

TERAPÈUTICA ANTIPARASITÀRIA

INÉS M. OLIVEIRA

Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional, Hospital Clínic de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Inés M. Oliveira Souto. Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional, Hospital Clínic de Barcelona. Rosselló, 132. 08036 Barcelona.
Adreça electrònica: *inessoli@yahoo.es*.

RESUM

Els paràsits són els més oblidats dels microorganismes patògens. El fet que la seva major prevalença es doni als països de l'àrea tropical, països pobres en la seva major part, potser influeix en aquest fet.

Actualment es disposen de diferents productes amb capacitat de combatre infeccions d'aquests microorganismes.

Paraules clau: Antiparasitaris, mecanismes de resistència, protozous, helmints, artròpodes.

SUMMARY

Parasites are the least studied pathogenic microorganisms. The fact that they are a problem mainly in tropical areas, where there are a big number of developing countries, possibly underlies this reality.

Currently we can use different products active against those microorganisms.

Keywords: Antiparasitic agents, resistance mechanisms, protozoa, helminths, arthropoda.

INTRODUCCIÓ

La quimioteràpia antiparasitària abraça tres grans grups de fàrmacs: els antihelmíntics, els antiprotozoaris i els fàrmacs utilitzats en el tractament dels ectoparàsits. Atesa la gran diversitat de paràsits existents, trobarem diferents famílies de fàrmacs en cadascun d'aquests grups.

Actualment es coneixen set dianes d'acció dels fàrmacs antiparasitaris: síntesi de cofac-

tors, síntesi d'àcids nucleics, síntesi de proteïnes, síntesi de la membrana, funció microtubular, metabolisme energètic i funció neuromuscular (sols en helmints i artròpodes). De manera general la majoria dels fàrmacs antiprotozoaris actuen en el metabolisme biosintètic, mentre que els antihelmíntics afecten el metabolisme energètic o la funció neuromuscular (Aparicio *et al.*, 2003).

A continuació es descriuen les característiques farmacocinètiques, indicacions i me-

canismes de resistència dels fàrmacs antiparasitaris. Atesa l'extensió del tema a tractar, únicament ens centrarem en els fàrmacs amb una utilitat més gran actualment.

QUIMIOTERÀPIA DE LES HELMINTIASIS

Infeccions per helmints

Els helmints, o verms patògens, són pluricel·lulars i macroscòpics, a diferència d'altres grups d'agents infecciosos, com els virus, fongs, bacteris i protozous. Es desenvolupen en diversos estadis, seguint cicles biològics en què poden intervenir un o diversos hostes. Les formes immadures envaeixen l'organisme humà travessant la pell intacta (sovint per picades d'insectes vectors) o pel tub digestiu. Dins de l'hoste, migren fins a arribar a l'òrgan diana i evolucionen fins a transformar-se en organismes madurs completament diferenciats. En general la població d'helmints sols pot incrementar-se amb una nova exposició a la font d'infecció, malgrat que hi ha excepcions, com *Strongyloides stercoralis* i *Echinococcus* sp. (Martínez Sánchez, 1999).

Els helmints afecten més de dos mil milions de persones al món, amb una distribució geogràfica irregular, però amb un clar predomini en zones tropicals i subtropicals (Tracy i Webster, 2003c; Chan, 1997). A la taula 1 es mostra la relació dels principals helmints que parasiten l'home i la seva localització. Els helmints d'interès mèdic es divideixen en dos grans grups.

Nematodes o cucs cilíndrics: No segmentats i amb sexes separats.

Platihelmints o cucs plans: A la vegada es divideixen en dues classes:

1) Cestodes o tènies: Són segmentats i hermafrodites. També anomenats *cucs en forma de cinta*.

2) Trematodes o distomes: Són no segmentats, hermafrodites o bisexuats. Tenen forma de fulla d'arbre.

Els antihelmíntics són compostos eficaços que guareixen relativament totes les infeccions causades per distomes o per helmints intestinals. Malgrat això, les infeccions sistèmiques causades per helmints tissulars, com la cisticercosi, l'equinococcosi, la filariasi i la triquinosi poden reaccionar sols de manera parcial als fàrmacs de què es disposa actualment.

PROPIETATS FARMACOLÒGIQUES DELS ANTIHELMÍNTICS

A la taula 2 es mostra la classificació dels principals antihelmíntics en relació amb la seva composició química.

Benzimidazoles. A partir del descobriment el 1961 del tiabendazole per Brown *et al.* (1961), diversos antihelmíntics d'aquesta família van ser introduïts progressivament en la pràctica clínica. Els benzimidazoles són antihelmíntics d'ampli espectre caracteritzats per posseir un anell benzimidazole (unió d'anells benzè i imidazole). Els derivats de més gran utilitat terapèutica són els que posseeixen modificacions en les posicions 2, 5 o ambdues alhora en aquest anell (Martínez Sánchez, 1999). En general són poc hidrosolubles i, malgrat que són absorbits irregularment al tracte digestiu, la seva activitat antihelmíntica s'exerceix majoritàriament a aquest nivell, i exerceixen un rellevant paper en el tractament de les helmintiasis intestinals. Els benzimidazoles produeixen diversos canvis bioquímics en els nematodes sensibles, com per exemple inhibició de la fumarat-reductasa mitocondrial, disminució del transport de glucosa dependent dels microtúbuls i desacoblament de la fosforilació oxidativa que produeix la interrupció en la producció d'ATP (Lacey, 1988; Lacey, 1990). Cal dir, no obstant això, que la seva acció principal s'exerceix per mitjà de la interacció amb una proteïna del citosquelet, anomenada β -tubulina, que inhibeix la polimerització de microtúbuls. Tots aquests proces-

TAULA 1. Principals helmints que parasiten l'home

Espècie	Localització
<i>Nematodes</i>	
<i>Enterotius vermicularis</i>	Intestinal
<i>Trichuris trichiura</i>	Intestinal
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Intestinal
<i>Ancylostoma duodenale</i>	
<i>Necator americanus</i>	Intestinal
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Intestinal
<i>Capillaria philippinensis</i>	Intestinal
<i>Trichostrongylus</i> sp.	Intestinal
<i>Anisakis</i> sp./ <i>Pseudoterranova</i> sp.	Digestiva
<i>Trichinella spiralis</i>	Tissular
<i>Toxocara canis</i> / <i>Toxocara cati</i>	Tissular
<i>Angiostrongylus</i> sp.	Tissular
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Tissular
<i>Dirofilaria immitis</i>	Tissular
<i>Dracunculus medinensis</i>	Tissular
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Limfàtica/hemàtica
<i>Brugia malayi</i>	Limfàtica/hemàtica
<i>Loa loa</i>	Tissular/hemàtica
<i>Onchocerca volvulus</i>	Tissular/hemàtica
<i>Mansonella perstans</i>	Tissular/hemàtica
<i>Trematodes</i>	
<i>Fasciolopsis buski</i>	Intestinal
<i>Fasciola hepatica</i>	Hepàtica/vies biliars
<i>Clonorchis sinensis</i>	Hepàtica/vies biliars
<i>Paragonimus westermani</i>	Pulmonar
<i>Schistosoma mansoni</i>	Venes mesentèriques inferiors/sistema porta
<i>Schistosoma japonicum</i>	Venes mesentèriques sup. i inferiors/sistema porta
<i>Schistosoma haematobium</i>	Venes vesicals. Venes del recte i sistema porta
<i>Schistosoma intercalatum</i>	Venes mesentèriques sup. i inferiors/sistema porta
<i>Schistosoma mekongi</i>	Venes mesentèriques superiors/sistema porta
<i>Cestodes</i>	
<i>Taenia saginata</i>	Intestinal
<i>Taenia solium</i>	Intestinal/tissular
<i>Taenia asiatica</i>	Intestinal
<i>Dyphyllobothrium latum</i>	Intestinal
<i>Hymenolepis nana</i>	Intestinal
<i>Dipylidium caninum</i>	Intestinal
<i>Echinococcus granulosus</i>	Tissular
<i>Echinococcus multilocularis</i>	Tissular

AKIRA, I. [et al.] (2003). «Human taeniasis and cisticercosis in Asia». *Lancet*, vol. 362, pàg. 1918-1920.

sos condueixen a la immobilització i la mort del paràsit. La toxicitat selectiva d'aquests compostos es deu al fet que la unió amb la β -tubulina del paràsit es produeix en concen-

tracions molt més petites que les necessàries per a unir-se a proteïnes de mamífers (Tracy i Webster, 2003c)

Els benzimidazoles més emprats són el

TAULA 2. Principals fàrmacs antihelmíntics en funció de la seva composició química

Grup químic	Fàrmacs
Benzimidazoles	mebendazole tiabendazole albendazole triclabendazole
Derivats fenòlics	niclosamida bitionol
Lactona macrocíclica	ivermectina
Naftilamidina sulfatada	suramina
Organofosforats	metrifonat
Piperazina	citrat de piperazina dietilcarbamazina
Pirazinoisoquinolina	praziquantel
Tetrahidropirimidina	pamoat de pirantel
Tetrahydroquinoleïna	oxamniquina

mebendazole i l'albendazole. Tabendazole, flubendazole i triclabendazole són emprats en menor mesura per la seva menor eficàcia o per la seva major toxicitat, encara que existeixen malalties, com la fasciolasi, en què no existeixen alternatives terapèutiques al triclabendazole (Wessely *et al.*, 1988).

Mecanismes de resistència. Els mecanismes identificats de resistència a aquests fàrmacs s'associen amb la reducció de la unió a la tubulina, 1994), i es creu que és causada per canvis en els aminoàcids propers al domini d'unió al GTP, de manera que es modifica la unió benzimidazole-tubulina (Kwa *et al.*, 1993). Encara que s'han notificat canvis en diversos aminoàcids, la mutació més important codifica una tirosina en lloc d'una fenilalanina a la posició 2000 de la β -tubulina (Kwa *et al.*, 1994; Albonico *et al.*, 2004).

Albendazole. L'albendazole és un carbamat benzoimidazòlic amb efectes antihelmíntics tissulars i intestinals. Va ser introduït originalment com a droga d'ús veterinari el 1975, i posteriorment va ser emprada en humans. És més actiu que el mebendazole i menys tòxic que altres benzimidazoles (Benet i Guyatt, 2000).

Propietats farmacocinètiques. L'albendazole s'absorbeix menys del 5% després de l'admi-

nistració oral. El fàrmac sofreix ràpidament un metabolisme de primer pas al fetge i no es detecta generalment en plasma. El sulfòxid d'albendazole és el metabòlit actiu, i té una semivida plasmàtica molt variable (entre quatre i quinze hores). Aquest metabòlit s'uneix a les proteïnes plasmàtiques en un 70% (Jung *et al.*, 1992). Assoleix concentracions plasmàtiques de quinze a vint cops superiors a les del mebendazole i després de creuar la barreira hematoencefàlica, la concentració al líquid cefaloraquídi és un terç de la plasmàtica. L'eliminació es produeix principalment al ronyó, i només n'apareix una petita proporció a la bilis (Marriner *et al.*, 1986).

Indicacions terapèutiques. L'albendazole té activitat larvicida i vermícida enfront de nematodes i ovidica enfront d'*Ascaris lumbricoides* i *Trichuris trichiuria*.

Nematodes intestinals: *Ascaris lumbricoides*, *Oxiuros*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiuria* i *Capillaria philippinensis*.

Nematodes tissulars: *Toxocara sp.*, *Ancylostoma canis*, *Ancylostoma braziliense*, *Gnathostoma sp.*, *Mansonella perstans*, *Trichinella spiralis*.

Cestodes: *Echinococcus granulosus*, *E. multilocularis* i neurocisticercosis (*Taenia solium*).

Trematodes: *Clonorchis sp.*

Mebendazole. Des de 1971 el mebendazole és el carbamat benzoimidazòlic prototipus en el tractament de les infeccions intestinals per cucs rodons (Brumgmans *et al.*, 1971). És menys actiu que l'albendazole i menys tòxic que altres benzimidazoles.

Propietats farmacocinètiques. El mebendazole presenta baixa absorció al tracte gastrointestinal, a causa de la seva hidrosolubilitat limitada. Sofreix una important eliminació de primer pas al fetge (80%) i es lliga a proteïnes plasmàtiques en una proporció del 95%. Presenta una vida plasmàtica que oscilla entre 1,5 i 5,5 hores. La seva excreció es produeix en forma activa i metabolitzada per l'orina (Flores, 2003).

Indicacions terapèutiques. És el tractament

d'elecció en infeccions per nematodes intestinals: *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* i *Trichuris trichiura*.

Nematodes tissulars: *Gnathostoma* sp. i *Mansonella perstans*.

Pot ser un tractament alternatiu en infeccions per *Toxocara*, *Trichinella spiralis*, *Capilaria philippinensis*, *Onchocerca volvulus* i *Equinococcus granulosus*.

Tiabendazole. El tiabendazole posseeix un anell tiazole en la posició 2 (2-[4'-tiazoli]-benzimidazole). El seu ús clínic ha declinat en els darrers anys, atès que presenta un nombre més gran de reaccions adverses que altres fàrmacs benzimidazòlics igual d'eficaços.

Propietats farmacocinètiques. S'absorbeix molt bé i amb rapidesa al tub digestiu (90 %). És metabolitzat gairebé en la seva totalitat per hidroxilació i ulterior conjugació al fetge. Assoleix concentracions màximes en plasma passada una hora i presenta principalment excreció renal (Florez, 2003; Martínez Sánchez, 1999).

Indicacions terapèutiques. Nematodes intestinals: *Strongyloides stercoralis*, tractament tòpic de la larva cutània migrans, larva visceral causada per *Toxocara canis* i *Toxocara cati*.

Pot produir un cert benefici en la triquinosi primerenca, i ataca les larves en desenvolupament. En canvi, posseeix poca activitat enfront de larves migrans, femelles adultes i cists de *Trichinella spiralis* (Tracy i Webster, 2003c).

Triclabendazole. El triclabendazole és un antihelmíntic d'espectre reduït amb acció específica contra trematodes. És altament efectiu contra *Fasciola hepatica* i *Fasciola gigantica* (Wessely *et al.*, 1988). Es diferencia estructuralment dels altres benzimidazoles (6-cloro-5-[2,3-diclorofenoxi]-2-metiltio-benzimidazole) i la seva activitat fasciolicida sembla relacionada amb la forma del grup metilsulfinil en posició 2, del sulfòxid de triclabendazole (Martínez Sánchez, 1999; Lipkowitz i McCracken, 1991).

Propietats farmacocinètiques. Presenta absorció oral ràpida i es metabolitza al fetge. Es

transforma en dos metabòlits: sulfòxid i sulfona.

Indicacions terapèutiques. Fasciolicida per al tractament i control de tots els estadis (immadur jove, immadur i adult) de *Fasciola hepatica* i *Fasciola gigantica* (Apt *et al.*, 1995). Ús veterinari i humà.

Derivats fenòlics

Niclosamida. La niclosamida és un derivat salicilanilídic halogenat introduït a la dècada dels seixanta amb un espectre pràcticament limitat als cestodes de localització intestinal.

Mecanisme d'acció. Bloqueja el metabolisme energètic dels cestodes inhibint la fosforilació oxidativa de l'ADP mitocondrial als escòlexs i als primers anells de la tènua adulta (Martínez Sánchez, 1999; Aparicio *et al.*, 2003).

Propietats farmacocinètiques. Absorció gairebé nul·la al tub digestiu, per la qual cosa no és actiu enfront de les larves dels cestodes. Eliminació fecal.

Indicacions terapèutiques. Cestodes adults: *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Taenia asiatica*, *Diphyllobothrium latum* i *Hymenolepis nana*.

Lactona macrocíclica

Ivermectina. La ivermectina pertany a la família de les avermectines, una classe de lactones aïllades a partir del cultiu de l'actinomicet de la terra *Streptomyces avermitilis* (Burg *et al.*, 1979). És un fàrmac que s'utilitza a bastament en infeccions causades per nematodes i artròpodes des que la FDA aprovà el seu ús en humans el 1996.

Mecanisme d'acció. El fàrmac immobilitza els microorganismes induint paràlisi tònica als seus músculs. Actua als canals de les membranes cel·lulars incrementant l'entrada de ions carregats negativament, sobretot de Cl⁻. La hiperpolarització de les membranes produeix la paràlisi muscular en nematodes i artròpodes.

Abans es creia que la diana de la ivermectina eren els canals de Cl^- regulats per GABA, però finalment s'ha demostrat que indueix el pas de Cl^- per canals independents d'aquest neurotransmissor (Martínez Sánchez, 1999; Ottesen i Campbell, 1994).

Propietats farmacocinètiques. Absorció digestiva ràpida. La ivermectina té una semivida plasmàtica de dotze hores, i els seus metabòlits de tres dies. Presenta bona difusió tissular, s'uneix en gran percentatge a les proteïnes plasmàtiques (93 %) i s'elimina principalment per les femtes (Klotz *et al.*, 1990).

Indicacions terapèutiques. Microfilaricida: *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa* i *Mansonella ozzardi*.

Altres indicacions: *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, larva cutània migrans, acaricida i insecticida.

Piperazina

Dietilcarbamazina (DEC). *Mecanisme d'acció.* Provoca paràlisi i immobilització de les microfílaries per mitjà de la hiperpolarització de les seves membranes, i afavoreix el seu desplaçament. A més, la DEC modifica les membranes de les microfílaries, i les fa més susceptibles a la fagocitosis per part del sistema de monòcits tissulars. També presenta una certa acció enfront dels cucs adults de *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa* i espècies de *Brugia malayi*, malgrat que se'n desconeix el mecanisme.

El fàrmac exerceix poc efecte *in vitro*, malgrat que *in vivo* posseeix una gran activitat. Aquest fet fa suposar que necessita algun factor desencadenat per la interacció entre fàrmac, paràsit i malalt (Tracy i Webster, 2003c; Florez, 2003).

Propietats farmacocinètiques. Presenta una absorció digestiva ràpida, amb una semivida plasmàtica de 8-12 hores, depenent del pH de l'orina (si és alcalí, s'augmenta la vida mitja-

na). Es distribueix en tots els teixits, excepte a l'adipós, i presenta, fonamentalment, eliminació urinària (Martínez Sánchez, 1999).

Indicacions terapèutiques. Microfilaricida: *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Brugia malayi*, *Brugia timori* i *Loa loa*. A grans dosis i durant períodes prolongats pot ser macrofilaricida en els casos anteriors, a excepció d'*Onchocerca volvulus*.

Pirazinoisoquinolina

Praziquantel. El praziquantel és un derivat pirazinoisoquinolínic. Les seves propietats anticestocides i antitrepatodocides van ser descrites inicialment en animals el 1977 (Gönnert i Andrews, 1977). Un any més tard, es realitza el primer estudi en voluntaris (Leopold *et al.*, 1978), i el 1979 els primers assaigs clínics demostraren la seva efectivitat en el tractament de l'esquistosomosi (Katz *et al.*, 1979).

Mecanisme d'acció. El mecanisme molecular precís de l'acció del praziquantel encara és desconegut (Day *et al.*, 1992). Se sap que produeix un augment de l'activitat muscular que termina en contracció i paràlisi espàstica de la musculatura dels esquistosomes adults, i que causa danys als teguments dels cucs (vacuolització i vesiculització) a més grans concentracions. Aquest efecte probablement sigui causat pel flux ràpid de Ca^{+2} dins de l'esquistosoma (Cioli i Picca-Mattocchia, 2003; Florez, 2003).

Propietats farmacocinètiques. Absorció important i ràpida. S'assoleixen les concentracions plasmàtiques màximes en 1-2 hores. Pateix un metabolisme de primer pas important al fetge i es fixa a proteïnes plasmàtiques en més del 70 %. Semivida plasmàtica d'1-5 hores en funció de la dosi, ja que la seva farmacocinètica guarda relació amb la dosi administrada. Travessa la barrera hematoencefàlica en un 10-20 %. L'excreció es realitza fonamentalment en forma de metabòlits a l'orina al llarg de

les primeres vint-i-quatre hores (Florez, 2003; Martínez Sánchez, 1999).

Indicacions terapèutiques. Trematodes: Esquistosomosi (*Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma intercalatum*), *Clonorchis sinensis* i *Paragonimus westermani*, entre d'altres.

Cestodes adults: *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Taenia asiatica*, *Diphyllobotrium latum* i *Hymenolepis nana*.

Cestodes larvals: *Taenia solium*.

Mecanismes de resistència. Des de les primeres crides sobre la possible resistència al praziquantel al nord del Senegal el 1994 (Gryseels *et al.*, 1994), atribuïdes inicialment a les peculiaritats epidemiològiques d'aquest focus —elevat nombre de verms per malalt, alt percentatge de paràsits immadurs i ràpida reinfecció (Cioli, 2000; Gryseels *et al.*, 2001)—, s'han descrit diverses soques on s'ha demostrat, tant *in vitro* (Ismail *et al.*, 1999) com *in vivo* (Benett *et al.*, 1997), una disminució de la seva sensibilitat al praziquantel.

Existeixen diverses hipòtesis per a explicar la resistència, retard en la maduració del paràsit, mutacions als receptors del fàrmac o regulació de l'exposició de les proteïnes superficials del paràsit, però el mecanisme exacte encara no es coneix (Martínez Sánchez, 1999).

Tetrahydroquinoleïna

Oxamniquina. L'oxamniquina és un derivat 2-aminometiltetrahydroquinolínic emprat com a fàrmac de segona elecció en la terapèutica d'infeccions per *Schistosoma mansoni*.

Mecanisme d'acció. Produeix activació enzimàtica dependent de l'ATP. L'oxamniquina produeix un èster fosfat inestable que es dissocia en un producte químicament actiu que, a la vegada, alquila macromolècules essencials i inhibeix la síntesi de DNA, RNA i proteïnes (Martínez Sánchez, 1999). Els cucs mascles adults són més sensibles al fàrmac i les femelles residuals deixen de posar ous des-

prés de l'exposició al fàrmac (Aparicio *et al.*, 2003).

Propietats farmacocinètiques. Aquest fàrmac presenta bona absorció digestiva, malgrat que pateix un procés de primer pas i intensa metabolització al fetge. Semivida plasmàtica d'1-3 hores, biodisponibilitat del 60%. L'eliminació es produeix fonamentalment per l'orina en forma de metabòlits inactius.

Indicacions terapèutiques. *Schistosoma mansoni*.

QUIMIOTERÀPIA DELS PROTOZOUS

Dins de les infeccions per protozous són incloses malalties de gran morbiditat i mortalitat al món, com la malària, la tripanosomiasi i la leishmaniosi. A diferència de gairebé tots els helmints, els protozous poden multiplicar-se sexualment, asexualment o d'ambdues maneres dins de l'hoste. Les vies fonamentals de transmissió són la via fecal-oral per als protozous intestinals i *Toxoplasma gondii* i per mitjà de vectors, generalment insectes, per a la majoria dels protozous hemàtics i tissulars. Els principals patògens protozoaris per a l'espècie humana es recullen a la taula 3, mentre que a la taula 4 són mostrats els principals compostos emprats en la terapèutica antiprotozoària. Seguidament es descriu la farmacocinètica, indicacions i mecanismes de resistència per als principals fàrmacs de cada grup.

Els antipalúdics

Els antipalúdics, fàrmacs utilitzats en el tractament de la malària o paludisme, constitueixen un grup molt important, pel fet de ser la malaltia parasitària humana més devastadora. Es calcula que dels 300-500 milions de persones que contrauen la malaltia cada any, en moren dos o tres, i el 95% d'aquestes morts són a l'Àfrica subsahariana (Murray *et al.*, 2004).

TAULA 3. Principals protozoos patògens en humans

Classe	Gènere	Espècie
Sarcodina	<i>Entamoeba</i>	<i>histolytica</i> <i>foverli</i>
	<i>Naegeria</i>	<i>culberstoni</i>
	<i>Acanthamoeba</i>	<i>castellani</i> <i>astronyxis</i> <i>poliphaga</i>
Mastigophora (flagelats)	<i>Leishmania</i>	<i>donovano</i> <i>tropica</i> <i>braziliensis</i> <i>mexicana</i>
	<i>Dientamoeba</i>	<i>fragilis</i>
	<i>Trypanosoma</i>	<i>gambiense</i> <i>rhodesiense</i> <i>cruzi</i>
	<i>Giardia</i>	<i>lamblia</i>
	<i>Trichomonas</i>	<i>vaginalis</i>
	<i>Balantidium</i>	<i>coli</i>
Ciliphora (ciliata)	<i>Plasmodium</i>	<i>falciparum</i>
Sporozoa		<i>malariae</i> <i>vivax</i> <i>ovale</i>
	<i>Toxoplasma</i>	<i>gonðii</i>
	<i>Pneumocystis</i>	<i>carinii</i>
	<i>Isospora</i>	<i>hominis</i>
	<i>Cryptosporidium</i>	<i>belli</i>

En funció de la seva activitat enfront de les diferents etapes del cicle vital de *Plasmodium* aquests compostos es classifiquen en tres grups: esquizonticides sanguinis, esquizonticides tissulars i gametocitocides. Alguns fàrmacs posseeixen més d'una activitat antipalúdica.

La resistència de *Plasmodium* als diversos fàrmacs antimalàrics constitueix avui dia un dels principals reptes sanitaris al món. Actualment l'OMS aposta per la combinació de diferents antipalúdics per alentir l'aparició de resistències. Un exemple clar és l'acord assolit per GlaxoSmithKline, Iniciativa per Medicines per a la Malària (MMV, Medicines for Malaria Venture) i l'OMS/TDR per al desenvolupament i comercialització de la combinació de tres antimalàrics: el clorproguanil, la dapsona i l'artesunat, sota el nom comú de CDA (Kanyok, 2004).

Esquizonticides sanguinis. Aquests fàrmacs actuen enfront de les etapes eritrocítiques asexuals dels paràsits, interrompen l'esquizogònia eritrocítica i produeixen la cura clínica del paludisme. Per a l'eliminació completa del paràsit es necessita una teràpia ininterrompuda al llarg del tractament. La terapèutica inadequada amb esquizonticides hemàtics pot produir recrudescència de la infecció per esquizogònia eritrocítica. Dins d'aquest grup podem dividir els fàrmacs en funció de si exerceixen l'acció esquizonticida de manera ràpida o més lenta. En general se n'associen dos d'acció ràpida o un d'acció ràpida i un d'acció més lenta, encara que la tendència actual és associar fins a tres compostos.

Esquizonticides tissulars: Són els fàrmacs necessaris per a l'eliminació dels hipnozoïts en la malària per *P. vivax* i *P. ovale*.

Gametocitocides: Són els fàrmacs que destrueixen les formes sexuals eritrocítiques del plasmodi, i eviten així la transmissió als mosquits. No és habitual l'ús d'aquests fàrmacs en humans únicament per les seves accions gametocitocides.

A continuació es descriuen els antipalúdics amb major utilitat clínica per ordre alfabètic.

Aminoquinolines i arilaminoalcohols

Amodiaquina. Pertany al grup de les 4-aminoquinolines i posseeix característiques molt similars a les de la cloroquina. Existeixen soques de *P. falciparum* que, sent resistents a la cloroquina, són encara sensibles a l'amodiaquina.

Propietats farmacocinètiques. Absorció digestiva ràpida. Biodisponibilitat elevada. A l'organisme es converteix en un metabòlit actiu, la desetilamodiaquina, amb una semivida molt prolongada.

Cloroquina. La cloroquina va ser dels primers derivats de les 4-aminoquinolines que mostrava activitat antipalúdica. El compost

TAULA 4. Principals fàrmacs antiprotozoaris en funció de la seva composició química o mecanisme d'acció

Grup químic	Fàrmacs
5-nitroimidazoles	Metronidazole, nimorazole, secindazole, ornidazole i tinidazole
8-hidroxiquinolines	Iodoquinol, primaquina
Aminoglucòsids	Paramomicina
Quinolines i compostos relacionats	Cloroquina, quinina, mefloquina, halofantrina
Inhibidors de la dihidrofolat-reductasa	Pirimetamina, proguanil
Derivats de <i>qinghaosu</i>	Artemisina, artemeter
Antibacterians	Doxiciclina, clindamicina, azitromicina i cotrimoxazole
Tripanosomicides	Pentamidina, suramina, eflornitina, melarsoprol, nifurtimox, antimonials pentavalents, amfotericina B, ketoconazole, itraconazole i alupurinol
Leishmanicides	Amfotericina B, pentamidina, antimonials pentavalents

va ser desenvolupat a Alemanya des de 1934 (Tracey i Webster, 2003a). Actualment la cloroquina presenta importants limitacions a causa de l'aparició creixent de soques resistent de *P. falciparum* en molts països d'Àfrica, Amèrica del Sud i Àsia.

Propietats farmacocinètiques. Presenta ràpida absorció al tub digestiu després de l'administració oral. El 30 % és metabolitzada per mitjà del sistema del citocrom P450 en dos compostos parcialment actius: desetilcloroquina i bidesetilcloroquina. La cloroquina es distribueix amb lentitud en un volum molt gran, en produir-se un segrest intens del fàrmac als teixits, cosa que contribueix a la lenta eliminació de l'organisme. S'uneix de manera moderada a proteïnes plasmàtiques (60 %) i la seva excreció es produeix parcialment per l'orina (Florez, 2003).

Mecanisme d'acció. El mecanisme íntim de l'acció esquizonticida de la cloroquina i d'altres 4-aminoquinolines està per aclarir, però el mecanisme més acceptat és la inhibició de la polimerització de l'hemo en estadis inicials del cicle del paràsit (Slater i Ceremi, 1992). La digestió de l'hemoglobina pels paràsits intraeritrocitaris té lloc a l'interior dels vacúols digestius. Els esquizonticides mostren afinitat per un dels pigments propis d'aquesta degradació oxidativa que realitza el paràsit de l'hemoglobina: la ferriprotoporfirina IX o hemo. Aquest pigment, que és tòxic per al

paràsit, ha de ser transformat en un altre complex inert gràcies a la unió amb una proteïna sintetitzada per *Plasmodium* per a formar el pigment palúdic o hemozoïna. Tant la cloroquina com la quinina tenen capacitat d'unir-se amb gran afinitat a la ferriprotoporfirina IX i impedeixen que aquesta s'uneixi a la proteïna fixadora i és destoxicada en hemozoïna. Finalment, el complex format per la cloroquina-ferriprotoporfirina IX lesiona les membranes de *Plasmodium* i produeix la seva mort (Florez, 2003).

Mecanismes de resistència. La resistència a la cloroquina s'associa amb una disminució de la concentració del fàrmac a les vacuoles àcides on es produeix la digestió de l'hemoglobina. Els paràsits resistents expulsen el fàrmac quaranta o cinquanta vegades més depressa que els *Plasmodium* sensibles (Segovia Hernández *et al.*, 1999).

S'han associat els següents marcadors moleculars amb la resistència a la cloroquina (Wongsrichanalai *et al.*, 2002):

- Fortament associat: pfcr1 Thr76.
- Possiblement associats: pfmdr1 Tyr86, Phe 184, Cys 1034, Asp 1042, Tyr1246.

Indicacions terapèutiques. Posseeix activitat antiinflamatòria, amebicida i antipalúdica.

Activitat antipalúdica: activa sobre les formes asexuals eritrocitàries de *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* i algunes soques de *P. falciparum* sensibles. És gametocida sobre *P. malariae* i *P.*

vivax. Utilitzada com a profilaxi i tractament, excepte en zones de *P. falciparum* resistents.

Activitat antiinflamatòria: inhibidor de la síntesi de prostaglandines (ciclooxigenasa). Útil en el tractament de l'artritis reumatoide, artritis juvenil, espondiloartritis i malalties autoimmunitàries.

Activitat amebicida: activa enfront de formes extraintestinals d'*Entamoeba histolytica*.

Halofantrina. És un 9-fenantrenometanol amb estructura similar a la quinina que posseeix activitat esquizonticida enfront de soques de *Plasmodium* sensibles i resistents a la cloroquina, incloses les soques de *P. falciparum* multiresistents. El mecanisme d'acció és poc conegut, i s'han proposat com a possibles mecanismes la inhibició de la ferroptorfirina IX, la inhibició d'una bomba de protons present a la interfície hoste-paràsit i alteracions mitocondrials. Han aparegut resistències a aquest fàrmac en malalts tractats únicament amb mefloquina, cosa que indica la possible resistència creuada entre els dos fàrmacs (Segovia Hernández *et al.*, 1999; Bryson i Goa, 1992).

Lumefantrina. És un arilaminoalcohol, semblant a l'halofantrina, desenvolupat per l'exercit xinès fa més de vint anys. No s'empra en monoteràpia, sinó associat a l'artemeter en la malària per *P. falciparum* no complicada. El sinergisme de la combinació es deu al fet que ambdós compostos interfereixen en l'hemodestoxicació. L'eficàcia de l'associació lumefantrina-artemeter pot estar limitada en determinades regions per les resistències creuades amb la mefloquina (Wiesner *et al.*, 2003).

Mefloquina. És un derivat químic quínic-metanol de la quinina, amb la qual té semblances estructurals i de funció. Activa enfront dels estadis intraeritrocitaris de *Plasmodium*.

Propietats farmacocinètiques. Només disponible per a ús oral. Presenta bona absorció digestiva, es distribueix àmpliament i en un 99 % s'uneix a les proteïnes plasmàtiques. La seva vida mitjana és llarga, amb una mitjana de tres setmanes. La mefloquina es metabolitza

en gran mesura al fetge i la seva eliminació es realitza a través de bilis i femtes (Tracy i Webster, 2003a).

Mecanisme d'acció. El seu mecanisme exacte d'acció no és conegut clarament, i es creu que podria ser semblant al de la quinina, però no s'intercala dins de les fibres del DNA. És esquizonticida sanguini i presenta gran afinitat per les membranes dels eritròcits, i es fixa fortament als fosfolípids. Aquesta és la raó per la qual actua sobre el paràsit durant l'etapa de trofozoït, a l'eritrocit (Florez, 2003).

Mecanismes de resistència. Existeixen proves de l'existència de soques resistents a aquesta droga abans de la introducció del fàrmac en determinades àrees geogràfiques. Aquest fet podria indicar que l'ús previ de fàrmacs estructuralment similars ha pogut seleccionar soques resistents.

Indicacions terapèutiques. Tractament de malària no complicada (només és disponible per a ús oral i no parenteral) per *P. falciparum* en zones resistents a la cloroquina.

Profilaxi antipalúdica en àrees resistents a cloroquina.

En ambdós casos no s'emprarà com a tractament o profilaxi en zones del sud-est asiàtic i la conca amazònica, atesa l'existència de soques resistents.

Quinina. La quinina, principal alcaloide de l'escorça de l'arbre *Chinchona officinalis*, fou el primer fàrmac utilitzat amb èxit en el tractament del paludisme.

Propietats farmacocinètiques. Presenta bona absorció digestiva o intramuscular. La seva farmacocinètica varia segons la intensitat de la infecció, i es troben xifres sanguínies més elevades en subjectes sans que en malalts amb malària.

En el paludisme greu es genera una glucoproteïna (δ -1-glucoproteïna) que s'uneix a la quinina, cosa que fa minvar la fracció lliure del fàrmac i la seva toxicitat. Els efectes secundaris de la quinina són dependents de la dosi, reversibles i s'anomenen *circonise*.

Mecanisme d'acció. No es coneix exactament

el seu mecanisme d'acció, però és semblant al de la cloroquina. Actua fonamentalment com a esquizonticida eritrocític i posseeix certa acció gametocida enfront de *P. vivax* i *P. malariae*.

Indicacions terapèutiques. Posseeix activitat esquizonticida sobre totes les espècies de *Plasmodium* i gametocitocida sobre *P. vivax* i *P. malariae*.

Tractament d'elecció en la malària complicada associada a fàrmacs antifolats o antibiòtics tant en àrees de *P. falciparum* resistent a cloroquina com multiresistent.

Primaquina. És una 8-aminoquinolina i actualment és l'únic fàrmac existent efectiu per a evitar les recaigudes produïdes pels hipnozoïts de *P. vivax* i *P. ovale*. També presenta una lleu activitat gametocitocida, però aquesta propietat no té rellevància en el seu ús clínic.

Propietats farmacocinètiques. Presenta bona absorció digestiva, es metabolitza ràpidament al fetge i els seus metabòlits són els que exerceixen l'acció.

Mecanisme d'acció. Interfereix en la cadena transportadora d'electrons als mitocondris de *Plasmodium* i en la síntesi de pirimidina (Segovia Hernández *et al.*, 1999).

Mecanismes de resistència. Els darrers anys s'han descrit soques de *P. vivax* que no responien a les dosis habituals de primaquina en diverses parts del món com el sud-est asiàtic, Amèrica Central i Llatinoamèrica. En aquests casos la dosi total ha de ser augmentada per a evitar les recaigudes.

Indicacions terapèutiques. S'utilitza de manera complementària a la cloroquina en el tractament del paludisme per *P. vivax* i *P. ovale*, i eradica les formes latents del paràsit al fetge.

Artemisina i derivats. L'artemisinina és un producte extret de la planta *qing hao* (*Artemisia annua*), que ha estat utilitzada des de fa més de dos mil anys per la medicina xinesa per al tractament de les malalties febrils. A la dècada dels setanta s'aïllà el principal ingredient antipalúdic de la planta, el *qinghaosu*, ara conegut com a *artemisinina*, i es confir-

mà la seva activitat antipalúdic amb estudis clínics. Posteriorment, a partir de l'artemisinina, se sintetitzaren tres derivats amb més potència antipalúdic: la dihidroartemisinina, l'artemeter (liposoluble) i l'artesunat (hidrosoluble) (Klayman, 1985).

Mecanisme d'acció. La seva activitat antipalúdic s'exerceix pel trencament del pont de peròxid, provocada pel Fe, i amb la consegüent producció de radicals lliures orgànics. L'artemisinina interacciona amb l'hemo del paràsit, i el Fe de l'hemo actua com a catalitzador. Els radicals lliures es fixen posteriorment a les proteïnes de membrana i es produeixen radicals alquil que acaben destruint el paràsit. D'aquesta manera l'endoteli microvascular evita la citoadherència per part del paràsit i la formació de rosetes. L'artemisinina i els seus derivats produeixen un efecte antimalàric molt ràpid. La inhibició del creixement s'aprecia ja a les quatre o cinc hores, una mica més tard que amb la cloroquina (Florez, 2003; Hien i White, 1993).

Propietats farmacocinètiques. Alguns estudis indiquen que aquests compostos tenen bona absorció i una eliminació ràpida, amb una vida mitjana de minuts per a l'artesunat i d'hores per a l'artemeter. A excepció de l'artemisinina, els altres compostos són hidrolitzats ràpidament al metabòlit actiu *dihidroartemisinina*, que té un temps mitjà d'eliminació de quaranta-cinc minuts (Segovia Hernández *et al.*, 1999).

Mecanismes de resistència. L'existència de resistències creuades entre paràsits resistents als derivats de l'artemisinina i a altres antipalúdics com la cloroquina, la quinina i la mefloquina, amb diferents mecanismes d'acció, suggereix que la resistència pot estar mitjançada per canvis a la membrana del paràsit que impedeixen l'entrada dels fàrmacs a les seves diferents dianes (Barradell i Fitton, 1995).

Atovaquona. L'atovaquona es crea com un derivat amb potent activitat enfront de les diferents espècies de *Plasmodium* i d'altres protozous patògens oportunistes, però els

estudis clínics posteriors demostraren altes taxes de recaigudes en els malalts amb malària no complicada tractats amb monoteràpia amb atovaquona. L'associació del proguanil a l'atovaquona va resoldre el problema de les recaigudes, amb altes taxes de curació i toxicitat mínima. Actualment existeix una combinació fixa d'ambdós fàrmacs comercialitzada sota el nom de *Malarone*.

Mecanisme d'acció. L'activitat antiprotozoària de l'atovaquona es deu a la seva capacitat per a inhibir selectivament el transport d'electrons del mitocondri, amb la qual cosa s'inhibeix la síntesi de les pirimidines. El lloc exacte on du a terme aquesta inhibició sembla ser el complex del citocrom bc1 dels mitocondris dels paràsits susceptibles. El sinergisme entre el proguanil i l'atovaquona es deu a la capacitat del proguanil d'augmentar l'activitat col·lapsant del potencial de membrana de l'atovaquona (Vaidya, 1998).

Propietats farmacocinètiques. Atès el seu caràcter molt lipòfil, la seva absorció és variable. Després d'una dosi única de fàrmac per via oral, l'absorció és lenta i erràtica, però quan s'administra amb un aliment gras la seva absorció augmenta dos o tres cops. El fàrmac s'uneix a les proteïnes del plasma en més del 99 % i és capaç de travessar la barrera hematoencefàlica i assolir concentracions en líquid cefaloraquidi menors de l'1 %. La circulació enterohepàtica és molt important, i s'excreta en les femtes un 94 % de la dosi administrada en forma d'atovaquona sense alterar. No s'han identificat metabòlits (Tracy i Webster, 2003a).

No es coneixen els paràmetres farmacocinètics de l'atovaquona en subjectes amb insuficiència renal o hepàtica.

Indicacions terapèutiques. Tractament de la malària associat al proguanil. L'atovaquona està també indicada per al tractament de la pneumònia lleu o moderada per *Pneumocystis carinii* en malalts que no toleren el trimetoprim-sulfametoxazole, i té certa eficàcia en infeccions cerebrals i oculars per *Toxoplasma gondii*.

Inhibidors de la dihidrofolat-reductasa i sulfamides. Aquests compostos han estat utilitzats sols o majoritàriament associats a sulfamides de llarga durada, per al tractament i profilaxi del paludisme. La sinergia entre aquests compostos i altres antifolats es deu al fet que ambdós actuen en fases successives de la via de l'àcid fòlic. Per als *Plasmodium* els derivats reduïts de l'àcid fòlic són factors essencials perquè sintetitzen la pirimidina *de novo*.

Pirimetamina. És un esquizonticida lent que actua en la fase eritrocítica del cicle de *Plasmodium*. S'utilitza a bastament associat a sulfamides.

Propietats farmacocinètiques. Presenta absorció lenta però completa per via oral, i assoleix valors màxims en 4-6 hores.

Indicacions terapèutiques. Tractament del paludisme en àrees resistents a cloroquina.

Associada a la sulfadoxina, s'usa com a profilaxi antipalúdica durant l'embaràs en àrees d'alta prevalença de malària.

Associada a la sulfadiazina, és el fàrmac utilitzat en el tractament de la toxoplasmosi.

Pirimetamina + sulfadoxina (SP). Associació utilitzada en dosi única com a tractament en zones amb resistència a la cloroquina o com a teràpia complementària d'altres tractaments antipalúdics. Actualment és recalable el seu ús com a profilaxi antipalúdica intermitent (TI) en embarassades d'àrees d'alta prevalença de malària.

Proguanil. El proguanil va ser el primer fàrmac antipalúdic desenvolupat, que actuava interaccionant amb la dihidrofolat-reductasa de *Plasmodium*. Els seus mecanismes d'acció i resistència són similars als de la pirimetamina.

Propietats farmacocinètiques. Presenta absorció lenta després de l'administració oral i la seva vida mitjana és d'unes vint hores. Es metabolitza per oxidació i s'obté un metabòlit actiu, que és la triazina, i un altre d'inactiu (4-clorfenilbiguanida). Principalment s'excreta per l'orina.

Antibiòtics amb activitat antimalàrica

Diversos antibiòtics presenten activitat antimalàrica gràcies al fet que exerceixen diferents accions a l'apicoplast del paràsit, com la inhibició de l'RNA semblant al procariòtic (per part de la rifampicina) o la inhibició de la síntesi proteica dins de l'apicoplast (en el cas de les tetraciclines, macròlids i lincosamides) (Wiesner *et al.*, 2003). Entre aquests cal destacar: doxiciclina, clindamicina, rifampicina i azitromicina.

Amebicides

A la taula 5 es recull la classificació dels amebicides.

Metronidazole. És un derivat de la sèrie de 5-nitroimidazoles, on són inclosos compostos d'estructura i activitat similar al metronidazole, com el secnidazole, l'ornidazole i el tinidazole.

Mecanisme d'acció. El metronidazole penetra a les cèl·lules per difusió passiva, i un cop a dins actua com a acceptor d'electrons, i pateix una activació reductora fins a la seva forma hidroxilamina corresponent. Els microorganismes anaerobis contenen components de transport d'electrons, com ferredoxines, proteïnes Fe-S petites que posseeixen un potencial d'oxidoreducció suficientment negatiu per a donar electrons al metronidazole. La transferència de l'electró únic forma un radical nitrats molt reactiu que mata els microorganismes susceptibles per mecanismes mitjançats pel radical i que s'adrecen al DNA i a altres molècules vitals (Tracy i Webster, 2003b).

Mecanismes de resistència. La resistència del metronidazole en *Trichomonas vaginalis* sembla que es deu a una disminució o absència d'activitat de la ferredoxina. No s'ha documentat l'aparició de resistències al metronidazole en *Entamoeba histolytica* (Segovia Hernández *et al.*, 1999).

Propietats farmacocinètiques. L'absorció del

TAULA 5. Fàrmacs amebicides

Luminals	Tissulars	Luminals i tissulars
Parmomicina	Cloroquina	Metronidazole
Iodoquinolol	Emetina	Tinidazole
Diloxànid	Deshidroemetina	Ornidazole
		Secnidazole

Luminals (també anomenats *de contacte*): Fàrmacs que exerceixen la seva acció sobre les amebes que es troben a la llum intestinal.

Tissulars: Fàrmacs que actuen sobre les amebes que parasiten la paret intestinal o d'altres òrgans.

metronidazole oral és molt bona, amb una biodisponibilitat de més del 90%. El metronidazole es distribueix a bastament per tot l'organisme, i és metabolitzat al fetge per hidroxilació, oxidació i conjugació amb l'àcid glucurònic. El metabòlit més important, el 2-hidroximetil-metronidazole, posseeix certa activitat bactericida i antiprotozoària. La major part del metronidazole s'elimina en l'orina (60-80%).

Indicacions terapèutiques. El metronidazole és un nitroimidazole amb propietats antiprotozoàries i antibacterianes enfront de tots els cocs anaerobis i bacils gramnegatius anaerobis.

Entre els protozous sensibles s'inclouen *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* i *Balantidium coli*.

Paramomicina. La paramomicina és un antibiòtic aminoglucòsid que presenta activitat enfront de protozous com *Entamoeba histolytica* (com a amebicida intraluminal) i *Giardia*. Com la majoria dels aminoglucòsids, la seva absorció digestiva és molt pobra (Aparicio *et al.*, 2003).

Els leishmanicides

Antimoni de meglumina (glucantime). És un compost antimonial pentavalent que presenta poca absorció digestiva, per la qual cosa s'administra per via parenteral.

Mecanisme d'acció. Inhibeix la glucòlisi i l'o-

xidació d'àcids grassos, amb una disminució neta en la generació d'ATP i GTP.

Mecanismes de resistència. La resposta al fàrmac varia segons l'espècie de *Leishmania*, l'estat immunitari del malalt i el temps d'evolució de la malaltia. El mecanisme de resistència consisteix en una disminució de l'acumulació intracel·lular del fàrmac per un augment de l'expulsió del mateix (Segovia Hernández *et al.*, 1999).

Indicacions terapèutiques. Leishmaniosi visceral, cutània i mucocutània.

Pentamidina. És una diamidina aromàtica introduïda el 1937 que presenta activitat enfront de *Leishmania*, l'estadi inicial de la infecció per *Trypanosoma brucei gambiense*, la babesiosi i la pneumocistosi (Aparicio *et al.*, 2003). El mecanisme de resistència es deu a canvis en el transport transmembranós d'aquest compost (Bray *et al.*, 2003).

Amfotericina B. L'amfotericina B, un antifúngic obtingut per fermentació de *Streptomyces nodosus*, també presenta propietats antiprotozoàries enfront de diferents espècies de *Leishmania*. El mecanisme d'acció antileishmanicida no és conegut exactament, malgrat que es creu que podria ser similar a la seva acció antifúngica, amb la unió a l'ergosterol de la membrana del paràsit i amb l'alteració de la seva estructura (Segovia Hernández *et al.*, 1999).

Propietats farmacocinètiques. Aquesta molècula s'absorbeix escassament després de l'administració oral, per la qual cosa la via d'elecció és la intravenosa. S'uneix a lipoproteïnes plasmàtiques en aproximadament un 95%. L'amfotericina es metabolitza parcialment al fetge, i és eliminada per bilis i orina. La semivida d'eliminació en l'adult amb funció renal normal és de vint-i-quatre hores, però després d'un tractament crònic la semivida d'eliminació pot allargar-se fins als quinze dies (Hartsel i Bolard, 1996).

Indicacions terapèutiques. Alternativa al tractament de la leishmaniosi visceral (Mishra *et al.*, 1994), cutània i mucocutània en malalts

sense resposta després del tractament amb antimonials o quan existeix mala tolerància als mateixos (*Leishmania braziliensis*, *Leishmania donovani*, *Leishmania mexicana* i *Naegleria fowleri*). Candidiasi invasiva greu i micosis sistèmiques greus.

Els tripanomicides

Fàrmacs utilitzats en el tractament de la tripanosomiasi americana o malaltia de Chagas:

Benznidazole. És un derivat nitroimidazòlic que interfereix en la síntesi proteica i de l'RNA de *Trypanosoma cruzi*. S'administra per via oral.

Nifurtimox. El nifurtimox és un compost nitrofurà que s'absorbeix bé al tub digestiu, es difon ràpidament als teixits i té una vida mitjana de tres hores. La seva acció tripanocida sembla dependre de la capacitat de formar anions superòxid, peròxid d'hidrogen i radicals lliures. L'acció dels radicals lliures sobre les macromolècules produeix dany cel·lular amb peroxidació de lípids i lesió de la membrana, desactivació d'enzims, lesió del DNA i mutagènesi (Segovia Hernández *et al.*, 1999).

Fàrmacs utilitzats en el tractament de la tripanosomiasi africana o malaltia de la son:

Existeixen dos tipus de tripanosomiasis africanes, la d'Àfrica de l'est, causada per *Trypanosoma brucei rhodesiense* i la d'Àfrica de l'oest, produïda per *Trypanosoma brucei gambiense*. El tractament estàndard d'ambdues entitats no ha canviat durant decennis, i consisteix en règims parenterals molt prolongats amb fàrmacs relativament tòxics, com suramina, melarsoprol i pentamidina. L'eflornitina, el fàrmac més nou del grup, va néixer com un fàrmac contra el càncer però ha demostrat eficàcia enfront de la infecció en humans per *T. brucei gambiense*, malgrat que no és efectiva en monoteràpia enfront de la malaltia d'Àfrica de l'oest.

Estadis inicials: suramina i pentamidina.

Estadis tardans: nifurtimox i melarsoprol.

És un derivat arsènic també conegut com a *Mel B*, introduït a l'Àfrica el 1949.

Mecanisme d'acció. Malgrat que no es coneix completament, la inhibició d'enzims glucolítics que produeix un bloqueig en la glucòlisi i posteriorment la lisi del paràsit és un dels mecanismes d'acció més acceptats.

Mecanismes de resistència. L'increment de resistències a aquesta droga en el terreny sembla ser resultat d'una alteració en la captació del compost per mitjà de la tripanosomal-P2-purina, que introdueix el compost dins del paràsit (Fairlamb, 2003).

Indicacions terapèutiques. Actiu enfront dels estadijans tardans de les infeccions per *T. brucei gambiense* i *T. brucei rhodesiense*.

Eflornitina. **Mecanisme d'acció.** És un inhibidor catalític irreversible de la descarboxilasa d'ornitina, tant de mamífers com de tripanosomes, enzim que catalitza la primera fase cineticolimitant de la biosíntesi de poliamines necessàries per a la divisió cel·lular (McCann i Pegg, 1992). L'acció tripanostàtica selectiva de l'eflornitina sobre *T. brucei gambiense* s'explica perquè tant l'home com *T. brucei rhodesiense* reemplacen amb molta més rapidesa l'enzim inhibidor que *T. brucei gambiense* i, a més, *T. brucei rhodesiense* té xifres més altes d'activitat de descarboxilasa d'ornitina que *T. brucei gambiense* (Wang, 1997).

Els tripanosomes tractats amb eflornitina es transformen en paràsits que no es repliquen i en aquesta fase estacionària s'eliminen ràpidament del torrent sanguini.

Propietats farmacocinètiques. S'administra per via oral o intravenosa. La seva biodisponibilitat després d'ingerida és d'aproximadament un 54%. S'assoleixen concentracions plasmàtiques màximes després de quatre hores de l'administració oral. La seva vida mitjana és de dos-cents minuts. No es lliga a proteïnes i es distribueix àmpliament. Presenta bona penetració al líquid cefaloraquídi. Més del 80% s'elimina pels ronyons (Tracy i Webster, 2003b).

Indicacions terapèutiques. Tractament de la

tripanosomiasi africana de l'oest tant en la fase hemolimfàtica com en la meningoencefàlica. L'eflornitina és eficaç en les fases tardanes de l'afectació del sistema nerviós central (SNC), en els malalts infectats amb soques resistents al melarsoprol i en les recaigudes després del tractament amb els tripanosomicides arsènics (Pépin i Milford, 1994).

Quimioteràpia dels ectoparàsits

Els artròpodes que parasiten l'ésser humà són l'àcar *Sarcoptes scabiei*, productor de la ronxa, i uns insectes no alats anomenats *Pediculus* (polls), causants de les pediculosis. En l'home les pediculosis són produïdes per tres tipus de polls: *Phthirus pubis* (cabres), *Pediculus humanus* (varietat *corporis* o *vestimentis*) i *Pediculus humanus* (varietat *capitis*).

Els fàrmacs utilitzats per al tractament d'aquests artròpodes són d'ús extern, en forma de xampús, aerosols, locions o cremes.

Piretrines. Són productes naturals obtinguts de les flors de la planta *Chrysanthemum cinerariae folium*. L'activitat insecticida de la flor del *Piretrum* es deu a dos grups d'èsters. El *Piretrum* és tòxic per a molts insectes, i actua ràpidament per contacte, però la seva acció és relativament curta sense l'addició d'inhibidors enzimàtics que minvin la degradació de les piretrines i la potència. Les permetrines més utilitzades contra la pediculosi són: permetrina, fenotrina o sumitrina, bioaletrina i tetrametrina (Flores, 2003).

Lindà. És l'hexaclorociclohexà o isòmer γ de l'hexaclorur de benzè. Presenta gran liposolubilitat i exerceix la seva acció penetrant als paràsits i amb la paràlisi del seu sistema nerviós. Útil en el tractament de la sarna i pediculosi (Flores, 2003).

Ivermectina. Suava descrit a l'apartat on pertoca.

Mesulfè. És el 2,7-dimetiltiantrè, que posseeix propietats parasiticides i antiprurítics.

ques. Emprat en les pediculosis i en la sarna (Florez, 2003).

Carbaril. És l'1-naftilmetilcarbammat, amb capacitat d'inhibir la colinesterasa. Útil com a insecticida i en el tractament de la pediculosi (Florez, 2003).

Crotamitó. És la N-etil-N-O-tolilcrotonamida, que posseeix potent activitat acaricida, especialment en el tractament de la sarna (Florez, 2003).

BIBLIOGRAFIA

- ALBONICO, M.; WRIGHT, V.; BICKLE, Q. (2004). «Molecular analysis of the β -tubulin gene of human hookworms as a basis for possible benzimidazole resistance on Pemba Island». *Molecular & Biochemical Parasitology*, vol. 134, pàg. 281-284.
- APARICIO, P.; RODRÍGUEZ, E.; GÁRATE, T.; MOLINA, R.; SOTO, A.; ALVAR, J. (2003). «Terapéutica antiparasitaria». *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 21, pàg. 579-592.
- APT, W.; AGUILERA, X.; VEGA, F.; MIRANDA, C.; ZULANTAY, I.; PÉREZ, C.; GABOR, M.; APT, P. (1995). «Treatment of human chronic fascioliasis with triclabendazole: Drug efficacy and serologic response». *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 52, pàg. 532-535.
- BARRADELL, L. B.; FITTON, A. (1995). «Artesunate. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of malaria». *Drugs*, vol. 50, pàg. 714-741.
- BENNETT, J. L.; DAY, T.; FENG-TAO, L.; ISMAIL, M.; FARGHALY, A. (1997). «The development of resistance to antihelmintics: a perspective with an emphasis on the antischistosomal drug praziquantel». *Exp. Parasitol.*, vol. 87, pàg. 260-267.
- BENNETT, A.; GUYATT, H. (2000). «Reducing intestinal nematode infection: efficacy of albendazole and mebendazole». *Parasitol. Today*, vol. 16, pàg. 271-274.
- BRAY P. G.; BARRET, M. P.; WARD, S. A.; KONING, H. P. DE (2003). «Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: past, present and future». *Trends in Parasitology*, vol. 5, pàg. 232-236.
- BROWN, H. D.; MATZUK, A. R.; ILVES, I. R.; PETERSON, L. H.; HARRIS, S. A.; SARETT, L. H.; EGERTON, J. R.; YAKSTIS, J. J.; CAMPBELL, W. C.; CUCKLER, A. C. (1961). «Antiparasitic drugs. IV: 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole, a new antihelmintic». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 83, pàg. 1764-1765.
- BRUMGMANS, J. P.; THIENPONT, D. C.; WIJNGAARDEN, I. VAN; VANPARIJS, O. F.; SCHUERMANS, V. L.; LAUWERS, H. L. (1971). «Mebendazole in enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1,278 subjects». *JAMA*, vol. 217, pàg. 313-316.
- BRYSON, H. M.; GOA, K. L. (1992). «Halofantrine: A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential». *Drugs*, vol. 43, pàg. 236-259.
- BURG, R. W.; MILLER, B. M.; BAKER, E. E.; BIRNBAUM, J.; CURRIE, S. A.; HARTMAN, R.; KONG, Y. L.; MONAGHAN, R. L.; OSLO, G.; PUTTER, I.; TUNAC, J. B.; WALLICK, H.; STAPLEY, E. O.; OIWA, R.; OMURA, S. (1979). «Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation». *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 15, pàg. 361-367.
- CHAN, M. S. (1997). «The global burden of intestinal nematode infections-Fifty years on». *Parasitol. Today*, vol. 11, pàg. 438-443.
- CIOLI, D. (2000). «Praziquantel: is there real resistance and are there alternatives?» *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 13, pàg. 659-663.
- CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L. (2003). «Praziquantel». *Parasitol. Res.*, vol. 90, pàg. S3-S9.
- DAY, T. A.; BENNETT, J. L.; PAX, R. A. (1992). «Praziquantel: the enigmatic antiparasitic». *Parasitol. Today*, vol. 8, pàg. 342-344.
- FAIRLAMB, A. H. (2003). «Chemotherapy of human African trypanosomiasis: current and future prospects». *Trends in Parasitology*, vol. 19, pàg. 488-493.
- FLOREZ, J. (2003). *Fàrmacos antiparasitarios I. Protozoos. Farmacología humana*. 4a ed. Barcelona: Masson.
- GÖNNERT, R.; ANDREWS, P. (1977). «Praziquantel, a new broad-spectrum antischistosomal agent». *Z. Parasitenkd.*, vol. 52, pàg. 129-150.
- GRYSEELS, B.; MBAYE, A.; VLAS, S. J. DE; STELMA, F. F.; GUISSÉ, F.; LIESHOUT, L. VAN; FAYE, D.; DIOP, M.; LY, A.; LTCHUEM-TCHENTE, L. A.; ENGELS, D.; POLMAN, K. (2001). «Are poor responses to praziquantel for treatment of *Schistosoma mansoni* infections in Senegal de to resistance? An overview of the evidence». *Trop. Med. Int. Health*, vol. 6, pàg. 864-873.
- GRYSEELS, B.; STELMA, F. F.; TALLA, I.; DAM, G. J. VAN; POLMAN, K.; SOW, S.; DIAW, M.; STURROCK, R. F.; DOEHRING-SCHWERDTFEGER, E.; KARDOFF, R.; DECAM, C.; NIANG, M.; DEELDER, A. M. (1994). «Epidemiology, immunology and chemotherapy of *Schistosoma mansoni* infections in a recently exposed community in Senegal». *Trop. Geogr. Med.*, vol. 46, pàg. 209-219.
- HARTSEL, S.; BOLARD, J. (1996). «Amphotericin B: new life for an old drug». *Trends. Pharmacol. Sci. Dec.*, vol. 12, pàg. 445-449.
- HIEB, T. T.; WHITE, N. J. (1993). «Qinghaosu». *Lancet*, vol. 341, pàg. 603-607.
- ISMAIL, M.; BOTROS, S.; METWALLY, A.; WILLIAM, S.; FARGHALY, A.; TAO, L. F.; DAY, T. A.; BENNETT, J. L. (1999). «Resistance to praziquantel: direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers». *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 60, pàg. 932-935.
- JUNG H.; HURTADO, M.; SANCHEZ, M.; MEDINA, M. T.; SOTELO, J., (1992). «Clinical pharmacokinetics of alben-

- dazole in patients with brain cysticercosis». *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 32, pàg. 28-31.
- KATZ, N.; ROCHA, R.; CHAVES, A. (1979). «Preliminary trials with praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*». *Bull. World Health Organ.*, vol. 57, pàg. 781-785.
- KANYOK, T. (2004). «Artesunate combinations are coming: partnership develops CDA». *TDR news*, vol. 72, pàg. 2.
- KLAYMAN, D. L. (1985). «Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China». *Science*, vol. 228, pàg. 1049-1055.
- KLOTZ, U.; OGBUOKIRI, J. E.; OKONKWO, P. O. (1990). «Ivermectin binds avidly to plasma proteins». *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 39, pàg. 607-608.
- KWA, M. S. G.; VEENSTRA, J. G.; DIJK, M. VAN; ROOS, M. H. (1993). «Molecular characterization of tubulin genes present in benzimidazoles resistant populations of *Haemonchus contortus*». *Mol. Biochem. Parasitol.*, vol. 60, pàg. 133-144.
- KWA, M. S. G.; JETTY, G. V.; ROOS, M. H. (1994). «Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in β -tubulin isotype 1». *Mol. Biochem. Parasitol.*, vol. 63, pàg. 299-303.
- LACEY, E. (1988). «The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles». *Int. J. Parasitol.*, vol. 18, pàg. 885-936.
- (1990). «Mode of action of benzimidazoles». *Parasitol. Today*, vol. 6, pàg. 112-115.
- LACEY, E.; GILL, J. H. (1994). «Biochemistry of benzimidazole resistance in helminths». *Acta Trop.*, vol. 56, pàg. 245-262.
- LEOPOLD, G.; UNGETHUM, W.; GROLL, E.; DIEKMANN, H. W.; NOWAK, H.; WEGNER, D. H. (1978). «Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. An example of a complex study covering both tolerance and pharmacokinetics». *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 14, pàg. 281-291.
- LIPKOWITZ, K. B.; MCCracken, R. O. (1991). «A molecular modelling approach to in vivo efficacy of triclabendazole». *J. Parasitol.*, vol. 77, pàg. 998-1005.
- MARRINER, S. E.; MORRIS, D. L.; DICKSON, B.; BOGAN, J. A. (1986). «Pharmacokinetics of albendazole in man». *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 30, pàg. 705-708.
- MARTÍNEZ SÁNCHEZ, A. M. (1999). «Antihelmínticos». A: GARCÍA SÁNCHEZ, E.; LOPEZ, R.; PRIETO, J. [ed.] *Antimicrobianos en medicina*. Madrid: Sociedad Española de Quimioterapia, pàg. 491-500.
- MCCANN, P. P.; PEGG, A. E. (1992). «Ornithine decarboxylase as an enzyme target for therapy». *Pharmacol. Ther.*, vol. 54, pàg. 195-215.
- MISHRA, M.; BISWAS, U. K.; JHA, D. N.; KHAN, A. B. (1994). «Amphotericin versus stibogluconate in first-line treatment of Indian *Kala-azar*». *Lancet*, vol. 72, pàg. 931-936.
- MURRAY, H. W.; PÉPIN, J.; NUTMAN, T. B.; HOFFMAN, S. L.; MAHMOUD, A. A. F. (2004). «Recent advances. Tropical medicine». *BMJ*, vol. 320, pàg. 490-494.
- OTTESEN, E. A.; CAMPBELL, W. C. (1994). «Ivermectin in human medicine». *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 34, pàg. 1995-2003.
- PÉPIN, J.; MILFORD, F. (1994). «The treatment of human African trypanosomiasis». *Adv. Parasitol.*, vol. 33, pàg. 1-47.
- SEGOVIA HERNÁNDEZ, M.; YAGÜE GUIRAO, G.; CÁMARA SIMÓN, M.; MARTÍNEZ TOLDOS, M. C. (1999). «Antiprotozoarios». *Antimicrobianos en medicina*, cap. 27, pàg. 477-489.
- SLATER, A. F. G.; CEREMI, A. (1992). «Inhibition by chloroquine of novel polimerase enzyme activity in malaria trophozoites». *Nature*, vol. 355, pàg. 167-169.
- TRACY, J. W., WEBSTER, L. T. (2003a). «Fármacos usados en la quimioterapia de infecciones causadas por protozoos: paludismo». A: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. [ed.] *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 2a ed. Mèxic: Mc Graw Hill, vol. 2, pàg. 1085-1112.
- (2003b). «Fármacos usados en la quimioterapia de infecciones causadas por protozoarios (continuación). Amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, leishmaniasis y otras infecciones por protozoarios». A: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. [ed.] *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10a ed. Mèxic: Mc Graw Hill, vol. 2, pàg. 1113-1136.
- (2003c). «Fármacos utilizados en la quimioterapia de las helmintiasis». A: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. [ed.] *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10a ed. Mèxic: Mc Graw Hill, vol. 2, pàg. 1137-1155.
- VAIDYA, A. B. (1998). «Mitochondrial physiology as a target for atovaquone and other antimalarials». A: SHERMAN, I. W. [ed.] *Malaria: Parasite biology, pathogenesis, and protection*. Washington DC: ASM Press, pàg. 355-368.
- WANG, C. C. (1997). «Validating targets for antiparasitic chemotherapy». *Parasitology*, vol. 114, pàg. S31-S44.
- WESSELY, K.; REISCHIG, H. L.; HEINERMAN, M.; STEMPKA, R. (1988). «Human fascioliasis treated with triclabendazole (FasinexR) for the first time». *Trans. R. Soc. Med. Hyg.*, vol. 82, pàg. 743-745.
- WIESNER, J.; ORTMANN, R.; JOMAA, H.; SCHLITZER, M. (2003). «New antimalarial drugs». *Angew. Chem. Int.*, vol. 42, pàg. 5274-5293.
- WONGSRICHANALAI, C. H.; PICKARD, A. L.; WERNSDORFER, W. H.; MESHINICK, S. R. (2002). «Epidemiology of drug-resistant malaria». *Lancet Inf. Dis.*, vol. 2, pàg. 209-218.