

TEMA 13: ANTIBIOTICOS → AMINOGLUCOSIDOS, SULFAS, OXAZOLIDONAS, ANTIPARASITARIOS

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son Antibióticos de espectro reducido → **Bacterias Gram - aerobias**. Pero tiene gran importancia por combatir **infecciones contra enterobacterias** y además que **tiene gran efectividad contra las pseudomonas**.

- El primer obtenido fue la **estreptomina** a través del *Streptomyces griseus*,
 - Seguido por la neomicina, kanamicina, tobramicina y paromomicina → Otras cepas de *Streptomyces*
 - La gentamicina y sisomicina fueron aislada de diferentes especies del género → *Micromonospora*
 - La amikacina y dibekacina son derivados de la kanamicina.
 - Netilmicina → derivado semisintético de la sisomicina.
- Bactericida solo en aerobiosis
 - Son antibióticos concentración dependiente: a mayor concentración mayor efecto bactericida.
 - **TODOS Contienen un anillo aminociclitol derivado del inositol**, al aminociclitol se unen por enlaces glucosídicos dos o más azúcares con grupos amino o sin ellos.
 - Relevante en el tratamiento de infecciones graves
 - Efecto post antibiótico prolongado → Eficacia en dosis únicas diarias.

NOTA: Cuando se modifican algunos grupos hidroxilo y amino por procedimientos de síntesis química o por acción de enzimas bacterianas, se produce pérdida de la actividad antibacteriana.

CLASIFICACIÓN

Naturales	Sintéticas
1. Estreptomina → Primero que se obtuvo a partir de <i>Streptomyces griseus</i> . Util en TBC. 2. Gentamicina → Prototipo del grupo 3. Tobramicina 4. Kanamicina 5. Neomicina 6. Sisomicina 7. Paramomicina (Antiprotozoario)	8. Amikacina 9. Netilmicina

MECANISMO DE ACCIÓN → Inhibe la síntesis de proteínas.

TODOS los aminoglucósidos acceden al interior bacteriano mediante mecanismos de transporte dependientes de energía, que solo se producen en condiciones aerobias, y alteran la síntesis proteica bacteriana en los ribosomas. Además de este, posee otros mecanismos (principalmente alteraciones en la membrana y modificaciones del metabolismo y respiración bacterianos) que podrían estar implicados en el efecto bactericida.

- Los microorganismos sensibles permiten que los aminoglucósidos difundan a través de los **canales de porinas de su membrana externa (No dependiente de energía)**, para esto, el fármaco que tiene carga catiónica se deberá unir a la capa de lipoproteínas de la bacteria Gram (-) la cual posee carga negativa, luego alteran la permeabilidad de la pared celular (a mayor potencial eléctrico, mayor efectividad del fármaco) → Acceden al espacio periplasmático.
- Para alcanzar el interior bacteriano necesitan atravesar la **membrana interna** mediante **mecanismos de transporte dependientes de energía** (Transporte activo), primero en una fase lenta y luego una rápida, la energía es obtenido a través de un gradiente electroquímico de protones generados, **que solo se producen en condiciones aerobias**, ya que es un sistema dependiente del oxígeno que transporta el fármaco a través de la membrana citoplasmática (Ineficaces en anaerobiosis)
- El antibiótico **se une a proteína S12 de la subunidad ribosómica 30S**, donde interfiere con el acoplamiento del aparato ribosómico funcional y **bloquea la formación del complejo de iniciación**, lo cual hace que tenga lugar una **lectura errónea del ARNm**, que resulta en la **incorporación de los aminoácidos incorrectos en la cadena peptídica** y la síntesis sea de proteínas defectuosas.
- Formación de proteínas aberrantes.
- Alteración de la membrana citoplasmática con salida de elementos intracelulares.
- Alteraciones en el metabolismo y la respiración celular de la bacteria

El resultado final es la muerte de la bacteria aerobias → Son BACTERICIDAS por este mecanismo.

OJO: Ellos inicialmente alcanzan el espacio periplásmico al atravesar la membrana externa mediante mecanismos pasivos no dependientes de energía, y de allí, atraviesan la membrana interna para llegar al interior de la bacteria, y es allí cuando utilizan los mecanismos dependientes de energía que solo se dan en aerobiosis. De allí a que las bacterias anaerobias estrictas sean resistentes a los aminoglucósidos

El acceso al citoplasma bacteriano es inhibido por el aumento de los cationes divalentes (**Ca++ y Mg++**, porque es un mecanismo competitivo), hiperosmolaridad y reducción de pH, debido a disminución del transporte de los aminoglucósidos → Su actividad antimicrobiana se reducen en una orina acida hiperosmolar o medio purulento.

ESPECTRO MICROBIANO

- **Son de espectro reducido → Muy activos sobre Gram (-) aerobios.**
 - La actividad bactericida es rápida y concentración dependiente
- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Importante en <i>P. aeruginosa</i>. ✓ SAMS ✓ <i>E. faecalis</i> ✓ <i>E. faecium</i> → Solo gentamicina. ✓ <i>L. monocytogenes</i> ✓ <i>E. coli</i> ✓ <i>Klebsiella</i> sp. | <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Enterobacter</i> sp. ✓ <i>Salmonella</i> sp. ✓ <i>Shigella</i> sp. ✓ <i>Y. enterocolitica</i> ✓ <i>M. tuberculosis</i>: Amikacina; ✓ Tobramicina es S/R. ✓ <i>Actinobacter</i>: Solo tobramicina. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tener en cuenta que:

- Aunque son activos sobre *Samonella*, *Shigella* y *H. influenzae*, no se usan porque existen otros más activos, con menor toxicidad.
- La actividad bactericida de los aminoglucósidos es rápida y dependiente de la concentración.
- Son antibióticos muy activos sobre bacilos gramnegativos aerobios *P. aeruginosa*.
- Son poco sensibles a los Gram+ (excepción *S.aureus metil sensible*)
- La estreptomycin es el más activo sobre *M. tuberculosis*. (La amikacina también es activa, pero es aún más sobre *M. avium*)
- *Entamoeba histolytica*, *Hymenolepis nana* y las *Taenias* son sensibles a paromomicina.
- **Sinergia antimicrobiana:** La asociación de aminoglucósidos a antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana (B-lactámicos glucopéptidos) produce un efecto sinérgico, importante en bacterias poco permeables a los aminoglucósidos

RESISTENCIA BACTERIANA

Puede ser Intrínseca o Adquirida:

- **Resistencia intrínseca:** Las bacterias anaerobias son intrínsecamente resistentes por la dificultad del antibiótico para alcanzar el citoplasma bacteriano, al ser defectuosas las vías de fosforilación del ADP, acopladas al transporte de electrones.
 - **Las bacterias productoras de aminoglucósidos (actinomicetales)** suelen ser resistentes por acción de una metilasa que modifica en 16S ARN en el sitio de acción de estos ATB.
- **Resistencia Adquirida:** puede ser por mutaciones puntuales y los debidos a adquisición de genes de resistencia:
 - **Alteración en la superficie celular** (Transporte) que interfiere la permeabilidad o en el transporte activo de aminoglucósidos al interior celular: Origina resistencia cruzada entre todos los aminoglucósidos. También puede ocurrir la expulsión activa de los aminoglucósidos por bombas de eflujo (importante en enterobacterias). No es transferible, y puede reducirse mediante la asociación con un ATB inhibidor de la síntesis de la pared.
 - **Mutaciones que alteran los puntos de unión en el ribosoma bacteriano** (Este mecanismo es bien conocido para la estreptomycin): Se producen una alteración o supresión por mutación cromosómica a nivel de la subunidad 30S ribosomal, específicamente se produce gracias a una **mutación de la proteína S12**, y pierde la capacidad de unión con el antibiótico. También se modifica la 16S.

- ✓ En el caso del *M. tuberculosis*, se produce resistencia por mutaciones en el ARNr que impiden la unión al ATB.
- **Síntesis de Enzimas Bacterianas:** *acetiltransferasas (AAC)*, *adeniltransferasas o nucleotidiltransferasas (ANT o AAD)* y *fosfotransferasas*, las cuales modifican la estructura química de los aminoglucósidos disminuyendo su actividad. Los genes que codifican estas enzimas son transferibles entre bacterias mediante plásmidos y factores de transferencia (por acetilación de un grupo amino y por adenilación y fosforilación de un grupo hidroxilo, respectivamente).
- ✓ Puede darse por bloqueo del paso del ATB a través de la membrana (mecanismo más importante de resistencia)
- ✓ O, por formación de un compuesto inactivo incapaz de alterar la función ribosomal (responsable del 1% de la resistencia).

Una enzima puede tener como sustrato varios antibióticos dando las resistencias cruzadas, así como un fármaco puede ser sustrato de varias enzimas. El aminoglucósido menos sensible a estas enzimas es la Amikacina

- **Resistencia ribosomal:** Consiste en la **producción de 16S ARN metil transferasas (16S-RMTasas)** que metilan el 16S ARNr en posiciones específicas, lo que interfiere con la acción del antibiótico. Es un nuevo mecanismo que se ha diseminado sobre todo en enterobacterias y BGNNF por medio de plásmidos y transposones. (Flores, pág. 1011)
- En *P. aeruginosa* existe la resistencia adaptativa: Ausencia de respuesta tras exposición al ATB. Es transitoria.

FARMACOCINÉTICA

Absorción	Distribución	Excreción
<p>NO VO → Escasa absorción gastrointestinal debido a que son sustancias muy básicas que en las vías digestivas permanecen muy ionizadas.</p> <p>Solo en Px's con IR pueden alcanzar concentraciones plasmáticas detectables si se administra vía oral.</p> <p>→ Vía parenteral (también puede usarse vía IM obteniendo mismas cifras en 60 minutos).</p> <p>→ Oral: Se utiliza en la esterilización intestinal previa a cirugía colorrectal.</p> <p>→ Tópica: Se utiliza mayormente en inf. de oídos y conjuntivas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Unión baja a proteínas plasmáticas. (35% para estreptomycin y 10% para los demás). • Escasa liposolubilidad. • Buena distribución en líquido extracelular (aumenta en Pxs con ascitis, edemas y en los grandes quemados). • No atraviesan BHE. • En LCR, la concentración es de 10-20% de la plasmática, (insuficiente para el tratamiento de Infecciones SNC como meningitis), pero en el caso del recién nacido si puede alcanzar concentraciones terapéuticas • Atraviesan placenta = embriotoxicidad. • Pasan a la perilinfa = ototoxicidad • Penetran en células del túbulo proximal renal. 	<p>Los aminoglucósidos son excretados por filtración glomerular en forma activa y, en pequeña cantidad, prolongada y lentamente porque son reabsorbidos y acumulados en las células del túbulo renal.</p> <p>Por lo que se deben hacer modificaciones en pacientes con Insuficiencia renal</p>

- •• **NO SE METABOLIZAN**
- Semivida plasmática: 2-3h
- *En la perilinfa alcanzan concentraciones muy elevadas, donde la semivida se prolonga hasta 10-12horas.

Factores que pueden modificar las concentraciones plasmáticas del antibiótico.

- En los recién nacidos el volumen de distribución del medicamento es mejor debido al mayor porcentaje de agua en estos individuos, que en el adulto o anciano. (semivida dura 5h en adultos 2hrs)
- En px con ascitis y edemas, las concentraciones plasmáticas del medicamento estarán disminuidas debido a que estas se distribuyen por aquellos líquidos.
- La fiebre, y en px quemados, puede acortar la semivida del medicamento debido a que la temperatura mejora la perfusión renal.
- En px ancianos la semivida puede aumentar debido a que el funcionamiento renal se reduce

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Utilizado en terapia combinada con otros medicamentos.
- La mayor utilidad clínica es **el tratamiento de infecciones por bacterias aerobias Gram -** resistentes a antibióticos de menor toxicidad, principalmente las *enterobacterias* y *P. aeruginosa*.

- La excepción es la Estreptomina, cuya utilidad clínica se limita a la Tuberculosis, endocarditis enterocócica, brucelosis (asociados a tetraciclinas), infecciones estreptocócicas (asociados con penicilinas) y neumonía.
- Infecciones graves o Septicemia por bacterias Gram (-) incluyendo *Pseudomonas*, *Enterobacterias*, *Klebsiella*, *Serratia*. Resistentes a antibióticos de menor toxicidad.
- Debe usarse por vía IV a dosis muy altas, siendo de muy alto riesgo por su estrecho margen toxico, pudiendo llevar a sus efectos adversos.
- Aunque no tienen absorción por vía oral, pueden ser utilizados para bacterias en la luz intestinal, esterilización intestinal previa a cirugía colorrectal (kanamicina+eritromicina).
- **Usar con asociación:**
 - Aminoglucosidos + penicilinas antipseudomonas/ penicilina G o ampicilina + estreptomina o gentamicina en → Endocarditis bacteriana por *S.aureus* y por *Streptococcus*, también por enterococos.
 - Aminoglucosidos + cefalosporina → en infección grave por *klebsiella* o en neumonías nosocomiales
 - Aminoglucosidos + metronidazol o clindamicina → en infecciones pélvicas o abdominales en la que es frecuente el *Bacteroides fragilis*

EFFECTOS ADVERSOS

1. Ototoxicidad (0,5-5% de px): Afecta la rama coclear y la vestibular, debido a que alcanzan altas concentraciones en la perilinfa. La semivida se prolonga desde 2-3hrs que es el tiempo de duración en el plasma, a **10-12hrs en la perilinfa**.

El primer efecto toxico en el oído ocurre en las células del órgano de corti y no en el par VIII (Se cree que el daño se debe a la unión de los aminoglucósidos con el fosfatidilinositol en sitio de unión para el calcio). Se manifiesta primero por **Tinitus**, así como **sensación de ocupación del conducto auditivo**, esto por alteración en la superficie celular que interfiere la permeabilidad o en el transporte activo de aminoglucósidos al interior celular.

La afectación es bilateral, y su gravedad dependerá de la dosis → El daño es irreversible, existiendo correlación entre el nivel alcanzado y el grado de toxicidad auditiva.

- Es importante tener en cuenta que **tratamientos repetidos con aminoglucósidos producen una lesión acumulativa** (se sospecha la imposibilidad de regeneración de las células cocleares previamente destruidas).
- El riesgo de ototoxicidad es **mayor en tratamientos prolongados** o cuando se asocian fármacos ototóxicos.
- Se relaciona la estreptomina sobre todo con daño de la rama vestibular
- La NEOMICINA, LA KANAMICINA Y AMIKACINA producen más sordera
- La gentamicina y tobramicina producen más vértigo-inestabilidad, pero pueden afectar cualquiera de las ramas sin igual.
- Así mismo parece claro que concentraciones por debajo de 10mg/L de gentamicina, tobramicina y netilmicina y 40mg/L para amikacina es menor riesgo de ototoxicidad.
- Más susceptibles los ancianos

2. Nefrotoxicidad: (5-20% de los Pxs). La lesión inicia a nivel TCP, luego a nivel glomerular → **Es reversible, y aparece varios días después de comenzar el tratamiento**, por ello debe cuantificarse la creatinina, para ajustar la dosis en casos de que sea necesario.

- ✓ Se expresa por lo común mediante una insuficiencia renal no oligúrica.
- ✓ Este efecto es más común en ancianos, con sepsis, con hepatopatías o que usan otro fármaco nefrotóxico.
- ✓ Se observa mayormente con la Estreptomina y Gentamicina.
- ✓ Hay mayor nefrotoxicidad si se asocia con: Vancomicina, Anfotericina B, diuréticos de asa, ciclosporina, cefaloridina, metoxifluorano, cisplatino.

Con el microscopio electrónico se puede demostrar en los túbulos la aparición de necrosis celular que no llega a afectar la membrana basal, además de alteraciones morfológicas que consisten en la reducción en el número y tamaño de los poros de la superficie del endotelio glomerular. La muerte celular se ve reflejada en la orina con excreción de enzimas, proteínas, electrolitos y células.

Los factores que incrementan el riesgo:

- ✓ Hipovolemia.
- ✓ Lesión renal previa.
- ✓ Hepatopatías.
- ✓ Terapias prolongadas.
- ✓ Uso combinado con otros medicamentos nefrotóxicos.
- ✓ Dosis elevadas.
- ✓ Multidosis.
- ✓ Administración nocturna

Es imprescindible valorar periódicamente la creatinina plasmática (teniendo siempre en cuenta el valor inicial)

3. Bloqueo neuromuscular: Solo ocurre con concentraciones muy altas de aminoglucósidos en la placa motriz (cuando se administra IV muy rápidamente o si la absorción es muy rápida), lo cual **inhibe la liberación de Ach a nivel presináptico** por competir con el Ca^{++} por los sitios de unión (específicamente, eso es lo que inhibe la liberación de Ach), así **como bloqueo de receptores postsinápticos**.

- Se producen si se llegan a concentraciones altas por una infusión venosa muy rápida
- Se recomienda realizar la administración IV en infusión de 15 a 30 min
- Para evitar el efecto bloqueador de la placa motora → Diluir la dosis en 50-100ml de sol salina o glucosada y administrarla en infusión de 15-30min.

4. Hipersensibilidad: son raras.

5. Molestias GI: cuando se administra VO. La neomicina y la kanamicina reducen la flora intestinal, con lo cual hay una disminución de la síntesis de vitamina K, y hay mayor efecto de anticoagulantes orales. Además, puede producir Síndrome de malabsorción (administración crónica)

NOTA:

- Solo administrar durante el embarazo, en aquellos casos de inf. graves o donde no exista respuesta a otros ATB.
- La neomicina puede perturbar la absorción de digoxina
- **Los aminoglucósidos interactúan con penicilinas creando enlaces covalentes, perdiendo así su actividad.**
- **Oto y nefrotoxicidad en el feto, Neuritis periférica, disfunción nervio óptico**

INTERACCIONES

- Potencian el bloqueo neuromuscular de anestésicos o bloqueadores neuromusculares.
- Sinergismo antibacteriano con betalactámicos
- **Potencian nefrotoxicidad:** diuréticos de asa, vancomicina, anfotericina B, cisplatino o ciclosporina
- **Potencian ototoxicidad:** ácido etacrínico. Mas dudoso el peligro con otros diuréticos de asa.
- **MONODOSIS Y MULTIDOSIS** → Últimos 20 años sostienen la eficacia de las monodosis diarias. La monodosis prolonga la inhibición bacteriana, por su efecto posterior al uso del antibiótico y dificulta el desarrollo de resistencia.

SULFAMIDAS

Son sustancias quimioterapéuticas sintéticas derivadas de la para-aminobenceno-sulfonamida (Sulfanilamida), análoga del ácido paraminobenzoico (PABA).

- Se caracterizan por presentar un núcleo benceno con un grupo amino (NH_2) y otro amido (SO_2NH_2).
- Para mantener la actividad antibacteriana, es importante que el grupo amino en posición 4 quede libre.
- Las sustituciones en el radical sulfónido (SO_2) no alteran la actividad bacteriostática, sino que modifican las propiedades farmacocinéticas

CLASIFICACIÓN

De eliminación Rápida	Semivida < 4-7 horas	Sulfametazina (Sulfadimidina)	Como trisulfapirimidinas (junto con sulfamerazina y sulfadiazina): Inicial 3-4g; después 1g c/6h
		Sulfisoxazol	Inicial 2-4g; después 4-8g/días en 4-6 dosis
De eliminación media	Semivida 11-24 horas		Niños > 2 años: Inicial 25mg/kg; después 150mg/kg/día en 6 dosis
		Sulfadiazina	Igual que la sulfametazina
		Sulfamerazina	Igual que la sulfametazina
De eliminación lenta	Semivida > 60 horas	Sulfametoxazol	Inicial 7g; después 1g c/8-12h Niños: inicial 50-60mg/kg; después, 25-30mg/kg cada 12 horas
		Sulfadoxina	Uso en malaria
De acción Intestinal	Poco absorbibles	Ftalisulfatiazol Sulfasalazina	
De uso topico		Sulfacetamida Sulfadiazina Argéntica Sulfamilon	

MECANISMO DE ACCIÓN

Bacteriostáticas → Actúan sobre bacterias en crecimiento, inhibiendo la síntesis de ácido fólico

Por su estructura análoga a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), inhiben competitivamente la acción de la enzima **dihidropteroato sintetasa**, que se encarga de transformar a la pteridina en ácido tetrahidropteroico o BH₄ (BH₄ = Precursor del ácido fólico), de esa manera impiden la síntesis del PABA. El BH₄ a su vez actúa en la síntesis de timina y purina, por lo que, al inhibir su producción, se inhibe el crecimiento y desarrollo de la bacteria. La presencia de PABA o timidina reduce su actividad antibacteriana ya que su acción inhibitoria es competitiva.

En resumen: Interrumpen la síntesis de ácido fólico, alterando, en consecuencia, la formación de nucleótidos e inhibiendo el crecimiento bacteriano.

- ✓ Los microorganismos sensibles son aquellos que sintetizan su propio ácido fólico. No son sensibles las que pueden utilizar folatos preformados.
- ✓ Tiene mayor efecto sinérgico si se combina con el trimetoprim, es un inhibidor competitivo potente y selectivo de la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana

RESISTENCIA BACTERIANA

Se observan entre el 20-40% de bacterias resistentes, incluyendo *Staphylococcus*, *Enterobacterias*, *Neisseria m.* y *g.*, *Pseudomonas spp.*, *Shigella* y *Streptococcus*.

Se produce con facilidad, y pueden producirse por:

- **Mutaciones cromosómicas espontáneas** → Lo que origina superproducción de PABA (Descrita en *S. aureus* y *N. gonorrhoeae*), o, cambio de la estructura de la enzima tetrahidropteroico sintetasa, reduciendo su afinidad por las sulfamidas (*E. coli*)
- **Transferencia de plásmidos (factor R)**, son más frecuentes, sobre todo las que se deben a una disminución de la permeabilidad de la membrana a las sulfamidas y producción de enzimas resistentes.
- Vía metabólica alternativa
- No es cruzada con otros ATB, pero sí entre las diferentes sulfamidas.

ESPECTRO

Activas sobre un amplio espectro de bacterias → Tanto gram (+) como gram (-):

- ✓ ***Streptococcus pyogenes*** y *pneumoniae*
- ✓ *Bacillus anthracis*
- ✓ *Corynebacterium d.*
- ✓ ***H. influenzae*** y *ducreyi*
- ✓ *Vibrio cholerae*
- ✓ *Yersinia pestis*

- ✓ ***Nocardia***
- ✓ ***Chlamydia trachomatis***
- ✓ *Salmonella*
- ✓ Algunas *shigellas*
- ✓ *Escherichia coli*

NOTA: Las que están en negrita, son las bacterias más sensibles a las sulfas

Además de:

- *Plasmodium*
- *Toxoplasma*
- *Mycobacterium leprae*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Paracoccidioides brasiliensis*

FARMACOCINÉTICA

Absorción	Distribución	Metabolismo	Excreción
→ VO (70-100%), pero también puede ser vaginal, rectal, piel y mucosas	<ul style="list-style-type: none"> • Unión variable a proteínas plasmáticas. • Buena distribución: en todos los tejidos (incluyendo LCR, sinovial, pleural y peritoneal) • Atraviesan barrera placentaria y se incorporan a la circulación fetal. • Se detectan pequeñas cantidades en bilis, secreción prostática, saliva, sudor, lágrimas y leche • Penetración meníngea mejora en la inflamación • La salazopirina tiene tropismo importante por el tejido conjuntivo de la submucosa intestinal. 	Hepático N-acetilación (los convierte en metabolitos inactivos más tóxicos) o glucuronidación (que los inactiva y son menos tóxicos por su hidrosolubilidad) e hidroxilación	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Renal (+++) ✓ Bilis ✓ Heces ✓ Leche materna <p>Tanto el fármaco como su metabolito se eliminan en orina. Los productos acetilados son eliminados principalmente por secreción tubular, bilis, heces, muy poca concentración en leche</p>

NOTA: La acetilación convierte a la sulfa en un metabolito mas toxico e inactivo; la glucuronidación también la inactiva, pero reduce su toxicidad por su mayor solubilidad.

Indicaciones Terapéuticas	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones Urinarias (uso limitado) • Conjuntivis • Sinusitis. • Nocardiosis. • Inf. por <i>Chlamydia</i> • <i>H. influenzae</i> • Dermatitis herpetiforme <p>Asociado a otros fármacos: <i>Plasmodium</i>, <i>Pneumocystis carinii</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis → Con pirimetamina • Colitis ulcerosa → con sulfasalazina. <p>Quemaduras → Antisépticos locales con Mafénido y la sulfadiazina argéntica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a las sulfamidas • IR • IH. • Ultimo trimestres del embarazo • Neonatos • Prematuros • Déficit de G-6-PD • Hemoglobinopatías.

EFFECTOS ADVERSOS

La toxicidad aparece solo en un 5%

- **Hipersensibilidad:** (Por eso se recomienda no usar las de acción prolongada). Puede producir Erupciones maculopapulares pruriginosas acompañadas de fiebre medicamentosa, que aparecen a los 5-9 días de iniciado el tratamiento; LES; dermatitis exfoliativa; eritema nudoso, eritema multiforme o Síndrome de Stevens-Johnson.
- **GI:** Náuseas, vómitos y diarreas. Alt. Hepáticas (necrosis focal o difusa del hígado)
- **Hematológicas:** Anemia hemolítica (por déficit de G6PD), agranulocitosis, anemia megaloblástica, aplasia medular, trombocitopenia, leucopenia.
- **Neurológicas:** Cefalea, mareo, convulsiones, insomnio, ataxia.
- **Vías Urinarias:** cristaluria (Sobre todo la sulfadiazina, sulfamerazina, sulfatiazol y sulfapiridina)
- **Otros:** Estomatitis, Vaginitis, Conjuntivitis o fotosensibilidad.
- IV → Flebitis
- IM → Irritación local.
- **NO UTILIZAR EN ULTIMOS PERIODOS DE EMBARAZO →** Compite con la bilirrubina en la unión con la albumina, produciendo hiperbilirrubinemia en el feto con riesgo de ictericia nuclear = mayor riesgo de kernicterus. Asimismo, deben evitarse en los primeros meses de la vida.

INTERACCIONES de las SULFAS

- Puede desplazar a la Warfarina, el metptrexato y antidiabéticos orales por su unión a proteínas, aumentando su fracción libre
- Potencia la acción de los diuréticos tiazídicos, la fenitoína y los agentes uricosúricos
- Las sulfas pueden ser desplazadas por la indometacina, la fenibutazona, salicilatos y probenecida
- No interfieren con la penicilina
- Presentan sinergia con la polimixina y **trimetoprima**.

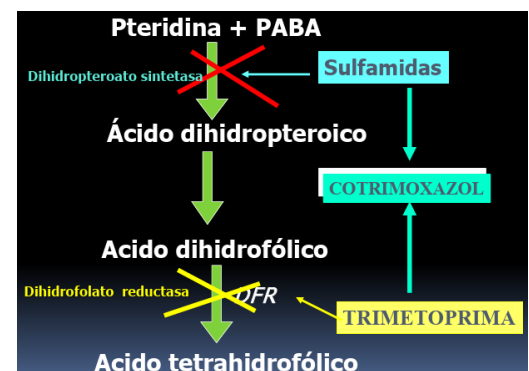
TRIMETOPRIMA

- ✓ Es un **antimetabolito** de la síntesis de ácido fólico → **2,4-diaminopirimidina**

Mecanismo de Acción: *Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa de bacterias y protozoos*, y secundariamente, la síntesis de ácido desoxitimidílico, resultando en una inhibición de la síntesis de ADN y proteínas bacterianas.

Espectro: De amplio espectro antibacteriano, es activa sobre cocos Gram + y Bacilos Gram -, excepto *P. aeruginosa*, *Bacteroides sp* y la mayoría de los anaerobios (*Treponema*, *Mycobacterium* y *Mycoplasma*).

- ✓ Tiene escasa toxicidad. Puede producir reacciones de hipersensibilidad.
- ✓ Resistencia → Mismos mecanismos que las sulfas.



CLOTRIMAZOL

Es la combinación fija de **sulfametoxazol con trimetoprima** en proporción 5:1, con la que se alcanza en sangre una relación 20:1

Ejemplos:

- ✓ **Trimetropin-sulfametoxazol → Bactron, Forcrin**
- ✓ Potencia de trimetoprim: 20-100 veces mayor que sulfametoxazol

	Trimetropin	Sulfametoxazol
Absorción	+Rápido	+ Lento
Pico Plasmático	2hrs	4hrs
T1/2	11hrs	10hrs
Vd	+++	+
UPP	40%	65%
Excreción	Renal	Renal

Mecanismo de Acción: Bloquean la síntesis de ácido fólico en diferentes etapas. Mantienen el espectro propio, con la diferencia de que frente a algunos microorganismos tienen acción bactericida.

- **Sulfonamidas: Dihidropteroato sintetasa.** Se encarga de la transformación de Pteridina + PABA → Ácido Dihidropteroico
- **Trimetropina: Dihidrofolato reductasa.** Se encarga de la transformación de Ácido dihidrofolico → Ácido Tetrahidrofolico.

Efectos Adversos:

- **Hematológicos:** anemia, leucopenia, trombocitopenia. En px ancianos con diuréticos tiazídicos pueden aumentar incidencia de trombocitopenia con purpura • Pueden desplazar anticoagulantes orales de su unión a proteínas.
- **Dermatológicos**
- **Gastrointestinales:** náuseas, vómito, diarrea, ictericia transitoria, glositis, estomatitis
- **S.N.C:** cefalea, depresión, alucinaciones
- **Renal:** más en pacientes con neuropatía previa

NOTA: PACIENTES CON SIDA TIENEN MAYOR INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS (Px con SIDA infectados con *P. carinii*, ocasiona con más frecuencia (50% más) que el resto de la población, erupción cutánea, pancitopenia, fiebre, aumento de transaminasas y creatina))

Contraindicaciones → hipersensibilidad, embarazadas, mujeres que amamantan

Espectro:

Respiratorio	TGU	TGI	Otros
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Neumococo</i> ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> ✓ <i>Moraxella c</i> ✓ <i>Pneumocystis carinii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>E. Coli</i>, ✓ <i>Proteus</i> ✓ <i>Klebsiella</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>S. Typhi</i>, ✓ <i>Shigella</i> ✓ <i>Colera</i> ✓ <i>Yersinia</i> ✓ <i>E Coli enterotoxigenica</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Listeria Nocardia

Indicación más importante → Infección aguda y profilaxis por neumonía por *Pneumocystis Carinii*

LINEZOLID = OXAZOLIDINONA

Su estructura química es muy diferente a la de otros grupos → consta de una **oxazolidinona básica**.

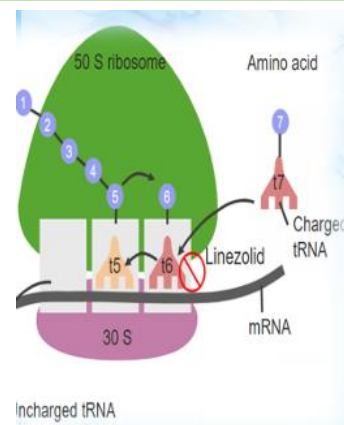
La actividad aumenta por la adición de un grupo hidroxiacetilo al nitrógeno heterocíclico del sitio B y la sustitución por flúor en posición 3.

MECANISMO DE ACCIÓN

El efecto es bacteriostático.

Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 50S, y su efecto inhibidor tiene lugar en un punto muy próximo al sitio en el que se produce la unión entre las dos subunidades ribosómicas (50S y 30S), inhibiéndose la formación del complejo de iniciación 70S, y, por tanto, la síntesis de proteínas.

Ese mecanismo explica que no haya resistencia cruzada con otros ATB que inhiben la síntesis proteica.



ESPECTRO

La actividad antibacteriana es sobre bacterias Gram + y numerosas especies bacterianas resistentes a otros antibióticos:

- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina,
- *Staphylococcus epidermidis*,
- *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina,
- *Streptococcus pyogenes* y *agalactiae*,
- *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina.
- Además, presentan actividad in vitro sobre *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* y otras micobacterias

FARMACOCINÉTICA

- ✓ La **biodisponibilidad oral es total**. También puede administrarse vía intravenosa.
- ✓ En plasma se une a proteínas en un 30%.
- ✓ Se metaboliza por oxidación en el hígado (No por CYP450).
- ✓ Se elimina por mecanismos no renales (65%) y por la orina (30%) sin modificar.
- ✓ En el LCR, si existe inflamación meníngea, puede alcanzar concentraciones suficientes

EFECTOS ADVERSOS

- ✓ Se tolera bien.
- ✓ Puede provocar foliculitis, cefalea, náuseas, vómitos o estreñimiento.
- ✓ Se ha reportado mielosupresión, por lo que se recomienda realizar controles hematológicos semanales.

USOS

Es de uso hospitalario en tratamiento de

- Infecciones estafilocócicas resistentes a meticilina o glucopéptidos,
- En infecciones por neumococo resistentes a penicilina
- En infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina

ANTIPARASITARIOS

LAS BASES DEL MANEJO de las parasitosis, se basan en:

1. Diagnóstico correcto del agente causal
2. Terapia farmacológica adecuada, la cual se orienta a la erradicación y/o reducción del número de parásitos.

FARMACOTERAPIA: su objetivo es afectar al agente causal sin causar daño al huésped; los blancos son:

- a. Funciones propias del parásito, que no se presentan en el huésped.
- b. Funciones comunes al parásito y al huésped, pero que son indispensables sólo para la supervivencia del primero.
- c. Funciones comunes al parásito y al huésped, necesarias a ambos, pero diferenciables desde el punto de vista farmacológico.

	BLANCO	PARÁSITO	FÁRMACO
Funciones Propias Del Parásito	Enzimas para la síntesis de esteroides	Tripanosoma	Azoles
	Oxidorreductasa Piruvato-Ferredoxina	Protozoarios anaeróbicos	Nitroimidazoles
Funciones Indispensables al Parásito	Ornitina descarboxilasa	Protozoario	a-difluorometilornitina
Funciones comunes, diferenciables farmacológicamente	Microtúbulos	Helmintos	Benzimidazoles
	Transmisión sináptica	Helmintos	Piperazina

TRATAMIENTO DE HELMINTIASIS FRECUENTE

PARASITOSIS	DROGAS DE ELECCIÓN				
Ascaridiasis	Metronidazol	Nitazoxanida	Albendazol	Piperazina	Pamoato de Pirantel
Trichuriasis	Metronidazol	Nitazoxanida	Albendazol	Flubendazol	Pamoato de Pirantel
Oxiuriasis	Pamoato de Pirantel	Albendazol	Mebendazol	Flubendazol	Piperazina Nitazoxanida
Anquilostomiasis	Pamoato de Pirantel	Albendazol	Mebendazol	Flubendazol	
Estrongyloides	Tiabendazol	Ivermectina			
Teniasis	Praziquantel	Mebendazol			

BENZIMIDAZOLES

- **Albendazol**
- **Mebendazol**
- **Tiabendazol**
- **Flubendazol**
- Son antihelmínticos de amplio espectro que poseen un anillo bicclico.
- **Son poco hidrosolubles** y, por ello, se absorben irregularmente en el tracto gastrointestinal; de ahí que sirvan, para las infecciones helmínticas intestinales, y limitan su eficacia contra gusanos no intestinales.
- Los fármacos más utilizados son el Mebendazol y el Albendazol; en menor grado, por su menor eficacia o su mayor toxicidad, el Tiabendazol, Flubendazol y Triclabendazol.

MECANISMO DE ACCIÓN

- **Alteran diversas reacciones bioquímicas del gusano**, incluida la captación de glucosa, pero su acción principal se ejerce mediante una interacción con la tubulina, proteína del citoesqueleto, inhibiendo, la formación de microtúbulos. Así provoca la inmovilización y la muerte de los parásitos.
- **Unión a la beta tubulina con polimerización de microtúbulos** con pérdidas de vesículas secretorias de enzimas digestivas del parásito (muere de hambre)
- **Alteración de la captación de glucosa** (larvas/adultos).
- Otros: inhibición de la enzima fumarato reductasa, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.

FARMACOCINÉTICA

- En general, la absorción es rápida, aunque de grado variable, estando su biodisponibilidad limitada por el primer paso por el hígado.
- En general, se producen metabolitos inactivos con excepción del albendazol, cuya forma de sulfóxido es un potente antihelmíntico.
- Los metabolitos se excretan por vía renal.

REACCIONES ADVERSAS

- **Pocos efectos en el humano.**
- Los trastornos gastrointestinales (más frecuente).
- Más raros: fiebre, rash y eritema.
- Estudios en animales indican posible hepatotoxicidad, además de teratogénesis, debe evitarse en lo posible en embarazadas y lactantes

MEBENDAZOL

Es un antihelmíntico de amplio espectro, de elección en infecciones por:

- ✓ *Ascaris lumbricoides*
- ✓ *Trichuris trichiura*
- ✓ *Necator americanus*
- ✓ *Enterobius vermicularis*
- ✓ *Anquilostoma duodenale*

FARMACOCINÉTICA

- Se absorbe muy escasamente en el tracto gastrointestinal.
- La absorción aumenta con las comidas.
- Se une en un 95% a proteínas plasmáticas.
- Presenta un fenómeno de primer paso hepático importante (80%).
- Se metaboliza parcialmente en el hígado y es excretado por la orina.
- La vida media es de 1,5 – 5,5 horas y aumenta en casos de insuficiencia hepática.

REACCIONES ADVERSAS

- Hipersensibilidad
- Molestias gastrointestinales
- Neutropenia reversible
- Alopecia
- Aumento de las transaminasas
- Teratógeno en animales (evitarlo en embarazadas).

ALBENDAZOL

- Es un congénere del mebendazol. Como él, posee actividad nematocida y cestocida.
- Tratamiento de elección de: *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*.
- Alcanza concentraciones plasmáticas 15-50 veces más que el mebendazol.
- De elección en la hidatidosis (*Echinococcus granulosus*).

FARMACOCINÉTICA

- Se absorbe poco en el tracto gastrointestinal.
- Concentraciones plasmáticas 15-50 veces más que el mebendazol.
- Se metaboliza con rapidez en el hígado y su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol, mantiene actividad antihelmíntica.
- Eliminación renal.

REACCIONES ADVERSAS

- ✓ Hipersensibilidad.
- ✓ Molestias gastrointestinales.
- ✓ Neutropenia reversible.
- ✓ Alopecia.
- ✓ Aumento de las transaminasas.
- ✓ Teratógeno en animales, por lo que es mejor evitarlo en embarazadas.

TIABENDAZOL

- Es de elección en infecciones por *Strongyloides stercoralis*.
- Es también de elección tanto por vía oral como tópica en casos de larva migrans cutánea ocasionada *Ancylostoma braziliense*, y por vía oral en la larva migratoria visceral ocasionada por *Toxocara canis* y *Toxocara cati*.

FARMACOCINÉTICA:

- Se absorbe muy bien y con rapidez en el tubo digestivo (90%).
- Es metabolizado en el hígado casi en su totalidad.
- Los metabolitos activos son excretados por la orina en 24 horas.
- Vida media de 1-2 horas.

REACCIONES ADVERSAS: Son relativamente numerosas y molestas.

- ✓ Hipersensibilidad.
- ✓ Molestias gastrointestinales.
- ✓ Alteraciones neurológicas: mareo, somnolencia, letargia, cefaleas, visión borrosa, síncope.
- ✓ Otras: Puede aparecer congestión conjuntival, reacciones anafilácticas, enuresis, hiperglucemia, disfunción hepática, xantopsia, cristaluria y hematuria.

PIPERAZINA

Es una amina cíclica secundaria. Es otro antihelmíntico de elección en las infecciones por *Áscaris* y *Enterobius*.

MECANISMO DE ACCIÓN: Bloquea la respuesta muscular parasitaria ante la acetilcolina, produciendo así hiperpolarización de la célula muscular, causando parálisis flácida del parásito, pierde sus medios de sujeción es eliminado. También disminuye la captación de glucosa en larvas y adultos.

FARMACOCINÉTICA: En general, la absorción oral es rápida. Se excreta inalterada en gran parte por la orina.

REACCIONES ADVERSAS:

- ✓ Toxicidad.
- ✓ Trastornos gastrointestinales.
- ✓ Cuadro neurotóxico (dosis muy altas): somnolencia, mareo, corea, ataxia, convulsiones.
- ✓ Metabolitos potenciales carcinogénicos (nitrosaminas). No se recomienda su uso en el embarazo.

PAMOATO DE PIRANTEL / OXANTEL

- Es otro antihelmíntico de elección en las infecciones por *Áscaris* y *Enterobius*, en las que consigue curaciones del 90- 100% con una sola dosis.
- También es útil en las anquilostomiasis.
- Es un análogo del pirantel eficaz ante *T. trichiuria*.

MECANISMO DE ACCIÓN: Tienen una acción nicotínica que se manifiesta en despolarización mantenida y parálisis espástica de los gusanos, que son eliminados del intestino de humano por peristaltismo.

FARMACOCINÉTICA

- Apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal. En general, la absorción es errática.
- Metabolismo hepático.
- Excreción renal (Solo el 15% se elimina por la orina de forma activa y metabolizada).

NOTA: Se excretan por la orina tanto de manera inalterada como en forma de metabolitos.

REACCIONES ADVERSAS

- ✓ Trastornos gastrointestinales.
- ✓ Cefalea, fiebre, mareos
- ✓ Erupción.
- ✓ Aumento de las transaminasas.
- ✓ No se ha determinado su seguridad para en la embarazada o el lactante

PRAZIQUANTEL

- Es una pirazinoisoquinolina que posee un espectro muy amplio, frente a cestodos y tremátodo.
- Actúa contra todos los *Schistosomas*, *Fasciola hepática*, *Paragonimus westermani*.
- Es también de ELECCION frente a *T. solium*, *T. saginata*, *H. nana*, así como en la cisticercosis producida tras la migración de *T. solium*.

MECANISMO DE ACCIÓN:

- Aumenta la permeabilidad de la membrana celular al ión calcio, lo que lleva a una contracción muscular muy marcada, generando una parálisis muscular espástica del parásito.
- A concentraciones mayores, provoca modificación en los tegumentos del gusano, en forma de vacuolización y vesiculación.
- Vacuolización y desintegración del tegumento (envoltura parasitaria), lo que deja inerte al parásito.

FARMACOCINÉTICA

- Se absorbe por vía oral en un 80%, la absorción es muy rápida,
- Sufre el efecto de primer paso hepático, generándose metabolitos inactivos.
- Pasa el 10-20% la BHE y pasa también a la leche.
- Semivida de 4-5h.
- Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas.
- Su excreción primordialmente renal/por la orina. Sólo un 15-35% por vía biliar.

REACCIONES ADVERSAS

- ✓ Pueden aparecer cierto malestar, cefalea, mareo y molestias digestivas, en general ligeras. Con menor frecuencia produce cansancio, diarrea, urticaria, prurito, sudor, erupción y ligero aumento de transaminasas.
- ✓ Los enfermos con neurocisticercosis presentan un síndrome caracterizado por cefalea, hipertermia, hipertensión endocraneal, convulsiones y aracnoiditis, como reacción local inflamatoria frente a los organismos muertos

NITROIMIDAZOLES

Los nitroimidazoles tienen Actividad antibacteriana y antiparasitaria.

Clasificación	Indicación
Metronidazol	Disentería amebiana, giardiasis, amebiasis invasiva, Tricomoniasis
Tinidazol	Disentería amebiana, giardiasis, amebiasis invasiva, Tricomoniasis.
Ornidazol	Disentería amebiana, amebiasis.
Secnidazol	Disentería amebiana, amebiasis.

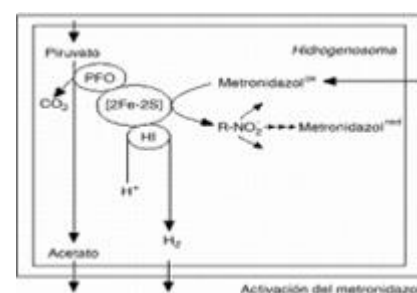
ESPECTRO

Protozoarios anaerobios	Bacterias anaerobias	Otras bacterias
<i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Balantidium coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Peptococos, peptostreptococos</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Helicobacter pylori</i>

MECANISMO DE ACCIÓN

Son profármacos que se activa en el interior de células sensibles, formando un compuesto activo que interfiere en el transporte de electrones y modifica la estructura del ADN, con rotura de sus hebras y pérdida de función. Este mecanismo de acción explica la selectividad del metronidazol por los microorganismos que crecen en condiciones anaeróbicas.

Esto produce metabolitos (radical nitro) que dañan el DNA bacteriano mediante oxidación y causan muerte celular.



METRONIDAZOL

De elección para amibiasis, giardiasis, tricomoniasis, balantidiasis e infección bacteriana por anaerobio.

FARMACOCINÉTICA

- o Buena absorción oral, por vía rectal la absorción es variable (50-70%) y por VEV los niveles son proporcionales a la dosis.
- o Se distribuye por todo el organismo, alcanzándose concentraciones bactericidas en las secreciones, líquido seminal, saliva, líquido de empiema, absceso hepático, tejidos pélvicos (p. ej., miometrio), hueso y bilis.
- o Atraviesa bien la BHE, incluidos los abscesos cerebrales, la placenta y se encuentra en la leche.
- o Se elimina en un 80% por metabolismo hepático, siendo activos algunos de sus metabolitos.
- o Excreción por la orina.
- o Vida media de 8 horas.

EFFECTOS ADVERSOS

- **Sistema nervioso:** Convulsiones, polineuritis, cefalea, ataxia, confusión, mareos, vértigo, astenia, e insomnio.
- **Gastrointestinales:** Náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sabor metálico, glositis y pancreatitis.
- **Hematológicas:** Leucopenia y trombocitopenia de carácter reversible.
- **Oncogénicas:** Carcinógeno en animales y no en el hombre.

INTERACCIONES

- ✓ Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales.
- ✓ El metabolismo del metronidazol es incrementado por los inductores del sistema hepático.
- ✓ **Efecto Disulfiram o antabus** si se consume alcohol.
- ✓ La cimetidina inhibe el metabolismo.
- ✓ Los barbitúricos y la difenilhidantoina, reducción de la vida media.
- ✓ El metronidazol inhibe el metabolismo de la Warfarina.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- o Giardiasis, balantidiasis y tricomoniasis infecciones por amebas en su fase tisular o invasiva.
- o Tinidazol y secnidazol pueden ser administrados para estas indicaciones en dosis única.
- o En infecciones anaeróbicas, Se recomienda el metronidazol en abscesos cerebrales, pélvicos e intraabdominales. Enterocolitis y colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*, gíngivoestomatitis, infecciones necrosantes de piel y tejidos blandos y como terapia empírica de la sepsis, combinado a un betalactámico con o sin aminoglucósidos.

NITAXOZANIDA

Muestra amplio espectro frente a diversos parásitos intestinales, tanto protozoos (criptosporidiasis, giardiasis, amebiasis, blastocitos, ciclosporas, isosporas) como helmintos (*Trichuris*, *Ascaris* y *Enterobius*).

Fue aprobada por la FDA

- En noviembre 22/02: Niños 1 –11 años.
- Julio 21/04: 12 años y mayores.

MECANISMO DE ACCIÓN

- 1) **Efecto Antiprotozoario:** Interfiere con la transferencia de electrones dependientes de la enzima PFOR (Piruvato Ferredoxina Oxido Reductasa), esencial para el metabolismo del piruvato en los organismos anaerobios.

IMPORTANTE: Interfiere con el ciclo de replicación del ADN, al inhibir síntesis de ácidos nucleicos.

- 2) **Efecto Antihelmíntico:** Se produce por:
 - ✓ Alteración en el metabolismo de la glucosa.
 - ✓ Alteración en la secreción de acetilcolina.
 - ✓ Alteración en función del aparato de Golgi.
 - ✓ Disminución del consumo de glucosa.
 - ✓ Agotamiento de glucógeno que induce acidosis láctica en el parásito e Inhibición del transporte de electrones.

FARMACOCINÉTICA

- Absorción G.I. rápida.
- Biodisponibilidad aumenta con las comidas.
- Amplia distribución tisular.
- Metabolismo hepático metabolitos activos (tizoxanida -----: Glucurónido de tizoxanida)
- UPP en más del 99%.
- Eliminación:
 - *Tizoxanida*: Urinaria, Heces y Bilis.
 - *Glucurónido de tizoxanida*: Orina y Bilis

ESPECTRO

- **Actividad antiprotozoario:**
 - *E. histolytica*,
 - *Giardia lamblia*
 - *T. vaginalis*,
 - *Cryptosporidium parvum*
- **Actividad antihelmíntica:**
 - *A. lumbricoides*,
 - *Taenias spp.*
 - *Hymenolepis nana*
 - *Uncinariasis*
 - *Trichuris trichuria*
 - *Enterobius vermicularis*
- **Otros:** *Helicobáctter pylori*, Anaerobios (*C. difficile*, *C. perfringens*, *bacteroides*) *Fasciola hepática*.

EFFECTOS ADVERSOS

- **Gastrointestinales:** Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito
- **S.N.C:** cefalea
- **Pigmentación amarillenta** en ojos y orina
- **Aumento de creatinina, SGPT**

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad

PRECAUCIÓN: Embarazo (Categoría B) Lactancia.

IVERMECTINA

- Lactona macrocíclica.
 - Derivado del actinomiceto *Streptomyces avermetinus*.
 - Estimula conductancia del GABA → Paraliza nemátodos y artrópodos.
 - Amplio espectro contra parásitos.
- ✓ Es el tratamiento de elección para *Onchocerca volvulus*, *Mansonella ozzardi*.
 - ✓ Es eficaz igualmente frente a *S. stercoralis*, incluso en pacientes inmunodeficientes, en la larva migratoria cutánea, en *A. lumbricoides* y, en menor grado, en *T. trichiura* y *E. vermicularis*.
 - ✓ Paraliza nemátodos y artrópodos como el *Sarcoptes scabiei*. Principal indicación es la oncocercosis ocular.

MECANISMO DE ACCIÓN: Provoca un incremento de la entrada de iones cargados negativamente, sobre todo Cloro mediante la estimulación del GABA, que producen hiperpolarización y parálisis muscular del parásito, quien finalmente muere.

FARMACOCINÉTICA:

- Se absorbe bien por vía oral.
- Pasa a la leche materna.
- Vida media de 12 a 56 horas.
- Pico en plasma a las 4 horas.
- Concentración en plasma 50ng/cc
- Es metabolizada ampliamente y su semivida es de unas 12 h. Citocromo P450-3A4 metaboliza IVM.
- Apenas es excretada por la orina. < 1% excreta en orina.
- Excretada en heces en 12 días.

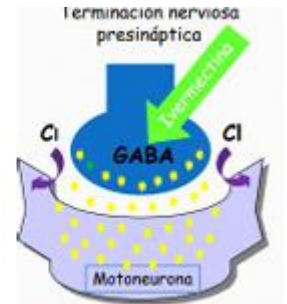
Paraliza los invertebrados

Bloquea transmisión química sináptica

- Canales aniónicos del glutamato
- Canales de cloro del GABA

No interfiere con

- Acetilcolina
- Norepinefrina
- Serotonina



REACCIONES ADVERSAS

- Puede provocar hipotensión ortostática.
- Puede producir prurito, edema, cefaleas, linfadenopatías, artralgias y mialgias.
- Todas estas reacciones son menos graves que las producidas por dietilcarbamazina.

USOS

- Aprobada para uso humano en abril 2001 (oncocercosis y estrongiloidiasis).
- En junio de 2004 aprobada para escabiosis.
- En septiembre de 2005 aprobada para pediculosis.