes afectados se separan de los tejidos del huésped y, por ejemplo, hay un desplazamiento rápido de los esquistosomas adultos de las venas mesentéricas al hígado o son expulsados los cestodos intestinales hacia el entorno.

En dosis altas causa vacuolización, vesiculación y desintegración tegumentaria de los parásitos. Estos efectos del prazicuantel se atribuyen a su capacidad para

aumentar la permeabilidad de la membrana de algunos cationes monovalentes y divalentes, en especial el calcio.

Inhibe además la captación de glucosa del parásito, forzándolo a consumir sus propias reservas del glucógeno. Después de 5 minutos de contacto del prazicuantel con los vermes, se observa al microscopio electrónico que se degenera el tegumento; esta acción también se ejerce sobre los huevecillos y las larvas enquistadas de los vermes.

La contracción muscular y el daño de tegumentos por *S. mansoni*, ambos inducidos por el medicamento, necesitan de calcio extracelular, pero el prazicuantel actúa de modo diferente a los ionóforos de potasio y calcio que alteran las membranas de mamíferos.

Farmacocinética

Absorción:

El prazicuantel se absorbe rápidamente siendo hasta de un 80% lo que se absorbe en el tracto gastrointestinal, sin embargo, sólo una pequeña porción no alterada alcanza la circulación sistémica, debido a la primera fase metabólica.

Distribución:

La distribución del prazicuantel en el tejido humano no ha sido plenamente dilucidado, sin embargo en estudios se ha observado la misma concentración en tejidos que en suero, siendo la concentración plasmática hasta de un 14-20%.

En LCR alcanza concentraciones hasta de 15 a 20% de las observadas en el plasma y se encuentra en leche materna en concentración sérica hasta en un 25%.

Biotransformación

Aunque el destino metabólico no se conoce con precisión, el fármaco es rápida y completamente metabolizado, sobre todo en el hígado por vía de la hidroxilación a los metabolitos monohidroxilados y polihidroxilados, aunque se desconoce si estos metabolitos poseen acción antihelmíntica. Tiene una vida media de 0.8 a 1.5 horas en adultos con función hepática normal, sin embargo los metabolitos en suero tienen una vida media de 4 a 5 horas. 80% del medicamento, se liga a las proteínas plasmáticas.

Eliminación:

El praziquantel y sus metabolitos son excretados principalmente en la orina, del 70 al 80% de una dosis oral se excreta en las primeras 24 hs. Menos del 0.1% de una dosis oral se excreta sin cambios. El resto de la dosis se metaboliza en hígado y se elimina por bilis.

Aplicaciones Terapéuticas

En adultos o niños mayores de 4 años.

Parasitosis intestinales con cestodos adultos: *Hymenolepis nana*, 25mg/kg de peso. En individuos con gran número de *H. nana* es conveniente volver a dar terapéutica después de 7 a 10 días.

D. latum, *T. saginata* o *T. solium*. 10 a 20 mg/kg de peso.

El praziquantel es muy eficaz contra todas las especies de esquistosomas que parasita seres humanos. Una sola dosis de 40 mg/kg de peso o tres dosis de 20 mg/kg de peso, con cuatro a seis horas de diferencia entre una y otra.

En parasitosis por duelas hepáticas, del tipo de *C. sinnensis* y *O. viverrini*, o duelas en intestino como *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawi*, parasitosis con *S. japonicum* o en infestaciones mixtas por *S. mansoni* o *S. haematobium*, se administran tres dosis orales de 25 mg/kg de peso, con diferencia de 4 a 8 horas el mismo día; el mismo régimen de tres dosis utilizado durante dos días es muy eficaz contra infestaciones por *Paragonimus westermani*, la duela pulmonar.

Cisticercosis. Oral, 50 mg/kg de peso corporal/día, divididos en dos o tres tomas, durante 15 días.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al praziquantel, en la cisticercosis ocular, ya que la destrucción del parásito dentro de los ojos puede causar lesiones irreversibles. No debe utilizarse durante la gestación.

- El día del tratamiento y un día después es mejor no conducir vehículos ni operar máquinas u otras tareas que necesiten un estado de alerta psíquico.
- Los efectos secundarios pueden ser más frecuentes o graves en pacientes con una carga considerable de parásitos.

- En caso de sobredosis, administrar un laxante de acción rápida.
- Advertir al paciente que tome la tableta durante las comidas y la degluta sin masticar con un líquido, pues el medicamento tiene un sabor muy amargo y puede causar náuseas y vómitos.
- La mujer con tratamiento, deberá discontinuar la lactancia temporalmente reiniciándola 72 horas después de la última administración del medicamento.

3.9 Generalidades sobre la farmacoterapia de las infestaciones causadas por ectoparásitos ^(4,5,8)

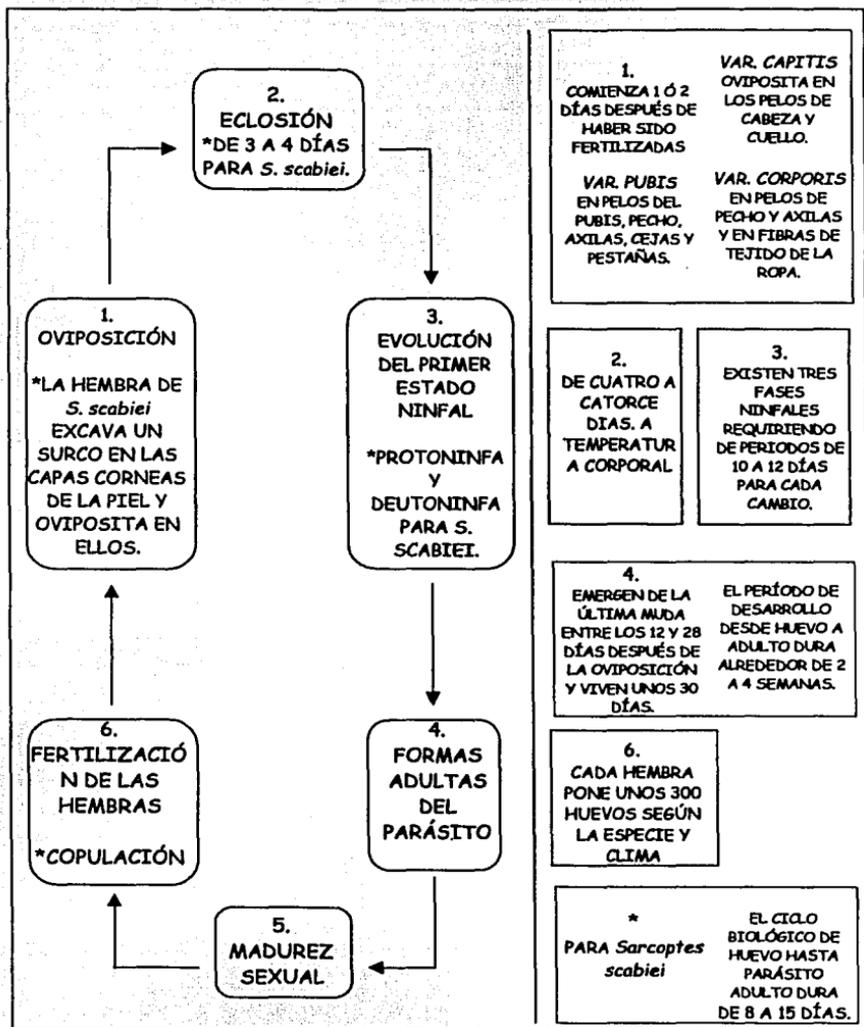
Existen medicamentos cuya vía de administración no implica que ingresen al organismo más allá de la espesura de la piel, estos son los llamados Medicamentos de Uso Externo o de Aplicación Tópica. Tales medicamentos tienen acción contra las enfermedades de la piel en las que se incluyen las de tipo parasitario, como la pediculosis y la escabiosis. El término ectoparasiticida denota el grupo de fármacos que se utilizan contra parásitos animales. En el ser humano comprende mas bien pediculocidas y escabicidas (o miticidas).

Pediculicidas y escabicidas

- Los pediculicidas son compuestos eficaces para el tratamiento de la pediculosis, que en el hombre es causada por tres especies de piojos succionadores denominados: *Pediculus humanus variedad capitis* o piojo de la cabeza, *Pediculus humanus variedad corporis* o piojo del cuerpo y *Phthirus pubis* o ladilla.
- Los escabicidas son compuestos eficaces contra *Sarcoptes scabiei*, el parásito animal que causa la escabiosis en el hombre. El parásito es un ácaro que prospera cuando se descuida la higiene personal.

Entre los medicamentos tópicos que tenemos a la mano en un Puesto de Salud están: el bencilo y el lindano.

En el esquema 5 se presenta un resumen del ciclo biológico de los ectoparásitos causantes de las escabiosis y pediculosis.



Esquema 6: Resumen del ciclo biológico de ectoparásitos (pediculosis y la escabiosis)^(4,20,21)

3.9.1 BENCILO^(3,8,15)

Relación estructura actividad

El benzoato de bencilo es un líquido oleoso, ligeramente aromático, relativamente inocuo, se encuentra en forma natural en algunas resinas balsámicas.

Efectos antiparasitarios

Acción ectoparasiticida.

En concentración alta es tóxico selectivo contra agentes productores de pediculosis, *Pediculus humanus variedad capitis* y *Phthirus pubis*, y menor actividad contra el parásito que produce la escabiosis, *Sarcoptes scabiei*.

Farmacocinética

No hay pruebas de que se absorba en cantidades suficientes para tener algún significado farmacológico.

Aplicaciones terapéuticas

Para escabiosis, pediculosis pubis, capitis y corporis.

Adultos y niños mayores de 12 años: previo lavado del área dañada con agua y jabón, una vez seca la piel se aplica la emulsión en las lesiones durante dos veces sucesivas en el transcurso de 10 min mediante una esponja o torunda. Se recomienda esperar 24 hr para darse un baño con agua tibia. En caso necesario, repetir el mismo tratamiento después de una semana.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

- Contraindicado si existe hipersensibilidad al bencilo.
- Se recomienda su empleo con sumo cuidado en recién nacidos y embarazadas, especialmente durante los tres primeros meses del embarazo.
- No usar bencilo en la región de los pezones de la mujer lactante.
- Evitar el contacto con los ojos, boca, y mucosas.
- No debe aplicarse en piel que presente excoriaciones, quemaduras de la piel, o heridas importantes.

Interacciones Farmacológicas

Asociándolo con lindano aumenta su potencia, pero provoca dermatitis muy severas,

3.9.2 LINDANO (3,4,8,15)

Relación estructura actividad

El hexacloruro de benceno (BHC) llamado con mayor exactitud hexaclorociclohexano, es una mezcla de ocho isómeros y se conoce al de tipo γ como lindano; en donde el isómero γ es el más tóxico, y prácticamente toda la actividad insecticida del BHC reside en él.

Efectos antiparasitarios

Acción ectoparasitocida.

El lindano es un mitocida utilizado para el tratamiento de la sarna. Este fármaco también es pediculocida muy activo, y resulta eficaz para erradicar pediculosis capitis y corporis. También se ha utilizado contra la infestación por *Phthirus pubis* (ladillas).

Mecanismo de acción

Los hidrocarburos clorados actúan como tóxicos de contacto, por ingestión y por inhalación, una vez absorbido el fármaco actúa sobre el sistema nervioso de los insectos, afectando tanto al sistema nervioso central, como al periférico.

La penetración en el sistema nervioso se debe a la liposolubilidad de estos insecticidas, lo que permite actuar sobre los lípidos del tejido nervioso, especialmente sobre los axones.

Farmacocinética

Absorción

El grado de absorción es el factor principal que diferencia la toxicidad de los hidrocarburos clorados en los insectos y en el hombre. Dichas sustancias se absorben por la piel cuando se aplican disueltas en solventes orgánicos, pero muy poco en polvo.

Distribución:

Absorbido el fármaco, se distribuye por todos los órganos y se almacena especialmente en los depósitos grasos del organismo (dada su liposolubilidad).

Biotransformación:

Se metaboliza parcialmente en el organismo, sobre todo en el hígado; se transforma en el insecto en diclorofenoles y en el mamífero en triclorofenoles.

Eliminación:

El fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina, un 75-80 % para el clorofenotano y en un lapso de 3-5 días, lo que puede dar lugar a fenómenos de acumulación. También se excretan por la leche materna, de manera que pueden aparecer cantidades tóxicas en la leche.

Aplicaciones terapéuticas

Para escabiosis.

El compuesto se surte en concentración de 1 % en crema, loción o shampoo. La mezcla se aplica en una capa delgada sobre toda la superficie cutánea (del cuello hacia abajo) (30 g de crema para el adulto) y se deja en su sitio durante ocho a 12h.

La mayoría de los enfermos no necesita una segunda aplicación. Sin embargo, si son necesarias, pueden hacerse una segunda y una tercera aplicaciones a intervalos semanales.

Para pediculosis pubis, capitis y corporis.

Suele bastar una sola aplicación de crema, loción o champú al 1 % para erradicar el ectoparásito.

Precauciones, contraindicaciones y recomendaciones

- Contraindicado si existe hipersensibilidad a los hidrocarburos clorados, quemaduras de la piel, antecedentes de crisis convulsivas, durante la lactancia.
- Se recomienda su empleo con sumo cuidado en embarazadas y recién nacidos.
- No usar lindano en las glándulas mamarias de la mujer lactante.
- Evitar el contacto con los ojos, boca, mucosas, y meato urinario.
- No debe aplicarse en piel que presente excoriaciones o heridas importantes.
- Tampoco debe aplicarse después del baño con agua caliente.

- Tener en cuenta que se pueden absorber cantidades importantes a través de la piel y presentar signos de toxicidad en el sistema nervioso central, lo cual es de particular importancia en los niños.

Interacciones farmacológicas

Asociándolo con benzoato de bencilo, aumenta su potencia, pero provoca dermatitis muy severas,

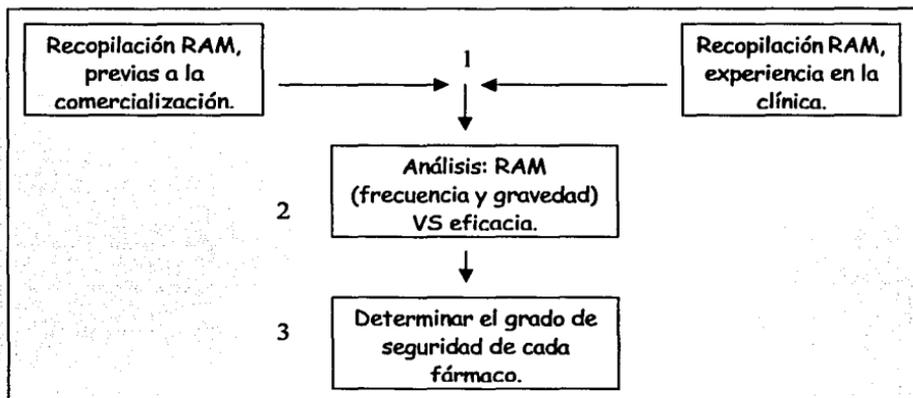
También es recomendable no usar, inmediato a la aplicación del fármaco, cremas humectantes o sustancias oleosas en la piel.

4. METODOLOGIA

4. METODOLOGÍA

Se incluye un diagrama de flujo que muestra la dinámica que se utilizó para realizar el análisis de riesgo potencial en este trabajo y, en el esquema número 6 se presenta el diagrama de flujo.

1. Se recopilaron datos sobre las reacciones adversas reconocidas en las pruebas previas a la comercialización de cada fármaco, en diferentes fuentes bibliográficas.
También se recopilaron reportes y artículos de estudios y de experiencias en la clínica, sobre las manifestaciones de las reacciones adversas que son producto del uso de los diferentes antiparasitarios.
2. Se analizaron los resultados obtenidos de la recopilación, basándose en el número de efectos adversos, frecuencia y gravedad.
3. Sobre la base de los análisis se determinó cuales son los fármacos antiparasitarios más seguros, cuales son los menos seguros y, cuales son los fármacos que se sugiere, sean utilizados solamente en situaciones extraordinarias por el riesgo que presenta su aplicación.



Esquema 7: Diagrama de flujo para evaluar el riesgo potencial de fármacos antiparasitarios contenidos en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Sector Salud, México.

5. RESULTADOS

4.1 CLOROQUINA (3,5,8,15,16,17,22,23,24,25)

Efectos adversos

En tratamientos cortos y después de la administración oral de cloroquina para el tratamiento de un ataque palúdico agudo o amibiasis extraintestinal, en dosis adecuadas, se han observado efectos ligeros y pasajeros como:

Trastornos gastrointestinales:

Anorexia, náuseas, vómito, cólicos, diarrea y, cuando se utiliza como profiláctico contra la malaria, llagas en la boca.

Trastornos nerviosos:

Prurito, que es más común entre personas de piel oscura, mareos, cefalea, cambios mentales; incluyendo episodios sicóticos, ansiedad y cambios de personalidad y, la epilepsia con convulsiones generalizadas, que es un raro pero bien conocido efecto adverso de la cloroquina, especialmente en pacientes epilépticos; un reporte señala una variante de esta manifestación como "status epiléptico no convulsivo", en donde se describe a una mujer que estuvo tomando cloroquina como profilaxis contra la malaria (100 mg/día). Sin ninguna otra causa aparente se piensa que el status de epilepsia compleja parcial es consecuencia del tratamiento profiláctico contra la malaria con cloroquina.

El status epiléptico no convulsivo no ha sido reportado previamente como una reacción adversa a la cloroquina hasta ahora. ⁽²⁶⁾

Trastornos dermatológicos:

Urticaria y, se encontró un reporte que describe a un paciente que desarrolló necrolisis epidérmica tóxica (TEN) con implicación de la mucosa después de 4 dosis de fosfato de cloroquina dadas como profilaxis contra la malaria, sin la administración de ningún otro fármaco. ⁽²²⁾

Otros:

- ✓ Caída del cabello temporal.
- ✓ Visión borrosa.
- ✓ Supresión Inmune: efecto adverso potencial de largos tiempos de profilaxis. Este efecto es evaluado en un estudio, comparando el uso diario de

primaquina contra el uso semanal de la cloroquina en la prevención de la malaria. Se midió la respuesta linfoproliferativa in Vitro hacia el toxoide tetánico, en donde la proporción de las respuestas y la magnitud de la proliferación fue consistentemente baja en el grupo de la cloroquina, mientras que el uso diario de primaquina en la profilaxis en el mismo periodo de tiempo no tuvo efectos inhibitorios. Estos resultados sugieren que el desarrollo y duración de la respuesta celular de la inmunización tetánica, fueron dañados por periodos largos semanales de la cloroquina administrada en la profilaxis. ⁽²⁴⁾

✓ Interacciones farmacológicas:

Otro tipo de efecto no deseado, es el que se presenta cuando ocurren interacciones con otros medicamentos. Un ejemplo se observa en la interacción farmacológica entre tiroxina sódica y proguanil-cloroquina en una mujer blanca de 52 años de edad. El resultado fue la disminución de la concentración de hormona estimuladora de la tiroides. En este caso la cloroquina probablemente incrementó el catabolismo de la hormona tiroidea por inducción enzimática.

Además se encuentra en la bibliografía que la cloroquina incrementa la inducción de enzimas del hígado, reduce la sedación producida por el diazepam, pero incrementa el efecto de la ciclosporina. Algunas otras interacciones han sido reportadas en asociación con coprofloxacin y metotrexato. ⁽²⁷⁾

✓ Durante la gestación:

En un estudio de seguridad, utilizando fármacos antimaláricos durante el primer trimestre de gestación, son comparados tres medicamentos antimaláricos (mefloquina, cloroquina-proguanil y sulfadoxina-pirimetamina). Los datos clínicos indicaron que el riesgo de tomar cualquiera de los tres fármacos en el primer trimestre de gestación es igual y, el riesgo de utilizar cualquiera de los 3 fármacos en el primer trimestre de la gestación, es menor que el riesgo asociado con la enfermedad ocasionada por *P. falciparum*. ⁽²⁸⁾

✓ En la profilaxis:

En un estudio retrospectivo, se estudiaron viajeros que tomaron proguanil-cloroquina como profilaxis: proguanil 200 mg diarios y cloroquina 300 mg semanalmente.

RESULTADOS

La tabla 2 presenta los resultados de los diferentes efectos adversos por tomar cloroquina-proguanil, como profiláctico, de un total de 1181 viajeros a los que se les realizó la encuesta.

La tabla 3 presenta los grados de severidad en los que se clasifican los efectos adversos.

Tabla 2: Tabla de resultados con RAM debidas a cloroquina:
Número y (%) de viajeros que reportaron gastrointestinal, neuropsiquiaticos, u otros efectos adversos, ordenados en 4 grados de severidad.

GRADO DE SEVERIDAD	EFECTOS ADVERSOS		
	Gastrointestinal	Neuropsiquiatrico	Otros
1	193 (16.3)	119 (10.1)	86 (7.3)
2	100 (8.5)	58 (4.9)	41 (3.5)
3	14 (1.2)	11 (0.9)	16 (1.4)
4	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
TOTAL	309 (26)	189 (16.0)	146 (12.4)

Tabla 3: grados de severidad de los efectos adversos.

GRADO	EFEECTO ADVERSO
1	Relativamente trivial
2	Bastante malo como para interferir con las actividades diarias
3	Bastante malo como para requerir consulta medica
4	Requiere atención hospitalaria

Como se observa, los efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia son los gastrointestinales, seguidos de los neuropsiquiaticos; y solo 47 de los 1181 casos corresponden a reacciones adversas de grados 3 y 4, ⁽²⁹⁾

Por último, y a pesar de todas las RAM que se han reportado por el uso de la cloroquina en la profilaxis, se obtuvo un artículo en el que se recomienda utilizar la combinación de Paludrine/Cloroquina, pues se encuentra una alternativa segura y efectiva en esta combinación. La tasa de reacciones adversas severas es de menos de una por cada cien mil.

Toxicidad

Toxicidad aguda

Suele surgir cuando se administran dosis terapéuticas altas (mayores de 250 mg), ó con demasiada rapidez por vías parenterales.

Toxicidad crónica.

La cloroquina es un agente antimalárico que también es utilizado como fármaco anti-inflamatorio, tratamiento estándar para una gran variedad de desordenes reumatológicos y dermatológicos. La toxicidad crónica se debe a tratamientos prolongados como es el caso del lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

Trastornos gastrointestinales:

Anorexia, náuseas, vómitos, cólicos y diarrea.

Trastornos nerviosos:

Mareos, excitación psíquica, cefalea, en algunos casos alucinaciones y sordera nerviosa permanente que en los adultos se ha presentado después de tratamiento con dosis altas de cloroquina, también se ha comunicado sordera congénita y retardo mental en niños nacidos de madres que estaban tomando dosis elevadas de cloroquina durante el embarazo.

Además se han reportado neuropatías periféricas con pérdida de los reflejos y de la fuerza muscular en los miembros inferiores.

La miopatía y, en menor extensión la neuropatía, son complicaciones bien documentadas de la terapia para desordenes reumatológicos y dermatológicos, con cloroquina y otros agentes antimaláricos.

La miopatía producida por cloroquina, se resuelve rápidamente con la discontinuación del fármaco. ⁽²³⁾

Trastornos cardiovasculares:

Ensanchamiento del intervalo QRS y anomalías de la onda T, convulsiones, hipotensión arterial y muerte por paro cardiaco.

Trastornos cutáneos:

En algunas ocasiones se han observado pigmentación sobre todo del lecho ungueal, alopecia y canicie; urticaria, prurito y erupciones maculopapulosas y liquenoides, tratándose de fenómenos de hipersensibilidad -alergias tipo I y IV-. En algunos pacientes exacerbación de la psoriasis, descamación o lesiones exfoliativas de la piel.

Los reportes de reacciones cutáneas serias no son muy comunes, pero incluyen dermatitis exfoliativa, y un único caso reportado previamente de necrólisis epidérmica tóxica que ocurrió después de la administración de una tableta de cloroquina. En adición, estos son algunos otros casos reportados: síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa que ocurrieron después de combinar como profilaxis contra la malaria, cloroquina-fansidar y, cloroquina-Maloprim. Es muy conocido que las sulfonamidas y otros fármacos relacionados son causantes de (necrólisis epidérmica tóxica) TEN, y se sugiere que en combinación con la cloroquina pueden incrementar el riesgo de ocasionar este desorden que es una condición seria, con mortalidad y morbilidad significativa. ⁽²²⁾

Trastornos oculares:

Lesiones oculares graves y a menudo permanentes pueden ser causadas por la administración prolongada de cloroquina en dosis altas; por ejemplo: aparición de manchas corneanas capaces de dar lugar a visión borrosa o formación de halos.

Después de tratamientos muy prolongados, puede presentarse la retinopatía irreversible, que quizá depende de la acumulación del fármaco en tejidos con abundante melanina. Estos daños casi siempre son permanentes y a menudo progresan después de retirar el medicamento. La mayor parte de los casos registrados han ocurrido después de haber dado más de 300 mg diarios durante más de un año.

Trastornos hemáticos:

Son excepcionales: leucopenia, supresión inmune, púrpura trombocitopénica y aun anemia aplásica. También causa hemólisis en individuos con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y, se ha reportado una hipoglucemia fatal seguida de una sobre dosis de cloroquina.

En general, casi todas estas manifestaciones son reversibles y desaparecen al cesar el medicamento.

5.2 DIYODOHIDROXIQUINOLEINA (3,5,6,8,15,16,17)

Efectos adversos

La diyodohidroxiquinoleina es en general segura, sin embargo, es capaz de provocar trastornos hematológicos, neurológicos, gastrointestinales, dermatológicos y de iodismo.

Trastornos gastrointestinales:

Las molestias gastrointestinales son las más comúnmente observadas y consisten en: malestar abdominal transitorio, diarrea, la cual se detiene después de varios días, náuseas, vómito, cólicos, prurito e irritación anal, incremento de la motilidad, estreñimiento, ardor, dolor epigástrico y gastritis.

Trastornos nerviosos:

Letargo, raras veces sensación de acaloramiento.

Trastornos dermatológicos:

Prurito, erupciones papulares y con pústulas, urticaria; puede teñir la piel, el cabello, las uñas y la ropa de color amarillo a café.

Trastornos hemáticos:

Elevación de los niveles séricos del yodo proteico y, rara vez se ha reportado agranulocitosis.

Iodismo:

Puede observarse, pero en general se trata de trastornos leves como furunculosis generalizada (yodotoxicodermia), dermatitis, dolor de garganta, rinitis, cefalea, escalofríos y fiebre.

Otros:

Crecimiento de la glándula tiroidea (hipertrofia tiroidea), rara vez caída del cabello. No está establecida la seguridad de su uso durante el embarazo y la lactancia.

Toxicidad

Con dosis altas y administración prolongada:

Trastornos nerviosos:

Neuritis óptica, atrofia óptica, neuropatía periférica, convulsiones, agitación, amnesia retrograda, vértigo y ataxia.

Los trastornos neurológicos se refieren a la neuropatía mielo-óptica subaguda (SMON), que puede presentarse especialmente después de la ingestión de dosis elevadas, más de 2.25 mg por día durante más de dos semanas seguidas. El cuadro comienza con diarrea e intenso dolor abdominal y luego aparecen los trastornos nerviosos en forma de parestesias en los miembros inferiores, paresia de los mismos, después disminución de la visión - atrofia óptica -, que puede llegar a la ceguera en el 2 a 3 % de los casos. En general cede al interrumpirse la administración, pero los trastornos nerviosos pueden perdurar durante uno a dos años.

Es posible que la diyodohidroquinoleína sea más tóxica para los lactantes y niños, la administración a dosis altas a niños con diarrea crónica, se ha acompañado de atrofia del nervio óptico y pérdida permanente de la visión. Se han reportado varios casos de atrofia óptica con agudeza visual disminuida o ceguera en niños menores de 5 años de edad, después de una dosis diaria total de 1.2 a 3.3 g durante un período de 2-24 horas.

5.3 METRONIDAZOL ^(3,5,6,8,15,16,17,30,31)

Efectos adversos

Los efectos adversos sólo en contadas ocasiones alcanzan intensidad suficiente para interrumpir el uso del fármaco. Los más comunes son:

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, cólicos, anorexia, estreñimiento, proctitis, boca seca, xerostomía y un sabor metálico o amargo. A veces surgen vómitos, diarrea y molestias abdominales. Durante la terapéutica pueden observarse proliferación de microorganismos no sensibles, en especial *Candida* (glositis, lengua sarrosa), estomatitis.

Trastornos nerviosos:

Cefaleas, confusión, irritabilidad, depresión, inquietud, debilidad, fatiga, somnolencia, insomnio, neuropatía sensorial y neuromiopatía, parestesias de extremidades, estimulación psíquica. Entre los efectos neurotóxicos que obligan a interrumpir el consumo de metronidazol están mareos, vértigos y, en infrecuentes ocasiones: encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia.

El metronidazol atraviesa la barrera hematoencefálica en los humanos y, ya sea él mismo o sus metabolitos, pueden unirse al RNA e inhibir la síntesis de proteínas resultando en una degeneración axonal.

Dentro de la bibliografía que se consultó se tiene un estudio, en donde se reportan imágenes de resonancia magnética (MRI) encontradas en un paciente con neuropatía sensorial, encefalopatía, y disfunción cerebral inducidos por metronidazol; todos los síntomas terminaron cuando se discontinuó el medicamento, excepto la disestesia en las extremidades las cuales pueden ser debidas a la degeneración de las fibras sensoriales, esto puede persistir varios meses hasta la regeneración de las fibras.

Este caso ilustra la toxicidad del metronidazol, puede ocasionar MRI en el cerebelo y en la materia blanca suprasensorial. Si el agente etiológico es identificado y discontinuado las anomalías de MRI pueden ser reversibles.⁽³²⁾

También se encontró un reporte en el que, el protocolo clínico de dos pacientes reportados, sugieren ototoxicidad transitoria debida a la terapia con metronidazol, en uno de los casos se utilizó metronidazol como terapia de una sepsis, mientras que en el otro caso, se utilizó para un problema dental. El comienzo de los síntomas de ototoxicidad fue gradual y el tinnitus fue normalmente el primero en aparecer seguido de la pérdida de la audición. El recobro gradual después de discontinuar el tratamiento indica el efecto tóxico del metronidazol en el oído interno.

Se debe de detectar tempranamente los síntomas de la ototoxicidad para evitar la perdida de la audición. También la capacidad de recobro es alta si se comienza el tratamiento dentro de las primeras dos semanas de haber comenzado la ototoxicidad.⁽³³⁾

Trastornos cardiovasculares:

Cambio en el ECG (onda T aplanada), edema (con la preparación IV RTU).

Trastornos dermatológicos:

Se han señalado casos de origen alérgico que consisten en erupciones morbiliformes, urticaria, hiperemia facial, prurito (alergias tipo I y IV).

Trastornos hematológicos:

Leucopenia transitoria y neutropenia.

Trastornos genitourinarios:

Orina oscura, poliuria, disuria, piuria, incontinencia, cistitis, libido disminuida, sequedad de la vagina y vulva, dispareuria y sensación de presión pélvica.

Otros:

Visión borrosa, dolores articulares, fiebre, ginecomastia y tromboflebitis después de la venoclisis.

Todos estos síntomas desaparecen al terminar el tratamiento.

No hay datos de que las dosis terapéuticas del fármaco conlleven un riesgo notable y mayor de cáncer en seres humanos.

Interacciones farmacológicas:

Reacción disulfiramica: se observa en pacientes que reciben metronidazol e ingieren alcohol, consiste en enrojecimiento y calor en la cara, cefalea y a veces descenso de la presión arterial.

Cuando en el tratamiento de epilepsia con fenitoína se administra metronidazol, se observa un deterioro en la absorción y en el metabolismo de la fenitoína, lo que conduce a la caída de concentraciones séricas en corto tiempo.⁽³⁴⁾

Toxicidad

Trastornos gastrointestinales:

Nausea, vómito y ataxia.

Trastornos nerviosos:

En dosis altas puede ocasionar convulsiones y neuropatía periférica. A partir de 1968 y hasta la fecha se han descrito 31 casos de neuropatía secundarios al empleo de este fármaco. La mayoría de los enfermos desarrollan una polineuropatía de tipo sensitivo con afección distal de las extremidades y daño predominante en los miembros inferiores.

Aunque poco frecuente, también se ha descrito participación motora en la neuropatía por metronidazol. La sintomatología suele ser de poca magnitud aunque puede llegar a ser lo suficientemente grave para producir debilitamiento, lesiones traumáticas en las extremidades inferiores y trastornos en la marcha. No se ha descrito afección de los pares craneales.

Los cambios que el metronidazol ocasiona en los nervios periféricos consisten en desmielinización segmentaria, disminución en el número de fibras mielinizadas y, degeneración axonal distal que algunos autores han comparado con la degeneración walleriana.

La neuropatía por metronidazol aparece cuando los pacientes han recibido una dosis total acumulada que varía entre 30 y 450 g.

En un reporte se menciona un caso que es particularmente interesante por la prolongada evolución de las manifestaciones clínicas una vez que se suspendió el fármaco, es la más larga que se ha informado hasta este momento. La dosis total de metronidazol y tinidazol que recibió un paciente, 98 g y 60 g, respectivamente. ⁽³¹⁾

En general, la recuperación, tanto clínica como electrofisiológica, ocurre hasta revertir por completo en la mayor parte de los individuos entre los 4 y los 6 meses posteriores a la suspensión del medicamento; aunque se ha descrito una mejoría significativa al disminuir la dosis, lo habitual es el deterioro progresivo si se continúa la administración.

Algunas otras aplicaciones del metronidazol, fuera de su uso como antiparasitario, ocasiona diversos efectos adversos y lesiones; el metronidazol como antibiótico es ahora utilizado comúnmente para el tratamiento de encefalopatía porto sistémica.

La neuropatía periférica es uno de los principales efectos adversos asociados con la administración prolongada de altas dosis del metronidazol. Se ha reportado un

paciente quien se volvió sicótico después de haber recibido este fármaco. El status mental alterado en pacientes con cirrosis e hipertensión portal es a menudo debido a la encefalopatía porto sistémica.

Si el metronidazol es parte del tratamiento para un paciente con cirrosis que presenta evidencia de psicosis o deterioro en el status mental sin obvias razones, el retiro del fármaco tiene que ser considerado. ⁽³⁵⁾

Otros:

Otros efectos tóxicos del metronidazol incluyen: supresión de la inmunidad celular, mutagénesis, carcinogénesis y sensibilización de células hipoxicas a la radiación. También se ha encontrado que las sobredosis de metronidazol pueden ocasionar hepatotoxicidad. ⁽³⁰⁾

5.4 NITAZOXANIDA ^(8,36)

Efectos adversos

Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, vómito, diarrea y náuseas.

Trastornos nerviosos:

Mareos, hiporexia, cefalea y somnolencia.

Otros:

No se recomienda durante el embarazo pues ocasiona embriotoxicidad en animales. ⁽⁸⁾

Estudios de comparación con otros fármacos:

En un estudio encontrado, compararon y determinaron la eficacia y las reacciones secundarias ocasionadas por mebendazol y nitazoxanida en el tratamiento de *Giardia lamblia* en niños. Dentro de los resultados se reporta lo siguiente.

Las reacciones secundarias por nitazoxanida fueron más frecuentes (39%) que las ocasionadas por mebendazol, siendo el dolor abdominal mucho más frecuente (31.7%). Padilla Raygoza y col. compararon el efecto de quinfamida contra nitazoxanida en el tratamiento de amibiasis intestinal no disintérica en niños y, encontró que de 105 niños a los cuales se les administró nitazoxanida 18 (17,1%)

tuvieron efectos adversos, 10 (9.5%) tuvieron dolor abdominal y 8 (7.6%) presentaron náusea.

En la tabla 4 se muestra el porcentaje de eficacia del metronidazol y la nitazoxanida y, la presencia de las reacciones adversas que se presentaron.

Tabla 4. Eficacia y reacciones adversas entre los grupos de tratamiento		
Variable	Grupo A (mebendazol)	Grupo B (nizoxanida)
Eficacia sí/no	33/8	32/9
Porcentaje de eficacia	80%	78%
Presencia de reacciones	9 (22%)	16 (39%)

Las reacciones secundarias se presentaron más frecuentemente en el grupo B. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente en los grupos seguido de otros desordenes gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea. Con poca frecuencia se presentaron trastornos nerviosos como cefalea, mareos, somnolencia e hiporexia.

Nitazoxanida es un derivado de 5-nitrotiazol relativamente nuevo, poco estudiado.

Romero-Cabello R, y col. en un estudio realizado en adultos y niños, se evaluó la eficacia y tolerancia de nitazoxanida en infecciones por protozoarios y helmintos. Administró el fármaco a niños de cuatro a once años de edad, 200 mg dos veces al día, por tres días. La eficacia fue del 72% (33/46) para *G. lamblia*.

Abaza H y col. (datos no publicados), realizó un estudio en adultos y niños, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de nitazoxanida para el tratamiento de protozoarios y helmintos intestinales. A los niños se les administró 200 mg cada 12 h, por tres días. Fueron evaluados 29 niños con giardiasis, de los cuales se curaron 24 (82.7%). No evaluaron las reacciones secundarias.

El mebendazol y la nitazoxanida tienen buena eficacia contra la infección por *G. lamblia* en niños, sin embargo, las reacciones secundarias por nitazoxanida son más frecuentes que con mebendazol.⁽³⁶⁾

5.5 PRIMAQUINA ^(3,5,8,16,17)

Efectos adversos

Trastornos gastrointestinales:

Molestias epigástricas y abdominales leves o moderadas, anorexia, náuseas, vómitos, cólicos y diarrea.

Trastornos nerviosos:

Cefalea, astenia y mareos.

Trastornos hemáticos:

Metahemoglobinemia, con su correspondiente cianosis, pudiendo ser intensa en individuos con deficiencia congénita de la reductasa de metahemoglobin dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADH).

Anemia hemolítica aguda, con hemoglobinuria, ictericia y cuerpos de Heinz en los eritrocitos, que se produce en los individuos susceptibles genéticamente (en personas con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato). Granulocitopenia, muy rara pero peligrosa.

Son menos comunes leucocitosis, agranulocitosis, arritmias e hipertensión.

Estudios de comparación:

La profilaxis contra la malaria es requerida por personas que no están inmunizadas y que se introducen a regiones endémicas. Aunque la mefloquina y la doxiciclina son altamente eficaces para la profilaxis, las toxicidades percibidas actualmente de la doxiciclina y la posibilidad de resistencia a la mefloquina impulsan la evaluación de otros regímenes profilácticos.

Se encontró un artículo que reporta el estudio de la primaquina como profiláctico contra la malaria. La primaquina un fármaco normalmente utilizado para aclarar los estadios latentes de *P. vivax* por el hígado.

Los resultados fueron que su eficacia protectora fue del 89% contra todos los tipos de malaria, 94% contra *P. falciparum*, y 85% contra *P. vivax*.

Seis receptores de primaquina tuvieron suaves a moderados molestias gastrointestinales y tres tuvieron molestias severas.

De esta forma, para la profilaxis contra *P. falciparum*, la primaquina tuvo una eficacia y toxicidad que la vuelve competente con los agentes estándar. Una ventaja de la primaquina es, que la profilaxis puede ser descontinuada 1 semana después de haber dejado el área endémica.⁽³⁹⁾

Toxicidad

Trastornos gastrointestinales:

Dosis mayores de primaquina causan a veces molestias epigástricas y abdominales leves o moderadas en algunos sujetos, las cuales suelen desaparecer si se ingiere el fármaco con los alimentos.

Trastornos nerviosos:

Náusea, cefalea, trastornos de la acomodación visual, prurito y espasmos abdominales.

Trastornos hemáticos:

Puede ocasionar metahemoglobinemia, anemia leve y leucocitosis.

La metahemoglobina surge a veces incluso con las dosis usuales de primaquina, cloroquina o dapsona. Los individuos con deficiencia en enzimas como la forma reducida de dinucleótido de adenina y la enzima nicotinamida metahemoglobin reductasa, son más susceptibles a los efectos los fármacos oxidantes; dosis prolongadas pueden agobiar la capacidad reductiva de los eritrocitos normales.⁽³⁷⁾

En muchos casos de metahemoglobinemia la cianosis es el signo cardinal. En casos más severos, esto puede estar acompañado por los síntomas de hipoxia aguda con disnea, dolor de cabeza, mareos y deterioro de las funciones mentales pudiendo siempre progresar a estupor y coma.

La primaquina posee propiedades oxidantes y puede ocasionar metahemoglobinemia en individuos susceptibles, predominantemente afecta a niños menores de tres meses en los cuales sus enzimas están inmaduras. En pacientes ancianos que desarrollan metahemoglobinemia, usualmente tienen defectos inherentes de sus enzimas incluyendo la metahemoglobin reductasa, glucosa-6-fosfatasa y deficiencias o anomalías en su hemoglobina principalmente en la hemoglobina M.⁽¹²⁾

La condición de metahemoglobinemia, es fácilmente tratable con antioxidantes, preferiblemente con azul de metileno.⁽³⁸⁾

5.6 DEHIDROEMETINA ^(3,5,6,8,16,17)

Efectos adversos

Trastornos gastrointestinales:

Pérdida del sentido del gusto, náusea transitoria en más de 30 % de los pacientes, raramente vómitos, diarrea o exacerbación de la misma, cólicos, sangre y moco en las heces; estos síntomas y signos no deben confundirse con una recaída o exacerbación de la amibiasis. Un período de tratamiento usualmente se puede completar a pesar de los síntomas gastrointestinales, si son demasiado intensos, la terapéutica se debe discontinuar.

Trastornos nerviosos:

Mareos, cefaleas, trastornos sensoriales ligeros, cambios funcionales de los nervios centrales o periféricos, síntomas neuromusculares (debilidad, dolor, rigidez, hipersensibilidad, dolorimiento constante, temblores) a dosis terapéuticas; la debilidad y dolores musculares son usualmente ligeros y reversibles, pero pueden persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento, afectan especialmente el cuello y los miembros.

Trastornos dermatológicos:

Lesiones purpúricas eccematosas tipo urticaria.

Trastornos cardiovasculares:

Estos son los más importantes y serios, cualquier dosis puede provocar hipotensión, taquicardia, dolor precordial, disnea, anomalías del ECG, ritmo de galope,

dilatación cardiaca, miocarditis degenerativa aguda grave, pericarditis, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte.

La mayor parte de las muertes por emetina han ocurrido en pacientes a quienes se les ha dado dosis totales superiores a 1,200 mg. Se han comunicado algunas muertes de pacientes que recibieron la dosis total estándar de 650 mg o menos.

Los cambios en el ECG inducidos en más de 50 % de los pacientes usualmente aparecen cerca de 7 días después de iniciar el tratamiento, pero ocasionalmente no hasta 2-3 semanas de la última inyección. Estos efectos son generalmente reversibles, requiriéndose 6 semanas aproximadamente para que vuelvan a la normalidad. En raras ocasiones, las anomalías inducidas por la emetina han persistido por varios años.

Trastornos metabólicos:

Disminución de la concentración de potasio sérico.

Trastornos locales:

Rigidez de músculos esqueléticos, dolorimiento constante, hipersensibilidad, celulitis y debilidad muscular en el sitio de inyección son frecuentes, comenzando a menudo 24-48 horas después de la inyección, pudiendo persistir durante 1-2 semanas.

Ocasionalmente se forman abscesos estériles después de inyección subcutánea o intramuscular.

Otros:

Pueden ocurrir muchos otros efectos colaterales benignos y a menudo transitorios, incluyendo fatiga, mareo, proteinuria y edema.

Se aconseja no emplear la emetina durante el embarazo posiblemente en razón de sus efectos tóxicos; sin embargo, en la experiencia, no la tiene mayor que en la amibiasis hepática fuera de dicho estado.

La preferencia para emplear la dehidroemetina con respecto a la emetina se basa en su mayor rapidez de eliminación y en el hecho de que desaparece primero del miocardio y después del hígado, a la inversa de cómo se comporta la emetina. ⁽²⁵⁾ la dehidroemetina es menos toxica que la emetina.

Toxicidad

Con dosis elevadas o tratamientos prolongados:

Se producen lesiones graves en corazón, riñones, hígado, músculo esquelético y tubo digestivo en donde puede presentarse degeneración celular.

Intoxicación aguda:

A dosis elevadas puede ocurrir marcada debilidad neuromuscular y aun parálisis. También produce náusea, vómito, diarrea, postración, hipotensión, arritmias y muerte por insuficiencia cardíaca. La dosis letal para el hombre es de 10-20 mg/kg.

5.7 PIRIMETAMINA-SULFADOXINA (Fansidar)^(3,5,8,16,17)

Efectos adversos

La pirimetamina en combinación fija con sulfadoxina se ha utilizado ampliamente después de la cloroquina, sobre todo en cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina.

Trastornos dermatológicos:

Entre 1974 y 1989 se reportaron 126 casos de reacciones adversas cutáneas severas: 87 casos de eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson, y 39 casos de necrosis epidérmica tóxica. De 116 casos, 103 ocurrieron en el uso para la profilaxis y 13 casos ocurrieron con uso en tratamiento. ⁽⁴⁰⁾

La combinación medicamentosa también ha ocasionado reacciones del tipo de la enfermedad del suero como urticaria y dermatitis exfoliativa.

Otros:

Hepatitis y, a veces, proporcionar pirimetamina con dapsona (Maloprim) ha producido agranulocitosis.

Estudios comparativos:

En un estudio comparativo de seguridad y eficacia realizado con pirimetamina-sulfadoxina contra cloroquina, se observó lo siguiente:

La tabla 5 muestra las reacciones adversas y su frecuencia al utilizar cloroquina y pirimetamina-sulfadoxina.

Tabla 5. Tipo de efectos adversos y su frecuencia (%) en pacientes.

Efecto adverso	Cloroquina	Pirimetamina-sulfadoxina
Nausea	12.8	16.5%
Vomito	16.3%	18.1%
Diarrea	10.1%	7.4%
Prurito	15.7%	43.0%
Idiosincrasia	Epilepsia, psoriasis	Desordenes hepáticos

En el caso de la pirimetamina sulfadoxina, los pacientes presentan un alto porcentaje de prurito (43 %) en comparación con la cloroquina que al parecer se presenta con menos frecuencia (< 16%).

Nausea, vomito y la diarrea aparecen en forma similar en ambos fármacos.

La cloroquina al parecer es efectiva en algunos países de África, aunque la presencia de resistencia ha comprometido su uso en países como Nigeria, Etiopía y Kenia.

La alta eficacia de pirimetamina-sulfadoxina observada se debe a que ha sido utilizada como fármaco de segundo uso. Sin embargo se han observado focos de resistencia a este medicamento, debido a que en estos lugares se han venido utilizando ampliamente como fármacos de primera elección.

El destino de dicho fármaco no puede ser diferente al de la cloroquina si se sigue utilizando en forma irracional.

El uso de fármacos de diferentes familias, como los antifolatos, se recomienda para ser utilizados en caso de cepas que presenten alta resistencia a la cloroquina.⁽²⁴⁾

Toxicidad

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos, cólicos y diarrea.

Trastornos nerviosos:

Observadas en niños pequeños, consisten en convulsiones tonicoclónicas.

Tanto la quinina, la cloroquina y la pirimetamina, tienen una alta capacidad de unión a proteínas plasmáticas, esto determina el tiempo de vida media y como consecuencia la duración de la actividad del fármaco. Por tal razón se sugiere precaución en administraciones frecuentes de cualquiera de estos fármacos.

El uso irracional de estos fármacos, da como resultado una resistencia seria hacia ellos.

Por otra parte los fármacos potencialmente tóxicos como la quinina, suelen ser reservados únicamente para casos severos y complicados de malaria. ⁽⁴¹⁾

Trastornos hemáticos:

Las cantidades excesivas generan una anemia megaloblástica, similar a la de la deficiencia de ácido fólico, que involuciona fácilmente al interrumpir el uso del fármaco. De igual forma un suplemento de ácido fólico puede corregir el defecto hemático sin menoscabar el efecto terapéutico del medicamento. ⁽³⁾

5.8 QUINFAMIDA ⁽⁸⁾

Efectos adversos

La experiencia clínica con este producto es muy limitada, por lo que no puede establecerse categóricamente su perfil de reacciones adversas.

A la fecha se ha informado de cefalea, náuseas, flatulencia y dolor abdominal. ⁽⁸⁾

Tiene que usarse con precaución en todo tipo de pacientes, ya que la información disponible es muy limitada. No debe emplearse durante el embarazo y la lactancia.

5.9 QUININA ^(3,5,8,16,17)

Efectos adversos

Si se administra repetidamente a dosis terapéuticas completas surge un conjunto característico de síntomas que dependen de la dosis llamado *cinconismo* o *reacciones leves*, que en la forma leve hay cefalalgia. El cuadro de cinconismo surge incluso después de una sola dosis de quinina, pero por lo regular es benigno.

La supresión en la administración del fármaco hace desaparecer rápidamente los síntomas del cinchonismo.

Trastornos gastrointestinales:

Náusea, dolor epigástrico, vómitos, cólicos abdominales y diarrea.

Trastornos visuales:

Visión borrosa, perturbaciones de la percepción cromática, fotofobia, diplopía, hemeralopia, disminución de los campos visuales, escotomas, midriasis, ambliopía e incluso amaurosis (ceguera) que por lo general es reversible.

Trastornos auditivos:

Zumbidos en los oídos, disminución de la agudeza auditiva hasta la sordera y, algunas veces vértigos.

Trastornos hemáticos:

No tan leves: púrpura trombocitopénica, hiperinsulinemia e hipoglucemia profunda. Recuérdese también la precipitación de acceso de fiebre hemoglobinúrica en el paludismo falciparum.

Aunque una hipoglucemia puede ocurrir espontáneamente como resultado directo de la enfermedad severa en pacientes infestados con *P. falciparum*, con frecuencia puede ocurrir hipoglucemia hiperinsulínica en pacientes tratados con quinina particularmente en niños y mujeres embarazadas. Un potente efecto estimulador de la quinina sobre las células β pancreáticas ha sido postulado como el principal mecanismo.

Otros:

Aparte del cinchonismo, se encontró un reporte de otra reacción adversa a la quinina, esta es:

Vasculitis cutánea.

La vasculitis cutánea comprende un amplio espectro de síndromes clínicos e histopatológicos encontrados, en los que se comprenden principalmente a los vasos sanguíneos y tejidos que rodean la piel. Este padecimiento también se ha observado como reacción adversa a los medicamentos, como es el caso de la quinina y la quinidina, que se han presumido en diferentes estudios como fármacos que ocasionan vasculitis cutánea, lo cual, usualmente no es una condición seria pues disminuye después de la discontinuación del fármaco que la está produciendo.

Los corticosteroides orales son a menudo útiles en el tratamiento de los síntomas y para limitar la progresión cutánea en pacientes con vasculitis severa. ⁽⁴³⁾

Hipersensibilidad o alergia:

Las expresiones usuales de la hipersensibilidad que se producen con pequeñas dosis en individuos susceptibles son: -alergias tipos I y IV-, prurito, erupciones cutáneas tipo urticariano escarlatiniforme así como edema angioneurótico, accesos de asma, hiperemia, molestias gástricas, diseña, zumbidos en los oídos y perturbaciones visuales, a veces fiebre. La forma más común es la hiperemia extrema de la piel, acompañada de prurito intenso y generalizado.

Un tipo infrecuente de reacción de hipersensibilidad a la quinina que se observa en embarazadas y en enfermos que reciben tratamiento antipalúdico es la "fiebre hemoglobinúrica", una tríada de hemólisis masiva, hemoglobinemia y hemoglobinuria que culmina en anuria, insuficiencia renal e incluso la muerte.

También se ha encontrado la trombocitopenia inmune severa, que es una complicación idiosincrásica de la terapia con quinina y comúnmente también está implicado su isómero óptico la quinidina. En la trombocitopenia inducida por ambos fármacos, los anticuerpos se unen a las glucoproteínas de las membranas de las plaquetas conduciendo a un incremento en la aclaración plaquetaria por el sistema reticuloendotelial y da como resultado un ataque agudo de trombocitopenia severa. ⁽⁴⁴⁾

El efecto adverso más común en el uso de la quinina es la trombocitopenia inmunitaria aislada. Recientemente, sin embargo, varios casos asociados con la quinina han sido reportados.

La ingestión de la quinina y la presencia de anticuerpos dependientes de quinina, se asocian con el síndrome urémico hemolítico en varios pacientes, el cual está constituido por: anemia microangiopática hemolítica, trombocitopenia y falla renal aguda, convincentemente asociados con una inmunoglobulina presumiblemente activada en la presencia de la sensibilización al fármaco en glucoproteínas de membrana comunes a: plaquetas, neutrofilos, eritrocitos y células endoteliales.

De esta manera los trastornos como pancitopenia, coagulación intravascular diseminada y fallo renal, a menudo coexisten en estos pacientes y, algunos también presentan fiebre, hipotensión, dolor de pecho y asma o síndrome de agotamiento

respiratorio agudo. 19 casos reportados fueron caracterizados por hemólisis y una anemia significativa, trombocitopenia severa y falla renal.

Se ha demostrado que las reacciones de hipersensibilidad sistémicas a la quinina pueden también ocurrir sin que sea completo el síndrome urémico hemolítico, muy parecido a un shock séptico. ⁽⁴⁵⁾

Es claro que éste fenómeno, representa un peligroso efecto adverso de un compuesto encontrado en muchos brebajes, la quinina. ^(45,46)

Estudios de comparación:

En un estudio comparando la quinina con otros antimaláricos (incluyendo la cloroquina, amodiaquina, mefloquina, y halofantrina) en voluntarios sanos, la hipoglucemia fue encontrada solamente en asociación con la quinina. Aunque la cloroquina puede reducir la degradación de la insulina y por lo tanto producir mejoras en la homeostasis de la glucosa en sujetos diabéticos.

Se debe de recordar que el mecanismo de los carbohidratos no procede en forma aislada y que, los fármacos que causan hiperglucemia pueden también interferir con el metabolismo lipídico y pueden influenciar en el metabolismo de las proteínas, dependiendo del mecanismo involucrado. Estos efectos adversos se ven aumentados cuando existe una disfunción ya sea hepática o renal. ⁽⁴²⁾

Toxicidad

Se observa por dosis muy altas introducidas por error o tentativas de suicidio; la dosis tóxicas puede ser de 3 g introducidos de una vez.

Los síntomas corresponden al cinchonismo, a los que se agregan trastornos nerviosos, respiratorios cardiovasculares y renales.

Trastornos nerviosos:

Cefalea, somnolencia, estado confusional, disartria, delirio, coma y raras veces convulsiones.

Trastornos cardiovasculares:

Pueden observarse especialmente con la vía intravenosa: caída de la presión arterial -colapso-, con piel fría, cianosis, bloqueo cardiaco auriculoventricular, aun con dosis usuales si la inyección ha sido rápida.

La quinina tiene efectos en la repolarización del miocardio, incrementa el intervalo QT degenerando en arritmia ventricular, pero en una tercera parte de potencia en relación con su esteroisómero la quinidina. Se ha reportado taquicardia ventricular después de una sobredosificación de quinina.

Trastornos respiratorios:

Respiración superficial y se detiene por parálisis del centro respiratorio, causa habitual de muerte.

Alteraciones renales:

Se observan tardíamente, consisten en oliguria y raras veces anuria.

El riesgo beneficio puede ser afectado en presencia o ausencia de factores de riesgo: enfermedades cardiacas, arritmias ventriculares, anomalidades en el intervalo QT. La terapia con digoxina es también un factor de riesgo importante, al menos para los fármacos con efectos parecidos a la quinidina y quinina. ⁽⁴⁷⁾

Otros:

Diferentes daños se presentan cuando el sulfato de quinina es utilizado como tratamiento de calambres nocturnos, estos síntomas están usualmente confinados a las pantorrillas y principalmente afectan a la gente de edad avanzada.

La mayoría de los pacientes experimentan reacciones de fotosensibilidad a la quinina, tomando sulfato de quinina 200-300 mg/día. Estas reacciones de fotosensibilidad incluyen fototoxicidad, alergia por fotocontacto, reacciones fotoalérgicas y reacciones fotoliquenoides.

Se encontró un reporte, en el cual se confirmó a la quinina como agente fotosensibilizante cuando un paciente presentó acción al espectro que coincide con el espectro de absorción de la quinina. ⁽⁴⁸⁾

Por otra parte, en un estudio de 9 pacientes que tomaron sulfato de quinina como tratamiento de calambres nocturnos, se vieron afectados por fotosensibilidad liquenoide. Todos los pacientes fueron mujeres grandes de edad que presentaron lesiones en el dorso de las manos; la erupción disminuyó en todos los casos cuando la quinina fue retirada. ⁽⁴⁹⁾

5.10 BENZIMIDAZOLES ^(3,4,5,6,8,15,16,17,50)

Efectos adversos

El mebendazol no ocasiona toxicidad sistémica notable con el uso clínico habitual incluso en casos de anemia y desnutrición.

El efecto adverso más frecuente del mebendazol es un incremento de la actividad de aminotransferasa plasmática; casos esporádicos, surge ictericia o colestasis química, pero las actividades enzimáticas se normalizan una vez terminada la terapéutica.

Trastornos gastrointestinales:

Anorexia, y cierta acción irritante gastrointestinal que puede dar lugar a náuseas y vómitos. En casos de infestación masiva y expulsión de vermes de vías gastrointestinales, se han observado síntomas transitorios como dolor abdominal y diarrea.

Trastornos nerviosos:

Los benzimidazoles poseen cierta acción depresora sobre el sistema nervioso central, en el hombre se evidencia por cefalea, astenia, mareos y somnolencia.

Trastornos alérgicos:

Entre los efectos adversos infrecuentes de personas que reciben dosis altas de mebendazol están: reacciones alérgicas consistentes en erupciones cutáneas del tipo morbiliforme o escarlatiniforme -alergia tipo IV-.

Otros:

Infrecuentemente se presentan alopecia, neutropenia reversible, la leucopenia es rara pero se han reportado casos, agranulocitosis e hipospermia.

El albendazol ocasiona pocos efectos adversos si se utiliza por corto tiempo contra la helmintiasis gastrointestinal incluso en personas con enorme cantidad de vermes. El medicamento suele ser tolerado de manera adecuada por casi todos los enfermos, aun usándolo durante largo tiempo contra quistes hidatídicos y neurocisticercosis.

Trastornos gastrointestinales:

En ocasiones, cuando el fármaco es utilizado en bajas dosis, hay dolor abdominal, diarrea y náusea. Durante la terapéutica duradera incluyen dolor de vías gastrointestinales, cefaleas intensas, fiebre, fatiga, alopecia, leucopenia y trombocitopenia.

Trastornos nerviosos:

Mareos, astenia y cefalea transitorios. Durante la terapéutica duradera incluyen cefaleas intensas y fatiga.

Otros:

Durante la terapéutica duradera: fiebre, alopecia, leucopenia y trombocitopenia; también se tienen reportes en donde se asocia el albendazol con decesos raros debidos a pancitopenia y granulocitopenia. ⁽⁵⁰⁾

De todas maneras no se trata de reacciones adversas importantes de los benzimidazoles y ceden al disminuir la dosis o suprimir la medicación.

Estudios de comparación:

El uso del albendazol es recomendado en programas de tratamientos masivos a una dosis de 400 mg/día en dosis única, en donde se ha demostrado que es más eficaz en disminuir la infestación de *Trichuris* en comparación con prazicuantel 87% y 67% respectivamente.

En un estudio comparativo de efectividad y seguridad de mebendazol y nitazoxanida, se concluyo que el mebendazol y la nitazoxanida tienen buena eficacia contra la infestación por *G. lamblia* en niños, sin embargo, las reacciones secundarias por nitazoxanida son más frecuentes que con mebendazol. ⁽³⁶⁾

Estudios de efectividad:

En áreas endémicas por *Ancylostomas*, la terapia rutinaria antenatal con mebendazol ha encontrado una gran reducción de prevalencia de anemia en mujeres embarazadas. En el presente, sin embargo, esto no está aceptado ampliamente como

una estrategia de control, a causa de la falta de datos sobre la seguridad del fármaco.

Los fármacos antihelmínticos levamisol, mebendazol y albendazol son altamente efectivos contra ambas especies de ancylostomas (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*.) El mebendazol es el más utilizado ampliamente, especialmente en estrategias de control a causa de su eficacia, carencia de efectos adversos y bajo costo. ⁽⁵¹⁾

Por otra parte se han realizado estudios con dosis de 400 mg/día durante 3 días de albendazol (tres tratamientos con intervalos de 4 meses entre cada tratamiento) para tratamientos masivos y se encontró una disminución de la infestación en un 99%. ⁽⁵²⁾

Toxicidad

Se han presentado aumento en las concentraciones de aminotransferasas cuando éste es utilizado en altas concentraciones para infestaciones sistémicas.

Aunque los hallazgos toxicológicos incluyen pérdida de peso en roedores adultos (altas dosis en varias semanas), el albendazol ha tenido índices terapéuticos largos. ⁽⁵²⁾

5.11 NICLOSAMIDA ^(3,4,5,6,8,17)

Efectos adversos

La niclosamida carece prácticamente de efectos adversos, por vía bucal no produce trastornos sistémicos aun a dosis muy elevadas 1g/kg de peso.

Trastornos gastrointestinales:

Malestar abdominal, vómito, diarrea, estreñimiento, irritación bucal, mal sabor de boca y náuseas muy ocasionales, todos los cuales ceden espontáneamente.

Trastornos nerviosos:

Somnolencia, cefalea y mareos.

Trastornos dermatológicos:

Prurito anal y exantema.

Otros:

Se encontraron dos reportes de investigaciones realizadas in Vivo e in Vitro, en los que se muestra la capacidad mutagénica y para desencadenar anomalías en el espermatozoides de ratones. Se observó que la orina obtenida de ratones tratados con niclosamida es mutagénica en cepas de *Salmonella typhimurium*.⁽⁵⁴⁾

Hay una correlación positiva entre la actividad mutagénica de la orina y el número de anomalías morfológicas en el espermatozoides del ratón. Los resultados de este estudio sugieren que el incremento del espermatozoides anormal, depende de la presencia sistémica de metabolitos no conjugados de niclosamida.

En uno de los artículos se menciona que la niclosamida induce pequeños efectos clastogénicos en cultivos de linfocitos de un donador de sangre, mientras que en otros dos donadores inhibe la mitosis. Además, de 5 pacientes tratados con niclosamida, 3 presentaron un incremento en aberraciones cromosómicas después del tratamiento.

Estos resultados sugieren que en los linfocitos hay diferencias de susceptibilidad hacia los efectos genotóxicos de la terapia hacia este medicamento.⁽⁵³⁾

La niclosamida se absorbe muy poco. No se han observado efectos adversos en sujetos debilitados ni en embarazadas, pero debe usarse cuidadosamente en niños menores de 2 años pues la experiencia con el medicamento en este grupo de edad es muy limitada.

5.12 PIRANTEL (3,4,5,6,8,16,17)

Efectos adversos

Dada su escasa absorción intestinal produce pocos trastornos en el hombre con las dosis convencionales. Los efectos adversos sólo se observan en ocasiones y son relativamente leves.

Trastornos gastrointestinales:

Son los que se presentan con mayor frecuencia: náuseas, vómito, cólicos, anorexia, tenesmo, gastralgia y diarrea.

Trastornos nerviosos:

Insomnio, somnolencia, vértigo y cefalea.

Trastornos dermatológicos:

Rara vez se produce erupción cutánea.

Trastornos hepáticos:

Elevación de la transaminasa glutámica oxalacética del suero.

Otros:

Fiebre y debilidad. Carece de acción teratogénica.

Todas estas manifestaciones ceden espontáneamente y no requieren tratamiento sintomático.

Toxicidad

Surgen efectos tóxicos sólo con dosis orales muy grandes.

No se ha estudiado la utilidad del pamoato de pirantel en embarazadas, razón por la cual no se recomienda su uso en ellas ni en niños menores de dos años de edad; así mismo no se recomienda su empleo en pacientes con insuficiencia hepática.

5.13 PRAZICUANTEL ^(3,4,5,6,8,15)

Efectos adversos

Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, náuseas, vómito, anorexia, cólicos y diarrea.

Trastornos nerviosos:

Pocas veces mareos, astenia, cefalea y somnolencia. Dichos efectos directos son transitorios y dependen de la dosis.

Trastornos alérgicos:

Prurito y urticaria (alergia tipo I).

Efectos indirectos:

Eosinofilia, sudoración, fiebre, erupciones, exantema, aumento mínimo de enzimas hepáticas, artralgias y mialgias. Estos efectos dependen del número de parásitos.

RESULTADOS

Todos estas manifestaciones ceden cuando se suprime la administración del fármaco. Generalmente no se requiere la suspensión del medicamento, ya que dichos síntomas desaparecen rápidamente.

Otros:

En la neurocisticercosis, las reacciones inflamatorias al prazicuantel pueden producir meningismo, convulsiones, cambios psíquicos y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo. Tales efectos suelen aparecer tardíamente, durar dos o tres días y mejorar con la terapéutica sintomática apropiada (utilización de analgésicos y anticonvulsivos.)

Se encontraron reportes de efectos adversos con el uso de prazicuantel en el tratamiento de la cisticercosis.

La cisticercosis es la infestación con el estado larvario "quiste" de *Taenia solium*, involucrando principalmente al sistema nervioso central. El músculo también es afectado comúnmente, aunque usualmente permanece asintomático.

En un artículo se describe un caso de cisticercosis muscular diseminada seguido por miositis (fiebre, mialgia difusa, debilidad de miembros inferiores y reacción inflamatoria alrededor del cisticerco muerto) inducido por la terapia con prazicuantel, un evento no descrito con anterioridad.

Muchos investigadores tienen reportado buena tolerancia hacia el prazicuantel. Algunos pacientes presentan algunos efectos adversos incluyendo fiebre, dolor de cabeza, náusea, vómito, mareos, meningismo, incremento de la presión intracraneana e infarto cerebral. Estos efectos adversos no son debidos a la toxicidad del prazicuantel, sino más bien a una reacción inflamatoria producida por el hospedero en respuesta a la destrucción masiva de los cisticercos en el sistema nervioso central.

Cuando se trata de cisticercosis muscular diseminada, no es de sorprenderse que con el tratamiento, los quistes que degeneran ocasionen miositis; sin embargo en muchos de los casos, esto puede ser poco severo y con regresión espontánea. La posibilidad de que algunos casos puedan ser severos no debe de ser excluido y, el hecho de que no haya sido previamente notado probablemente se refleje en los insuficientes reportes.

De esta forma en pacientes con cisticercosis masiva y diseminada, ya sea en sistema nervioso central y/o músculo, se recomienda la administración simultánea de altas dosis de dexametasona para prevenir la respuesta inflamatoria deletérea del hospedero, aún cuando la dexametasona reduce las concentraciones de prazicuantel en el plasma. Así mismo el prazicuantel está contraindicado en la cisticercosis ocular porque la respuesta del huésped origina a veces daño irreversible del ojo.⁽⁵⁵⁾

El prazicuantel es inocuo en niños mayores de cuatro años de edad que quizá lo toleren mejor que los adultos.

Toxicidad

Las dosis altas de prazicuantel incrementan la frecuencia de abortos en ratas, de tal manera que quizá sea mejor no utilizarlo en gestantes humanas.⁽³⁾

5.14 BENCILO^(8,15)

Reacciones adversas

Trastornos dermatológicos:

Aumento del prurito, irritación local, sensación de quemadura y dermatitis tópicas.

En todo tratamiento se administrará con cautela durante el embarazo, especialmente durante los tres primeros meses, no se conoce si la sustancia activa pasa a la leche materna.

5.15 LINDANO^(4,8,15)

Efectos adversos

Trastornos dermatológicos:

En personas sensibles puede presentarse dermatitis de contacto, erupciones cutáneas eccematosas y conjuntivitis, aunque esto es muy raro porque el tiempo de exposición al fármaco es breve.

Otros:

Provoca reacciones de sensibilidad en algunas personas, sobre todo si la aplicación es frecuente dado que el producto se absorbe, tiende a acumularse en los tejidos y se elimina muy lentamente. Se han observado convulsiones y anemia aplásica.

Toxicidad

Intoxicación aguda.

Casi no presenta toxicidad en el humano, aunque la intoxicación aguda rara vez se presenta por exposición durante cortos periodos, puede absorberse a través de la piel incluso intacta, por su gran solubilidad en las grasas se acumula en los tejidos grasos por lo que pueden presentarse signos y síntomas de intoxicación desde leves a graves.

Trastornos nerviosos:

Se manifiestan clínicamente por aprehensión, excitabilidad, mareo, dolor de cabeza, desorientación, debilidad, parestesia, espasmos musculares, temblor, convulsiones tónico / clónicas frecuentemente epileptiformes y coma. La intoxicación aguda por ingestión, es la misma.

Cuando se absorbe por piel los primeros síntomas de intoxicación aguda incluyen aprehensión, espasmos musculares, temblores y convulsiones.

Toxicidad subcrónica

Se presenta por exposición al contacto directo con el lindano durante un tiempo aproximado de tres meses e incluye:

Trastornos nerviosos:

Dolor de cabeza.

Trastornos dermatológicos:

Intoxicación dérmica con exantemas y síntomas alérgicos.

Otros:

Pérdida paulatina de peso.

Otra forma de clasificar la intoxicación con lindano es la siguiente:

Intoxicación leve

Se manifiesta por dolor de cabeza, fatiga, irritación de la piel, pérdida de apetito, mareo, debilidad, nerviosismo, náuseas, transpiración, diarrea, insomnio, sed, intranquilidad, irritación de los ojos, irritación de la nariz y garganta, pérdida de peso y dolor de las articulaciones.

Intoxicación moderada

Los síntomas pueden ser el inicio de una intoxicación severa; náuseas, incoordinación muscular, salivación excesiva, visión borrosa, sensación de constricción del pecho y de la garganta, dificultad en respirar, piel sonrojada o amarilla, dolor abdominal, vómito, diarrea, confusión mental, rigidez muscular, lagrimeo, transpiración excesiva, debilidad profunda, pulso rápido y tos.

Intoxicación grave

Los síntomas son: vómito, pérdida de reflejos, dificultad para respirar, temblor muscular incontrolable, contracción de pupilas (del tamaño de la punta de un alfiler), convulsiones, inconciencia, severa secreción del sistema respiratorio, fiebre, sed intensa, velocidad aumentada de la respiración y coma.

6. ANÁLISIS

Como se ha mencionado con anterioridad, los medicamentos antiparasitarios ante la gravedad de los padecimientos, son administrados frecuentemente con la falsa seguridad de que se manejan fármacos inocuos, olvidando que pueden ocasionar daño al organismo humano dado su mecanismo de acción, pues son venenos celulares.

De los datos bibliográficos y hemerográficos consultados, se encontraron diferentes efectos adversos en cada uno de los fármacos antiparasitarios, siendo diferente su frecuencia y magnitud para cada medicamento. Con base en lo anterior se llevará a cabo el análisis riesgo-beneficio, basándose en el tipo, frecuencia y gravedad de las reacciones adversas.

Dada la cantidad de fármacos y de sus atributos, los cuales fueron revisados en este trabajo, el análisis se hará individualmente para facilitar la integración de éstos y llegar a conclusiones.

6.1 FÁRMACOS ANTIPROTOZOARIOS

Cloroquina (22,23,24,26,27,28)

Las acciones sistémicas de la cloroquina sobre el organismo han de considerarse en su mayoría como tóxicas, pero no son muy pronunciadas a menos que se utilicen dosis elevadas y/o prolongadas.

La cloroquina utilizada como fármaco supresivo del paludismo (en el control de ataques agudos) es segura, pues las reacciones adversas provocadas por los regímenes terapéuticos requeridos (dosis y duración) suelen ser leves y transitorias.

Sin embargo, se debe tener más cuidado cuando se le utiliza por largos periodos como profiláctico contra la malaria en donde los efectos más severos, aunque con escasa frecuencia, se pueden presentar, como la necrosis epidérmica tóxica, la supresión inmune, el status epiléptico no convulsivo y convulsivo. Dichos efectos, en la mayoría de los casos, son reversibles y desaparecen al cesar el tratamiento.

En situaciones de tratamientos prolongados con cloroquina para enfermedades tales como el lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide se observa que la gama de reacciones adversas es mayor, se presentan

con mas frecuencia y son mas graves; pues se provoca toxicidad debido a elevadas concentraciones por acumulación del fármaco en los tejidos, pudiendo ocasionar daños irreversibles como sordera nerviosa permanente, cambios retinianos permanentes; además de ocasionar miopatías, neuropatías, convulsiones e incluso la muerte por paro cardiaco.

Como la cloroquina cruza la placenta puede dañar al feto cuando se han estado tomando grandes dosis durante el embarazo, ocasionando retardo mental en niños a causa del uso del fármaco en mujeres embarazadas. Sin embargo esto debe de ser evaluado, ya que en un reporte se menciona que el riesgo puede ser menor que el ocasionado con los daños resultantes de la enfermedad.

Estas lesiones con el uso prolongado de la cloroquina se añaden a los efectos adversos y aunque no son muy frecuentes, se deben tener en cuenta al administrar este medicamento tomando las precauciones y observando las recomendaciones para tratamientos prolongados y contraindicaciones para su uso.

Se han mencionado diversas interacciones con otros medicamentos, por lo que se hace necesario conocer cuales son los fármacos que puedan interaccionar con la cloroquina, así como de los efectos adversos que puedan provocar para evitar su uso concomitante.

La cloroquina por ser superior en potencia y menos tóxica que la quinina la convierten en el fármaco de primera elección en la profilaxis clínica y curación clínica de los ataques palúdicos. Además, en un estudio comparativo en cuanto a seguridad, la cloroquina fue superior a la mefloquina al ser utilizadas como fármacos profilácticos del paludismo.

A continuación se enlistan las recomendaciones encontradas en las indicaciones de la cloroquina. (3,5,8,15,16,17,22,23,24,25)

- Los pacientes que reciben cloroquina a grandes dosis por periodos de tiempo prolongados, deben ser observados con particular atención en busca de trastornos gastrointestinales; manifestaciones dermatológicas como prurito, cambios de pigmentación, sequedad y descamación; neuromiopatía manifestada por debilidad muscular; alteraciones del SNC como cefalea, fatiga, nerviosismo, irritabilidad, cambios emocionales, psicosis, ototoxicidad

y otros efectos neurológicos además de discrasias sanguíneas. Estas reacciones no siempre son reversibles.

- Todos los pacientes deben ser vigilados en busca de retinopatía manifestada como alteraciones visuales. Los cambios retinianos no son reversibles. En los tratamientos prolongados está obligada la examinación oftalmológica periódica. La aparición de erupciones cutáneas o de visión nublada y de halos visuales son indicaciones para suspender el medicamento.
- Observar a los pacientes en busca de toxicidad aguda que puede ocurrir en casos de sobredosificación accidental en niños o en pacientes suicidas. Los síntomas se manifiestan 30 minutos después de la ingestión y la muerte puede presentarse a las 2 horas. Los síntomas son: cefalea, somnolencia, alteraciones visuales, colapso cardiovascular, convulsiones y paro cardíaco.
- Recordar que la cloroquina puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos, por lo que es importante saber cuáles son estos efectos antes de emplear cualquier combinación terapéutica.
- La irritación gástrica puede disminuirse administrando el medicamento inmediatamente antes o después de los alimentos, o con un vaso de leche. En pacientes con lupus eritematoso discoide adminístrese con la cena.
- Cuando el medicamento se administra para artritis reumatoide, tener en cuenta que los efectos colaterales pueden requerir de una disminución en las dosis. Después de 5 a 10 días de administrar la dosificación reducida, se pueden aumentar nuevamente y en forma gradual hasta llegar al nivel deseado. Recordar que la dosificación sea disminuida al obtener la respuesta deseada.
- La terapéutica de los ataques agudos nunca se debe intentar con tabletas combinadas de cloquina-primaquina, porque una dosis terapéutica adecuada de cloroquina no se puede lograr sin dar también cantidades tóxicas de primaquina.
- Debe usarse con extrema precaución en presencia de trastornos hepáticos y gastrointestinales severos, neurológicos y hemáticos.

Primaquina (3,5,8,16,17,37,38,39)

La primaquina no es un fármaco inocuo, siendo capaz de provocar reacciones adversas a veces graves, pero es bastante inocua en sujetos de raza blanca a dosis terapéuticas usuales.

El efecto adverso en el cual se hace hincapié es el desarrollo de metahemoglobinemia, pues deteriora las funciones mentales pudiendo siempre progresar a estupor y coma.

La primaquina puede ocasionar esta condición por sus propiedades oxidantes incluso con las dosis usuales en individuos susceptibles. El que predominantemente afecte a niños menores de tres meses en los cuales sus enzimas están inmaduras, y a pacientes ancianos quienes usualmente tienen defectos inherentes de sus enzimas, la vuelve un fármaco con un potencial alto para ocasionar efectos adversos graves.
(38)

Entonces se hace obligatorio el monitoreo, de los pacientes tratados con primaquina, sobre los elementos formes de la sangre, pues la mayoría de las reacciones adversas que resultan graves afectan a dicho tejido.

Primetamina (3,5,8,16,17,40,41)

La dosis de pirimetamina sola como antipalúdico ocasiona poca toxicidad administrada a dosis usuales en el paludismo y en tratamientos cortos. Seguramente la menos tóxica de los fármacos antipalúdicos; salvo en casos infrecuentes de erupciones cutáneas y depresión hematopoyética.

Sin embargo, en tratamientos prolongados empleados en la toxoplasmosis, es capaz de producir graves trastornos y aumenta la frecuencia de los desordenes leves.

Las sulfonamidas o las sulfonas y no la pirimetamina, son las que generan la toxicidad que surge con la administración conjunta de estos antifolatos. ⁽³⁾ Se encuentra en el mercado combinada con estos fármacos debido a la potenciación que adquiere.

No se recomienda ya la combinación de pirimetamina y sulfadoxina como profilaxia antipalúdica, porque se sabe que una de cada 5000 u 8000 personas presenta reacciones cutáneas graves y a veces mortales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Quinina (3,5,8,16,17,41,42,43,44,45,46,48,49)

La quinina es un fármaco cuyo uso presenta una gran cantidad de efectos adversos, lo cuales pueden ser graves y algunos se presentan con mayor frecuencia como la anemia hemolítica y otros desordenes ligados a la sensibilidad desarrollada hacia la quinina.

También hay efectos adversos que son raros, que pueden presentarse y que deben de ser bien reconocidos, especialmente cuando son potencialmente serios ya que el sulfato de quinina y su d-esteroisómero la quinidina son fármacos extensamente usados para indicaciones diversas y comunes además de la malaria, tales como los calambres nocturnos en las piernas (quinina), en este último, el sulfato de quinina es un ingrediente común en muchos brebajes.

Se ha observado que la quinina es altamente eficaz contra la malaria, debido a que el fármaco se reserva solo para tratamientos de malaria complicada y severa con supervisión muy estrecha. En efecto, el margen de seguridad estrecho no permite que el fármaco sea utilizado como quimioterapéutico en masa. ⁽⁴¹⁾

El paludismo sigue siendo un problema sanitario en México. En 1996 se informó de 5608 casos por *Plasmodium vivax* y 60 casos por *P. falciparum*, estos últimos en el sureste del país.

Aunque se encontró una gran cantidad de reportes de efectos adversos por el empleo de la cloroquina, todas las formas de paludismo debidas a *P. vivax* son sensibles a éste fármaco y otras opciones terapéuticas no parecen ofrecer mejores resultados. ⁽⁸⁾ Por esto, el tratamiento de 1ª elección, cualquiera que fuese el agente causal, consiste en la combinación de cloroquina y primaquina. La cloroquina tiene una acción parasiticida en las formas asexuales circulantes en la sangre, con lo que elimina las formas causantes de la enfermedad. Por su parte, la primaquina destruye las formas intra hepáticas (disminuyendo la posibilidad de recaídas en infestaciones con *P. vivax*) y las formas sexuales circulantes, disminuyendo la posibilidad de transmisión de todas las especies del parásito.

En países del continente Africano, se ha observado un incremento de cepas resistentes a fármacos antipalúdicos diferentes de la cloroquina, cuando éstos se han utilizado como primera elección, debido a que el tiempo de tratamiento es prolongado en relación con el tiempo de exposición de la cloroquina.

Hay casos debidos a *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, pero estas formas al parecer no existen en México, estas requieren la administración de quinina y de doxiciclina; pero debido a la frecuencia y gravedad de los efectos adversos que ocasiona la quinina, debe ser reservada únicamente para casos severos y complicados de malaria. ^(9,41)

En la enfermedad por *P. malariae* y *P. falciparum* no resistente a la cloroquina basta con administrar este medicamento solo.

La pirimetamina sola, es el fármaco antipalúdico más inocuo, sin embargo, casi siempre se administra en combinación con sulfadoxina para intensificar su actividad, pero aun así actúa lentamente e incrementa el riesgo por la toxicidad de la sulfonamida acompañante. Por esto, se encuentra reservada para cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, pues el empleo de este último medicamento provoca leves efectos adversos y en menor cantidad en comparación con sulfadoxina-pirimetamina. ⁽⁴¹⁾

La pirimetamina-sulfadoxina es el tratamiento preferido contra la toxoplasmosis por su alta eficacia y en donde el beneficio supera los riesgos, particularmente en lactantes y sujetos inmunodeficientes en donde la enfermedad suele ser grave. ⁽³⁾

PROFILAXIS

En áreas endémicas, en donde los parásitos son sensibles a cloroquina, se recomienda utilizar este medicamento como profiláctico comenzando una semana antes de ingresar y continuando hasta 4 semanas después de la última exposición. En las áreas de resistencia se tiene que emplear mefloquina o doxiciclina, o combinar cloroquina con pirimetamina-sulfadoxina, o con proguanil.

A pesar de las características toxicológicas de la primaquina, resultó ser competente en la profilaxis contra *P. falciparum*. El ocasionar menor gravedad en efectos adversos y que puede ser descontinuada 1 semana después de haber dejado el área endémica, son las ventajas que la primaquina ofrece sobre otros agentes profilácticos (mefloquina y doxiciclina) cuando se trata con cepas resistentes a la cloroquina o cuando el uso de ésta última está contraindicada. ⁽³⁹⁾

Quinfamida ⁽⁸⁾

La experiencia clínica con este fármaco es muy limitada, se encontraron en la bibliografía escasos efectos adversos y no se encontraron informes hemerográficos que reporten trastornos graves. Por lo anterior se considera a la quinfamida como un fármaco seguro, sin embargo se recomienda su uso con precaución en todo tipo de pacientes, ya que la información disponible es muy limitada.

Metronidazol (3,5,6,8,15,16,17,30,31,32,33,34,35)

Desde el punto de vista de la severidad de las enfermedades en las que se utiliza, el metronidazol es seguro en dosis regulares. ⁽³⁰⁾

Con la finalidad de eliminar la amibiasis extraintestinal, es justificable soportar los efectos adversos más comunes, tales como dolor de cabeza, náusea, resequedad de la boca y sabor metálico, los que raramente son lo bastante serios como para discontinuar la terapia. Entre los efectos neurotóxicos que obligan a interrumpir el consumo de metronidazol están mareos, vértigos y, en infrecuentes ocasiones, encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia.

Además de ocasionar una extensa gama de efectos adversos, el mayor riesgo de su empleo regularmente es cuando se administran dosis elevadas, o por grandes periodos de tiempo, pues el metronidazol o sus metabolitos atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden unirse al RNA e inhibir la síntesis de proteínas, resultando en una degeneración axonal. Esta característica del metronidazol lo hace potencialmente peligroso cuando se llegan a presentar alteraciones por degeneración axonal o cuando se provoca pérdida de la audición a dosis normales (raramente), o con dosis elevadas y por largo tiempo (es más fácil que se presenten a estas condiciones). Estos problemas suelen ser graves, por lo que se obliga la vigilancia de estos pacientes en cualquiera de los casos mencionados, pues de surgir estos trastornos se ha visto que son reversibles y la capacidad de recobro es alta si se discontinúa el fármaco y se inicia el tratamiento a tiempo.

Las parálisis debidas al metronidazol son muy poco comunes. ⁽³³⁾

Por lo antes mencionado el metronidazol es un fármaco seguro cuando se utiliza contra las parasitosis (dosis regulares), pero debe de ser empleado con precaución cuando se le utiliza como antimicrobiano y en pacientes con enfermedad activa del SNC a causa de su toxicidad neurológica.

Diyodohidroxiquinoleina (3,5,6,8,15,16,17)

La diyodohidroxiquinoleina es un fármaco seguro al ser utilizado en el periodo de tiempo y dosificación prescritos, en donde las molestias gastrointestinales que son las más comúnmente observadas, ceden en poco tiempo y regularmente no son tan serias como para detener el tratamiento.

DISCUSIÓN

Los trastornos más graves se presentan raramente, como el desarrollo de signos de sensibilidad al yodo. Por esto se debe de vigilar al paciente para suspender el medicamento cuando los trastornos sean severos.

Los trastornos de iodismo en general son leves y ceden rápidamente al suprimir el tratamiento.

El mayor peligro en la utilización de este fármaco se observa en la administración de grandes dosis y a tiempos prolongados; en particular, las dosis que rebasan 2 g/día durante tiempo prolongado (mas de 2 semanas seguidas) provocan una neuropatía mielo óptica subaguda que puede llegar a la ceguera en el 2 a 3 % de los casos. Esta es la reacción toxica más importante que en general cede al interrumpirse la administración, pero los trastornos nerviosos pueden durar de uno a dos años y, algunos pacientes han sufrido daño neurológico irreversible.

Cabe mencionar que este fármaco es más toxico en lactantes y niños, especialmente cuando se da en dosis elevadas y durante periodos largos. Así mismo éste medicamento no debe de utilizarse en casos de enfermedad hepática, renal o en pacientes con sensibilidad al yodo y debe emplearse con cuidado en enfermedad tiroidea o con trastornos neurológicos. Tampoco se aconseja su administración durante el embarazo.

Dehidroemetina (3,5,6,8,16,17,25)

La emetina no es un fármaco inocuo, sino que es capaz de provocar cuadros de intoxicación que pueden ser graves y que se deben ya sea a dosis altas o generalmente a la acumulación de dosis pequeñas suministradas durante un tiempo demasiado prolongado. En la mayor parte de los pacientes se presentan efectos colaterales, pero usualmente no son graves si la dosis no excede de 65 mg diarios durante 10 días.

Aparecen pocos y (usualmente) benignos efectos colaterales, si el medicamento se da por 3-4 días; efectos adicionales benignos o graves aparecen si el medicamento se da hasta por 10 días; la intoxicación grave es común si se administra durante más de 10 días.

Los efectos cardiovasculares son los más importantes y serios, cualquier dosis puede provocarlos y pueden ser tan graves que conduzcan a la muerte del paciente.

La mayor parte de las muertes por emetina han ocurrido en pacientes a quienes se les han dado dosis totales superiores a 1,200 mg. Se han comunicado algunas muertes de pacientes que recibieron la dosis total estándar de 650 mg o menos.

Por lo antes mencionado, la dehidroemetina no debe utilizarse salvo que el metronidazol sea inútil o esté contraindicado, pues la extensa gama de efectos adversos y gravedad la convierten en un medicamento de 2ª elección.

De esta manera, la efectividad y mayor seguridad del metronidazol lo afirman como el antiprotozoario de primera elección. Varios estudios han revelado que el empleo del metronidazol es suficiente para curar la mayoría de los casos de absceso hepático amibiano.

El uso tradicional en México, de la combinación de emetina y metronidazol para el tratamiento del absceso hepático amibiano no está fundamentado excepto, tal vez, en los casos más graves a dosis que no rebasen 60 mg diarios y se debe vigilar la presencia de trastornos de conducción y del ritmo cardíaco.^(8,9)

Las formas asintomáticas de amibiasis se tratan con amebicidas lumbales, en donde la presente investigación indica que la quinfamida tiene mayor seguridad en comparación con la diyodohidroxiquinoleína.

6.2 FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS

Benzimidazoles (3,4,5,6,8,15,16,17,36,50,51,52)

El mebendazol resultó ser un antiparasitario de amplio espectro y con elevado margen de seguridad. La experiencia clínica ha demostrado que las reacciones adversas que puede originar son leves y regularmente desaparecen al suspender el medicamento. Aunque tiene efectos depresores sobre el SNC (Sistema Nervioso Central) que se manifiestan por mareos y somnolencia, es poco tóxico para el hombre.

Los trastornos más severos son las reacciones alérgicas que se pueden presentar infrecuentemente cuando se administran dosis altas.

El mebendazol es el fármaco más utilizado ampliamente, especialmente en estrategias de control a causa de su eficacia, carencia de efectos adversos y bajo

costo. Incluso en comparación con la nitazoxanida el mebendazol tiene la misma eficacia pero la frecuencia en sus efectos adversos es menor.

El albendazol suele ser tolerado de manera adecuada por casi todos los enfermos, aun usándolo durante largo tiempo contra quistes hidatídicos y neurocisticercosis. Sin embargo se ha encontrado que el albendazol ha sido asociado con decesos raros debidos a pancitopenia y granulocitopenia, por lo tanto se debe utilizar con precaución.

Con respecto del resto de las molestias que se llegan a presentar con el uso de ambos medicamentos, no son reacciones adversas importantes de los benzimidazoles y ceden al disminuir la dosis o suprimir la medicación.

Por esto, se consideran al mebendazol y al albendazol como fármacos seguros y de alta eficacia en el tratamiento de las helmintiasis.

Niclosamida (3,4,5,6,8,17,53,54)

La niclosamida es un fármaco seguro, pues las reacciones adversas que generalmente se observan no son graves, su frecuencia es ocasional y de presentarse ceden espontáneamente. No obstante se ha encontrado la recomendación de ser utilizada cautelosamente en niños menores de 2 años de edad, pues la experiencia del medicamento en este grupo es muy limitada.

En estudios realizados se ha demostrado que dicho fármaco puede absorberse en cantidades mayores a las que se tienen reportadas y que sus metabolitos tienen capacidad mutagénica en cultivos de linfocitos. Pero no se encontraron reportes que indiquen esta acción directa en pacientes o que haya ocasionado daños severos de otro tipo en el humano, por esto se considera como fármaco seguro aunque por la escasa experiencia con su uso se recomienda ser utilizado con precaución.

Nitazoxanida (8,36)

Aunque la experiencia con este fármaco es mínima, se encontró un estudio reportando que las reacciones adversas de la nitazoxanida (39%) son más frecuentes que las que presenta mebendazol (22%) en el tratamiento de *G. lamblia* en niños, siendo el dolor abdominal el más frecuente. También se observa que la eficacia de la nitazoxanida es similar comparada con mebendazol. No se han encontrado reportes de estudios de comparación con otros antiparasitarios.

El efecto más peligroso que se tiene reportado es la embriotoxicidad, por lo que no se recomienda durante el embarazo.

Prazicuantel (3,4,5,6,8,15,55)

Las reacciones adversas que normalmente se presentan al utilizar el prazicuantel no son graves y ceden cuando se suprime la administración del fármaco no requiriendo la suspensión del medicamento ya que dichos síntomas desaparecen rápidamente.

Sin embargo, se encontró un reporte que señala la presencia regular de reacciones que pueden llegar a ser graves cuando se trata a pacientes con cisticercosis masiva o diseminada en SNC o músculo. Pero en realidad dichos trastornos son el resultado de la respuesta del hospedero hacia el parásito que es destruido por el fármaco. El uso del prazicuantel es seguro, si se administra al mismo tiempo dexametasona para prevenir la respuesta inflamatoria deletérea del hospedero y, se hace necesaria la utilización de analgésicos y anticonvulsivos en el caso del tratamiento de la neurocisticercosis para mejorar los efectos de las reacciones inflamatorias.

No se recomienda el uso de prazicuantel en embarazadas.

Pirantel (3,4,5,6,8,16,17)

El pirantel es un fármaco seguro, pues no se encontraron artículos en los que se reporten trastornos graves a causa de su uso, además los efectos adversos reportados en la literatura son pocos en donde se señala que se observan ocasionalmente y son relativamente leves, no habiendo la necesidad de acudir a tratamientos sintomáticos.

Las recomendaciones son las mismas que se necesitan para la mayoría de los medicamentos: cuidar de no administrar dosis elevadas que sobrepasen el margen de seguridad del fármaco, emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, en niños menores de 2 años de edad (aunque algunos autores opinan evitar el uso en este grupo). Además no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

La mayoría de los fármacos antihelmínticos tienen buena tolerabilidad. La decisión del empleo de cada uno dependerá entonces del parásito a eliminar y de la forma y gravedad de la enfermedad.

De acuerdo a la investigación los benzimidazoles son los fármacos de primera elección por su seguridad y eficacia.

Con respecto al prazicuantel, su uso se ve justificado por su efectividad en el tratamiento de las formas adultas de la mayoría de los helmintos en donde es muy efectivo, pero sobre todo en las teniasis cuando el agente infestante es *T. solium*, en donde es el medicamento de elección porque se han obtenido cifras del 98-100% de curaciones en los pacientes y, aunque la niclosamida es utilizada por su buena tolerabilidad y carencia de efectos adversos dista mucho de obtenerse óptimos resultados con su uso, pues es importante advertir que la acción letal de la niclosamida contra el verme adulto no abarca los huevecillos; de este modo puede exponer al individuo al peligro de la cisticercosis, porque después de que se han digerido los segmentos muertos, se liberan huevecillos viables en el interior del intestino.⁽¹⁰⁾ En cambio, para el tratamiento de la cisticercosis, existen estudios que indican que el albendazol es más eficaz y seguro para este tipo de tratamiento en lugar del prazicuantel.

6.3 FÁRMACOS ECTOPARASITICIDAS

Bencilo (8,15)

Este medicamento de uso tópico no produce reacciones graves en las que sea necesario suspender el tratamiento, la frecuencia y número de las molestias son bajas.

Sin embargo se debe tener cuidado cuando el paciente ha desarrollado sensibilidad al fármaco y se deben tomar precauciones para no ser ingerido o que sea aplicado en áreas sensibles como ojos, boca y mucosas.

Por lo antes mencionado el bencilo es un fármaco seguro y efectivo.

Lindano (4,8,15)

Este es un fármaco seguro pues debido al tiempo de exposición breve casi no se presentan reacciones adversas.

Pero en raras ocasiones, sobre todo en aplicaciones frecuentes, se llegan a presentar intoxicaciones por la absorción y acumulación del producto en los tejidos,

DISCUSIÓN

en donde los síntomas y signos adquieren una gran magnitud tanto en número como en gravedad.

Por lo que se recomienda dejar intervalos de tiempo considerable entre los tratamientos para permitir la eliminación del fármaco y su uso sea seguro.

De ésta manera y de acuerdo a su efectividad y seguridad, se observa que el bencilo será el medicamento de elección para el tratamiento de cualquier ectoparasitosis, excepto en el tratamiento de la sarna, pues el bencilo tiene poca actividad sobre *Sarcoptes scabiei*, entonces el lindano debe ser utilizado por su alta eficacia contra este parásito.

7 CONCLUSIONES

1. Cada parasitosis tiene un tratamiento de elección y algunas tienen opciones secundarias. Los medicamentos anotados como opciones secundarias sólo se indican cuando la opción primaria no es accesible o existe alguna contraindicación para el paciente en particular.
2. Los fármacos a emplear como primera elección por su mayor beneficio (eficacia) y que presentan menor riesgo son:

Antiprotozoarios:

La cloroquina, metronidazol y, en caso de amibiasis asintomáticas ó intestinales, quinifamida.

El empleo como primera elección de la combinación de sulfadoxina-pirimetamina es justificado sólo para el tratamiento de la toxoplasmosis, sobre todo en lactantes y sujetos inmunodeficientes en donde el beneficio supera los riesgos.

Antihelmínticos:

Los benzimidazoles (albendazol y mebendazol), niclosamida y, cuando se trata de teniasis debidas a *T. solium* se recomienda prazicuantel.

Ectoparasitcidas:

El bencilo.

3. Los fármacos a utilizarse como 2ª elección son:

Antiprotozoarios:

Tinidazol, diyodohidroxiquinoleína y primaquina.

Antihelmínticos:

Prazicuantel, pirantel y nitazoxanida

Ectoparasitcidas:

Lindano.

4. Los medicamentos que resultaron ser los más peligrosos ya sea por la magnitud de sus efectos adversos o frecuencia y, que por lo tanto deben ser reservados únicamente para el tratamiento de casos muy especiales de las parasitosis (resistencia del agente etiológico hacia el medicamento de primera elección ó debido a que el paciente ha desarrollado alergia hacia el mismo) son:

Antiprotozoarios:

La quinina, la pirimetamina-sulfadoxina y dehidroemetina.

5. En la mayoría de los fármacos enlistados en los párrafos anteriores, se concluye que gran parte de su potencialidad para generar efectos nocivos se debe a que son empleados para tratamientos diferentes al control de las parasitosis, administrándose en dosis elevadas y/o por largos periodos de tiempo, pues se presenta una acumulación de dichos fármacos o de sus metabolitos en el organismo siendo esto la causa de la toxicidad.
6. Durante cualquier fase del embarazo no debe utilizarse antiparasitario absorbible alguno.
7. Existen fármacos relativamente nuevos en el mercado, como la quinfamida, niclosamida y nitazoxanida, los reportes de reacciones adversas a estos fármacos son escasos, por lo tanto no se puede analizar con certeza su seguridad y por lo tanto se recomienda ser utilizados con cautela.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA GLAXO, S.A.** Churchill Livingstone: Farmacovigilancia, una responsabilidad compartida, Madrid España 1992, pp. prologo.
2. **VALSECIA, M.** Farmacovigilancia, experiencia de la universidad nacional del nordeste en Corrientes Argentina, Ventana Abierta, febrero 1999, Volumen 2 (1)
3. **GOODMAN & GILMAN.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 8ª ed. Edit. Mc. Graw-Hill Interamericana, México 1996, pp. 70,71, capítulos 40, 41, 42, 67.
4. **GENARO ALFONSO R.** Rémington, Farmacia, 19ª ed. Edit. Medica Panamericana, Buenos Aires Argentina 1995, capítulos 45, 77, 105.
5. **LITTER, M.** Farmacología Experimental y Clínica. Edit. El Ateneo, Buenos Aires Argentina, 1998, pp. 105, 109-111, capítulos 51, 52, 54.
6. **GUIA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS.** Manual de consulta para médicos, odontólogos y farmacéuticos, 4ª ed. Edit. El Manual Moderno, México DF 1993, capítulos 2,6,7.
7. **COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL DEL CUADRO BÁSICO DE INSUMOS DEL SECTOR SALUD,** Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, 2ª ed. México DF 1999, pp. 4/1 - 4/2; 6/1 - 6/5.
8. **RIVERO, O., TANIMOTO M.** Uso de los Medicamentos en la Clínica. Consejo de Salubridad General AMFEM. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana, México DF 1999, pp. ix-xii, capítulos 4, 6.
9. **VALDESPINO, J. L., VELASCO, O., ESCOBAR, A., DEL RÍO, A., IBÁÑEZ, S., MAGOS, C.** Enfermedades tropicales en México. Diagnostico, Tratamiento y Distribución Geográfica. Instituto Nacional de Diagnostico y Referencia Epidemiológicos. SSA. México 1994. 5ª Unidad.
10. **GIONO, S., ESCOBAR, A., VALDESPINO, J. L.** Diagnostico de laboratorio de infecciones gastrointestinales. Instituto Nacional De Diagnóstico Y Referencia Epidemiológicos. SSA. México 1994. Unidad IV.

BIBLIOGRAFIA

11. JIMÉNEZ J. Y GISPERT N. Giardiasis. Revista de la Facultad de Medicina, UNAM, julio - agosto 1998, vol. 41(4)/175.
12. THOMPSON, R., REYNOLDSON, J. AND MENDIS, A. *Giardia* and Giardiasis. *Advances In Parasitology*, 1993, vol. 32/84-87.
13. ZAVALA, J., GUERRERO, L., SÁNCHEZ, J. Amibiasis. Revista de la Facultad de Medicina UNAM, Septiembre-October 1990, vol. 33 (5) / 314-321.
14. FAUST, E., RUSSELL, P. Y RICHARD, D. Parasitología clínica de Craig y Faust. ED. Hispanoamericana México DF 1961, Capítulos IX y X.
15. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. PLM. M. R. 43ª ed. Ediciones plm, México 1997, pp. 358, 367, 581, 739, 751, 752, 907, 908, 1017, 1018, 1265.
16. LOEBL, S., SPRATTO, G., *Manual de Farmacología*, 1ª ed. Editorial Limusa, México DF 1986, pp. 141-149, 159-174.
17. MEYERS, H. F., JAWETZ, E., GOLDFIEN, A. *Manual de Farmacología Clínica*, 3ª ed. Edit. El Manual Moderno, México 1977, capítulos 62, 63.
18. ROBLES, C. La neurocisticercosis. Revista de la Facultad de Medicina UNAM, Marzo-Abril 1997, vol. 40 (2) / 65-68.
19. SMYTH, J. Nematode zoonoses. *Advances In Parasitology*, 1995, vol. 36/12-15.
20. BURGESS, I. *Sarcoptes scabiei* and scabies. *Advances in Parasitology*, 1994, vol. 33/238-241.
21. CASTAÑEDA, N. A., OSORIO, R., TOVILLA Y POMAR J.L., TOVILLA C., SALAS S. Phthiriasis Palpebral. Revista de la Facultad de Medicina UNAM, Septiembre-October 2000, vol. 43(5)/ 65-68.
22. BOFIA, M., CHALMERS, R. Toxic epidermal necrolysis due to chloroquine phosphatate. The Skin Hospital, Chapel Street, Salford, Manchester M60 9EP, UK. *British Journal of Dermatology*, 1994, vol. 131/444-452.

23. WASAY, M., WOLFE, G., HERROLD, J., BURNS, D., and BAROHN, R. Chloroquine myopathy and neuropathy with elevated csf protein. Departments of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center. Dallas TX. *Neurology*, October 1998, 51(4)/1226, 1227.
24. FRYAUFF, D., PRESTON, L., ALLEN R., WIDJAJA, H., MOUZIN, E., RATIWAYANTO, S., HADIPUTRANTO, H., SUTAMIHARDJA, M., RICHIE, T., SUBIANTO, B., TJITRA, E. AND HOFFMAN S. Lymphocyte response to tetanus toxoid among Indonesian men immunized with tetanus-diphtheria during extended chloroquine or primaquina prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases*, 1997, vol. 176/1644-8.
25. CERECEDO, V. Y GAXIOLA R. Antiamibianos y patología iatrogénica. *Revista de la Facultad de Medicina*, 1972, Vol. 15(1)/25-28.
26. MÜLHAUSER, P., ALLEMANN, Y., REGAMEY, C. Chloroquine and nonconvulsive status epilepticus. Hospital Cantonal 1708 Fribourg Switzerland. *Annals of Internal Medicine*, July 1995, vol. 123(1)/76,77.
27. MUNERA, Y., HUGUES, F., LE JEUNNE, C., PAYS, J. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs Laennec Hospital, Paris France. *BMJ*, May 1997, Vol. 314(7094).
28. HOWARD, P., KERR, S., VANHAUWERE, B., SCHILDKNECHT, J., FUCHS, E., EDWARDS, R. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimestre of pregnancy. Malaria Unit, Division of Control of Tropical Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland. *Journal of Travel Medicine*, September 1998 vol. 5(3)/121-6.
29. BARRETT, P., EMMINS, P., CLARKE, P., BRADLEY D. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *Medical Advisory Services for Travellers Abroad*, London. *BMJ*, August 1996, vol. 313(7056)/525-528.
30. LAM, S., BANK, S. Hepatotoxicity caused by metronidazole overdose. *Annals of Internal Medicine*, 1995, vol. 122(10)/803.

31. LUIS, P., VERÓNICA, C., ENRIQUE, H., LUIS, M. Neuropatía por metronidazol informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev. de Invest. Clin.* 1990, vol. 42(4)/281-284.
32. AHMED, A., LOES, D., BRESSLER, E. Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology*, 1995, vol. 45(3)/588, 589.
33. IQBAL, S., MURTHY, J., BANERJEE, P., VISHWANATHAN K. Metronidazole ototoxicity - report of two cases. *The Journal of Laryngology and Otology*, 1999, 113(4)/355-357.
34. GRIFFIN, J. Drug interactions with agents used in the treatment of epilepsy. Oxford University Press. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 1996, vol. 15(4)/221-246.
35. MARK, D., CAROLINE, A. Metronidazole in treating portosystemic encephalopathy. *Annals of Internal Medicine*, 1996, vol. 124(4)/455.
36. RODRÍGUEZ, R., RODRÍGUEZ, L., DEL CASTILLO, A. Eficacia y seguridad de mebendazol contra nitazoxanida en el tratamiento de *Giardia lamblia* en niños. *Revista Gastroenterol. Mex.* 1999, vol. 64(3)/122-126.
37. DRIVER, J., LYNN, J., DHANJAL, U. Worsening oxygen saturation during treatment with oxidative drugs: a clinical reminder, *JAMA*, October 1996, vol. 276(15)/221,222.
38. GRIFFIN, J.P. Methaemoglobinaemia. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 1997 vol. 16(1)/45-63.
39. SOTO, J., TOLEDO, J., RODRÍGUEZ, M., SÁNCHEZ, J., HERRERA, R., PADILLA, J., BERMAN, J. Primaquine prophylaxis against malaria in nonimmune colombian soldiers: efficacy and toxicity, *Annals of Internal Medicine*, 1998, vol. 129(3)/241-244.

40. STURCHLER, D., MITTELHOLZER M., KERR L. How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to fansidar? Clinical research and Drug Safety Departments, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland. *Drug Safety*, February 1993, vol. 8(2)/160-8.
41. MENGESHA, T. AND MAKONNEN, E. Comparative efficacy and safety of chloroquine and alternative antimalarial drugs; a meta-analysis from six african countries. Ethiopian Health and Nutrition Research Institute, East African Medical Journal, June 1999 Vol. 76(6)/314-319.
42. CHAN, J., COCKRAM C. Drug-induced disturbances of carbohydrate metabolism. Oxford University Press. *Adverse Drug React. Toxicol. Review*, 1991, vol. 10(1)/1-29.
43. JAIN, K. Drug-induced cutaneous vasculitis. Oxford University Press. *Adverse Drug Reactions. Toxicology. Review*, 1993, vol. 12(4)/263-276.
44. BURGESS, J., LOPEZ, A., BERNDT, M., DAWES, I., CHESTERMAN, C., CHONG, B. Quinine-dependent antibodies bind a restricted set of epitopes on the glycoprotein i-b complex: characterization of the epitopes. *Blood*, October 1998, vol. 92(7)/2366-2373.
45. SCHATTNER A. Quinine hypersensitivity simulating sepsis. *The American Journal of Medicine*, May 1998, Vol. 104/488-490.
46. STEVEN, K., SCHMIT, J., TOMFORD, W. Quinine-induced pancytopenia and coagulopathy. *Annals of Internal Medicine*, January 1994, vol. 120(1)/90-91.
47. THOMAS, L., SIMON H. Drugs, QT interval abnormalities and ventricular arrhythmias. Oxford University Press. *Adverse Drug Reaction and Toxicology Rev.* 1994, 13(2)/77-102.
48. WAGNER, G., DIFFEY, B., IVE, F. "I'll have mine with a twist of lemon". Quinine photosensitivity from excessive intake of tonic water. *British Journal of Dermatology*, 1994, vol. 131(5)/734,735.
49. DAWSON, J. Side effect of quina for nocturnal cramps. *British Medical Journal*, March 1995, vol. 310(6981)/738.

50. MITRE, E. Treatment of intestinal parasites in immigrants. *The New England Journal of Medicine*, 1999, vol. 341(5)/377, 378.
51. DE SILVA, N., SIRISENA, J., GUNASEKERA, D. ISMAIL, M., DE SILVA H. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. *The Lancet*, 1999, vol. 353(9159)/1145-1149.
52. WINSTANLEY P. Albendazole for mass treatment of asymptomatic trichuris infections. *The Lancet*, October 1998, vol. 352(9134)/1080.
53. OSTROSKY, P., GARCÍA, G., MONTERO, R., PÉREZ B., ÁLVAREZ R. AND CORTINAS DE NAVA, C. Susceptibility to genotoxic effects of niclosamide in human peripheral lymphocytes exposed in vitro and in vivo. *Mutation Research*, 1986, 173/81-87.
54. VEGA, S., GUZMÁN, P., GARCÍA, L., ESPINOSA J. AND CORTINAS DE NAVA, C. Sperm shape abnormality and urine mutagenicity in mice treated with niclosamide. *Mutation Research*, 1988, vol. 204/269-276.
55. MASSAITI, O. AND CHIMELLI, L. Disseminated muscular cisticercosis with myositis induced by praziquantel therapy. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, vol. 59(6)/1002-1003.