

Fármacos antiprotozoarios Tratamiento de las Amebiasis, Giardiasis y trichomoniasis

Mabel Valsecia- Farmacología- Medicina- UNNE

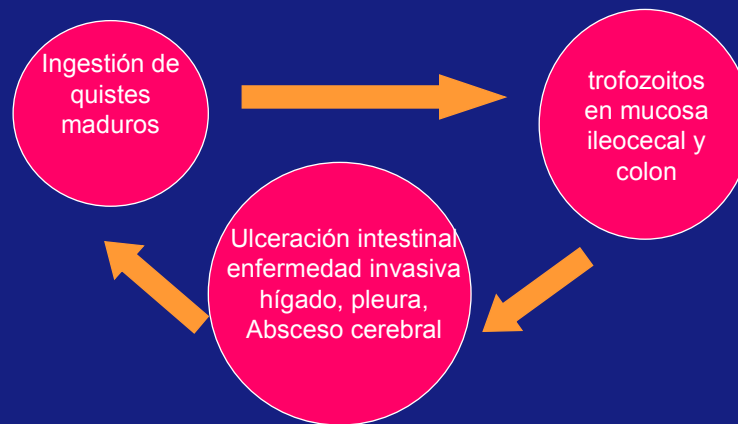
Quimioterapia de las amebiasis

- Amebiasis= entamoeba hystolítica
- 10% población mundial infectada
- 90% asintomática
- 10% ≠ síntomas: desde diarrea leve-moderada h/ infección intestinal severa (disentería) o abscesos hepáticos o en otros órganos
- 3^a causa muerte por e.parasitarias (1° esquistosomiasis, 2° paludismo)
- Predomina en países en desarrollo: S-América > en áreas tropicales
- Transmisión: a través del agua, de los alimentos(*) o manos contaminadas con las heces
- **Entamoeba dispar**: cepa no patógena (generalmente en homosexuales) autolimitada en inmunocompetentes y → diarrea devastadora en SIDA

Quimioterapia de las amebiasis

- Incubación: variable ≈ 2-4 semanas
- Calambres abdominales, malestar general, deposiciones frecuentes, tenesmus
- Heces mucosas y teñidas de sangre
- Diarrea puede durar semanas o alternar con períodos de constipación
- Puede presentarse como **disentería aguda**: diarrea sanguinolenta profusa, fiebre y deshidratación.
- Examen físico: tensión en parte inferior del abdomen
- Complicaciones: hemorragia, rigidez o perforación intestinal
- Amebiasis hepática y abscesos pueden ocurrir en días, meses o años.
- Síntomas: fiebre, dolor abdominal derecho, dolor de pecho, distres respiratorio y hepatomegalia
- Abscesos hepáticos: 1% de pacientes

TRANSMISION



Portador asintomático puede excretar h/15 millones de quistes/ día. En áreas endémicas lavar bien frutas y verduras, agua embotellada

La invasión tisular se facilita por enzimas proteolíticas, citotoxinas y fagocitosis.
No se desarrolla inmunidad a la colonización intestinal asintomática.
No hay evidencia de desarrollo de inmunidad mediada por células en amebiasis invasiva

Amebicidas Luminales

Diloxanida

Iodoquinol

Paromomicina

tóxicos →

Amebicidas Tisulares

Nitroimidazoles

Metronidazol Tinidazol

Secnidazol Ornidazol

Derivados emetínicos

Dehidroemetina

4- Aminoquinolinas

Cloroquina

AMEBIASIS: Normas para el tratamiento

Decidir el tratamiento depende de la presentación clínica

- **Infección Intestinal asintomática:** en áreas endémicas en general no son tratadas, en áreas NO endémicas administrar amebicida luminal (diloxanida), puede eliminar el estado portador en 80-90%
- **Colitis Amebiana:** Se utiliza metronidazol+ amebicida luminal (diloxanida) (lo mismo en disentería amebiana)
- **Absceso hepático:** Metronidazol 10 días cura el 95%, En los fracasos terapéuticos realizar aspiración de los abscesos agregar cloroquina

AMEBIASIS: Normas para el tratamiento

- Ninguno de los amebicidas ejerce efecto sobre los quistes, se erradican al eliminar los trofozoítos
- El criterio de curación no es clínico sino de laboratorio
- Es necesario un amebicida luminal para erradicar la infección intestinal, aunque no se detecten parásitos en las heces.
- **Amebomas y otras extrahepáticas:** metronidazol + amebicida luminal (diloxanida), emetina es más tóxica

Tratamiento amebiasis

- Depende del sitio involucrado y la severidad de la enfermedad

Forma Clínica	Terapia de elección	Alternativa
ASINTOMÁTICA	Diloxanida Furoato: 500 mg/3 veces día/10 días	Iodoquinol: 650 mg/ 3vdía - 20 días. Paromomicina: 8-10 mg/kg/3 veces día/7días
LEVE / MODERADA	Metronidazol: 750 mg/3 veces día/10 días. Luego	Tinidazol 2 g/día/5 días
GRAVE INTESTINAL	Iodoquinol (dosis idem alternativa)	Luego Yodoquinol (idem dosis alternativa)
ABSCESO HEPÁTICO		

Metronidazol, tabletas e inyectable proteger de la luz

DILOXANIDA

Mecanismo de acción: no se conoce

- Amebiasis Intraluminal
- Amebiasis residual en la luz intestinal después del tratamiento de la amebiasis invasiva.
- Tratamiento de portadores sanos de E. histolytica

Dosis: Adultos: 1.500 mg/día, vía oral en 3 tomas, 10 días

Niños: 60 mg/kg/día, via oral en 3 tomas, 10 días.

Efectos Adversos: Trastornos G-I leves, flatulencia, náuseas, vómitos, urticaria, prurito.

Contraindicaciones: Embarazo reciente: Aplazar el tratamiento

DILOXANIDA

INDICACIONES	DOSIS/VÍA ADMINISTRACIÓN	USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA	EFECTOS ADVERSOS
amebicida intraluminal (E. Histolytica) - Portadores asintomáticos. - Amebas intestinales residuales luego de tratamiento de amebiasis invasiva	Adultos: 500 mg/3 veces al día, 10 días. Niños: 20 mg/Kg/día, en 3 tomas, 10 días.	Aplazar el tratamiento h/ después 1º trimestre (aunque no existen evidencias definitivas)	Molestias gastrointestinales, flatulencia, prurito, urticaria

NITROIMIDAZOLES: metronidazol

Profármacos que se activan en el interior de las células sensibles reduciendo su grupo nitro por la enzima ferredoxina del parásito, formando un compuesto reactivo que interfiere en el transporte de electrones y rompe el DNA.

Efecto antibacteriano y antiprotozoario

Algunos protozoos anaerobios carecen de mitocondrias para producir ATP y poseen transportadores de electrones como

la ferredoxina oxidoreductasa para convertir el piruvato en AcetilCoA.

NITROIMIDAZOLES: metronidazol

● ESPECTRO

Bacteroides fragilis
Fusobacterium
Clostridium perfringens
Clostridium difficile



● USOS CLINICOS

Infecciones por anaerobios
Colitis pseudomembranosa
Vaginitis inespecífica
Erradicación de H. pylori

Entamoeba histolitica
Giardia Lamblia
Tricomona Vaginalis

Amebiasis invasiva
Giardiasis
Tricomoniasis

NITROIMIDAZOLES

	DISENTERÍA AMEBIANA	AMEBIASIS INVASIVA	GIARDIASIS	TRICHOMONIASIS
METRONIDAZOL (Flagyl)	30 mg/kg/día por 10 días	30 mg/kg/día por 10 días	2 g/día, por 3 días Niños: 15 mg/kg/d en 3 tomas, 5-10 días	2 g , dosis única
TINIDAZOL (Fasigyn)	2 g/día, por 3 días	2 g/día por 5 días	2 g , dosis única	2 g/día por 5 días
ORNIDAZOL (Ornidazol gemepe)	2 g/día por 10 días	2g , dosis única	-----	-----
SECNIDAZOL (Flagentyl, Ginerium)	2 g, dosis única	1,5 g/día por 5 días	-----	-----

FARMACOCINETICA DE LOS NITROIMIDAZOLES

Fármaco	Vida media	Distribución	Metabolismo	Excreción
Metronidazol	8	Hueso, secreciones vaginales, LCR, leche, placenta, hígado	Hígado	Riñón
Secnidazol	24			
Tinidazol	12	Circulación enterohepática		Heces riñón
Ornidazol	12	Hígado		

METRONIDAZOL

EFFECTOS ADVERSOS

- Frecuentes: náuseas, boca seca, sabor metálico
- Menos frec: vómitos, diarrea, insomnio, debilidad, mareos, estomatitis, disuria, orina oscura, vértigo, ataxia, leucopenia. (e.v. puede dar convulsiones o neuropatía periférica)
- Intolerancia al alcohol por inhibición de la aldehído deshidrogenasa (antabus)
- Potencial carcinógeno en estudios preclínicos
- Evtar 1º trimestre embarazo, lactancia suspender h/24 hs después
- Potencia el efecto de la warfarina

DIHIDROEMETINA: E. histolítica

Reemplazada por metronidazol por su toxicidad

Bloquea la síntesis de proteínas en el ribosoma del protozoo . Efecto citotóxico directo lesionando el núcleo y el citoplasma

Administración IM, SC Se acumula en el hígado

Efectos adversos: Bloqueo neuromuscular, fatiga , debilidad, hipotensión, arritmias, taquicardia

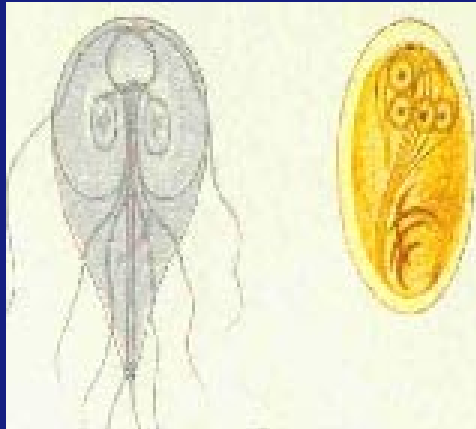
Contraindicado: enfermedad cardíaca, renal o neuromuscular

Debilidad y dolor muscular`preceden a efectos tóxicos→ bajar las dosis

DIHIDROEMETINA

INDICACIONES	DOSIS/VÍA	EMBARAZO Y LACTANCIA	EFFECTOS ADVERSOS
Disentería amebiana	Adultos y niños: 1 mg/Kg/día, (máximo 60 mg), durante 4-6 días, vía i.m	Toxicidad fetal.	Reacciones locales dolorosas.
Alternativa	En disentería amebiana: tratamiento	Ante la gravedad de la disentería amebiana de la madre, puede ser necesario evaluar el riesgo para salvar la vida	Posibilidad de erupciones eccematosas.
Metronidazol,	suplementario con tetraciclina		Efectos neuromusculares, debilidad en miembros y cuello.
Vía parenteral	En Absceso hepático: con cloroquina		Disnea por debilidad msuculos respiratorios.
Absceso Amebiano	En todos los casos: Diloxanida oral para eliminar amebas intraluminales residuales		Efectos cardiotóxicos: Hipotension, taquicardia, arritmias

Giardiasis



Giardia Lamblia o intestinalis, protozoo anaerobio flagelado

Infección: ingestión de quistes que se abren en intestino delgado y liberan trofozoitos (parásitos aplanados en forma de pera con 2 núcleos y 4 pares de flagelos.

se fija a la mucosa del duodeno y el yeyuno por medio de ventosas ocasionando atrofia vellosa, diarrea y dolor abdominal; también da estado de portador asintomático

Giardiasis

- 5 veces + frecuente en preescolares (< 5 años)
- **Manifestaciones clínicas** variables: desde portador asintomático h/diarreas fulminantes

Síntomas: 1-3 semanas, giardiasis aguda 5-6 días

Diarrea, dolor abdominal, flatulencia, náuseas y vómitos

Intermitentes- recurrentes

Frecuente en guarderías

Transmisión oral, quistes excretados por heces

De persona a persona, alimentos o aguas contaminadas con materia fecal.

Puede removerse del agua con filtros

Estudio caso-control en N.Zelanda 183 pacientes con giardiasis+ y 360 controles: cambiar pañales de niños ↑ 4 v riesgo de contagio (Lancet 2001, 357:1017)

Giardiasis

- **Tratamiento de elección:**

Metronidazol: 2g una sola vez al día 3 días

Eficacia: 90%

Tinidazol : 2 g una sola vez al día 3 días

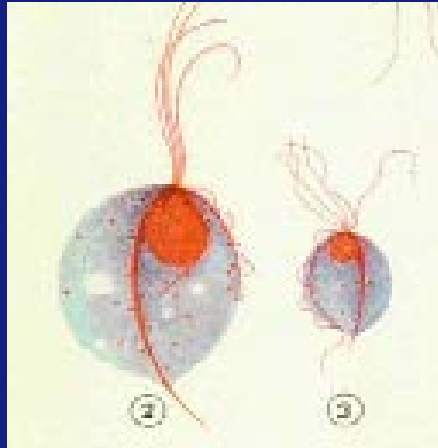
Alternativo: Furazolidona (Giardil) 100mg 4 tomas 7-10 días

Alternativo: Albendazol 400mg/5 d curó 97% de infecciones en niños en Bangladesh (NEJM 1996, 334: 1178-84)

Tratamiento de familiares y de contactos institucionales. Los portadores pueden eliminar quistes que sobreviven largos períodos fuera del huésped

TRICOMONIASIS

Protozoo móvil piriforme 10 x 7 um



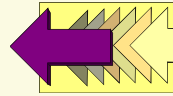
Enfermedad de transmisión sexual causada por *Trichomonas Vaginalis* que ocasiona Cervicovaginitis

Tratamiento de elección: Metronidazol 2 g dosis única, si falla repetir y agregar tópico

TRICOMONIASIS

- Mujer: aparato genital inferior
 - Hombre: uretra y próstata
 - Transmisión venérea interpersonal
 - Manifestaciones clínicas:
Hombres: la > asintomáticos
- Mujer: Incubación 5-28 d, sintomática, secreciones vaginales amarillas, malolientes, eritema, prurito vulvar, disuria, dispareunia (= que otras vaginitis)
- Dx: tricomonas móviles en examen microscópico de secreciones vaginales o prostáticas (sensibilidad 50-60%), el método más sensible es el cultivo del parásito
 - Tratamiento: metronidazol
 - Simultáneo en todas las parejas para evitar reinfecciones

METRONIDAZOL

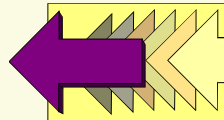


- ✓ Amplio espectro antiprotozoario:

amebiasis
trichomoniasis,
y giardiasis.

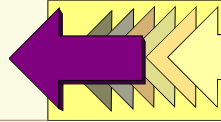
- ✓ Derivados 5-nitroimidazoles similares al metronidazol: *Tinidazol,* *ornidazol,* *secnidazol* y *nimorazol.*

METRONIDAZOL



- ✓ **Espectro antiparasitario:** protozoos anaerobios: *Entamoeba histolytica,* *Giardia lamblia* y *Trichomona vaginalis.*
- ✓ **Espectro antimicrobiano:** cocos anaerobios y bacilos gramnegativos anaerobios. *B.fragilis,* *Clostridium,* *Fusobacterium,* *Peptococcus,* *Helicobacter* y *Peptoestreptococcus.*

METRONIDAZOL:
Farmacocinética 1



Absorción oral, rápida y completa.

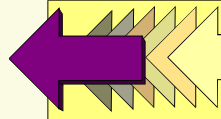
Biodisponibilidad \cong 100%

A la hora de una dosis de 500 mg/ picos
plasm.=10mcg/ml (cct.efectiva 8 mcg/ml
para protozoos y bacterias sensibles).

Vida media 8 horas.

Unión proteínas plasmáticas \cong 10 %

METRONIDAZOL:
Farmacocinética 2



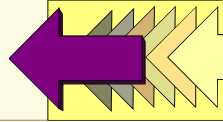
Distribución: tejidos y líquidos, LCR,
secrec.vaginales, saliva, semen, leche.

Se metaboliza en hígado, puede prolongar su
vida media en neonatos y en enfermedad
hepática severa.

Se excreta por orina, un 20% de la dosis se
elimina sin cambios.

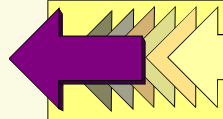
Colorea a pardo rojizo la orina.

METRONIDAZOL: Efectos adversos 1



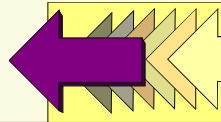
- G-I: náuseas, anorexia, epigastralgia, sabor metálico, diarrea, glositis y estomatitis.
- SNC: mareos, somnolencia, cefaleas. Dosis altas o tratamientos prolongados efectos neurotóxicos: parestesias, vértigo, incoordinación, ataxia, convulsiones.
- T-U: puede colorear la orina de color pardo rojizo.
- Hematológicos: leucopenia y neutropenia
- Carcinogénico y mutagénico en animales de experimentación

METRONIDAZOL: Efectos adversos 2



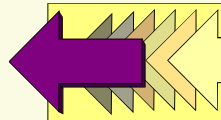
- Otros: colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.
- Sensibilidad cruzada con tinidazol.
- Inmunoalérgicas: urticaria, congestión nasal, rash
- Reacciones tipo Herxheimer: perspiración, sudoración nocturna, síntomas pseudogripales, fiebre, cefalea, decaimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolores articulares y óseos y enrojecimiento de la piel en pacientes con tratamientos prolongados (meses).

METRONIDAZOL: Interacciones



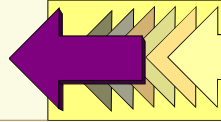
- **Alcohol:** efecto antabús (tipo disulfiram), hasta 48 horas posteriores al tratamiento.
- **Fenobarbital y rifampicina:** pueden inducir el metabolismo oxidativo de metronidazol disminuyendo las concentraciones del mismo.
- **Cimetidina y eritromicina:** pueden inhibir el metabolismo de metronidazol.
- **Antiácidos** con hidróxido de Al pueden retardar la absorción de metronidazol.
- **Precauciones:** alteraciones SNC, renales o hepáticas. Contraindicado 3 primeros meses de embarazo. Lactancia: Interrumpir la lactancia hasta 2 días después de suspendido el metronidazol

METRONIDAZOL: Aplicaciones clínicas



- **Amebiasis** sintomática: 1500-2250mg/d dividir en 3 tomas, durante 5-10 días. En niños la dosis es de 30-50 mg/k/3 tomas/ 10 días.
- < eficaz en sintomáticos que expulsan quistes, (diloxanida 1500mg/d/oral en 3 tomas, para eliminar).
- **Trichomoniasis vaginalis:** en mujeres y hombres, 2 g/oral/1 sola dosis o 250 mg/8 hs/ 7 días. En ciclos repetidos o dosis más altas en recurrencias, se dejan pasar 4 a 6 semanas entre ciclos y se realizan cuantificaciones de leucocitos antes y después de cada ciclo.
- **Giardiasis,** 750 mg/d en 3 dosis/ 7-14 días y en niños 45mg/k/d divididos en 3 tomas, 7 - 14 días. También se han utilizado 2 g/día en una sola dosis durante 3 días. El metronidazol es efectivo en un 90-95% en el tratamiento de giardiasis.

METRONIDAZOL: **Aplicaciones clínicas**



- ✓ tratamiento y profilaxis de infecciones bacterianas anaeróbicas: Infecciones intraabdominales, de piel, ginecológicas, sepsis, infecciones de huesos y articulaciones, meningitis, abscesos cerebrales, infecciones pulmonares, endocarditis.
- ✓ tratamiento de úlcera duodenal asociada a infección por *Helicobacter pylori*