

LAS infecciones humanas por protozoarios son conocidas desde los primordios de la humanidad, con la descripción de

epidemias de malaria y de diarreas, muy probablemente, causadas por amebas patogénicas. La enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, la giardiasis, el calazar y la toxoplasmosis son otros ejemplos de protozoarios responsables por elevados índices de morbilidad y mortalidad entre los seres humanos.

Al largo de esta obra, discutimos diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de protozoarios. En la parte sobre antibióticos, reiteramos la acción de los macrólidos, tetraciclinas y anfotericina B en el tratamiento de la toxoplasmosis, de las leishmaniosis y de la malaria. Igualmente, ya presentamos la acción antiprotozoaria de las sulfonamidas, de las diaminopirimidinas y de las quinolonas y discutiremos en el Capítulo 25 las drogas utilizadas en el tratamiento de la malaria.

En este capítulo, complementaremos el estudio sobre los quimioterápicos activos contra protozoarios causadores de infección humana. Algunas drogas son, también, activas en la infección por el *Pneumocystis carinii*, antes situado entre los protozoarios y, actualmente, estudiado junto a las micosis.

La nitazoxanida, un quimioterápico de reciente lanzamiento en Brasil, con acción antiparasitaria, antibacteriana y antiviral, y que ejerce actividad terapéutica en la giardiasis y otras protozoarios, será discutida en el Capítulo 30.

DROGAS ANTIAMEBIANAS Y ANTIGIÁRDIA

La amebiasis es una de las enfermedades parasitarias que más preocuparon los científicos en la

búsqueda de medicamentos eficaces, considerando su amplia distribución en todos los países de la Tierra, la gravedad de algunas de sus formas clínicas, el desconfort y el abatimiento producidos por el parasitismo intestinal crónico y las repercusiones sociales de sus síntomas. Tratada desde tiempos inmemoriales, de modo empírico, con sales de bismuto, de mercurio, de arsénio y de antimônio, con resultados inciertos y, a menudo, nocivos, pasó a ser más bien controlada con la introducción de la ipecacuanha, planta nativa de Brasil y de donde se extrae la **emetina**, su alcaloide activo, cuyo uso, sin embargo, se acompaña de efectos adversos frecuentes y graves.

A partir de la segunda mitad del siglo XX, incontables medicamentos fueron sintetizados y utilizados en la terapia de la amebiasis, que, actualmente, se especifican para dos tipos de medicamentos: los 5-nitroimidazóis, con acción en las formas invasivas, y los derivados de la diclo-roacetamida (o haloacetamida), con acción en las formas císticas situadas en la luz intestinal. Los 5-nitroimidazóis son, también, en la actualidad, las drogas de elección para el tratamiento de la giardiasis, enfermedad en la cual la furazolidona, un derivado nitrofurano, es una alternativa terapéutica.

METRONIDAZOL Y OTROS 5-NITROIMIDAZÓIS

Los 5-nitroimidazóis utilizados en medicina humana son sustancias con propiedades

antiparasitarias y antimicrobianas. El metronidazol fue el primer representante de este grupo, utilizado en el tratamiento de la tricomoniasis y de las amebiasis humanas. Posteriormente, se verificó

la acción de este fármaco en el combate a bacterias anaeróbicas, transformándolo en uno de los principales medicamentos para el tratamiento de infecciones graves por estos microorganismos.

Metronidazol

Caracteres

Generales.

Espectro y

Mecanismo de

Acción

El metronidazol fue el primero 5-nitroimidazólico introducido en la terapéutica humana, en 1959, y permanece hasta hoy como el principal representante del grupo. Su empleo por vía oral constituyó un notable progreso en el tratamiento de la tricomoniasis, hasta entonces medicada con drogas de uso vaginal, con resultados terapéuticos inciertos y de difícil erradicación en el hombre. Enseguida, se estableció su potente actividad giardicida y amebicida, con eficacia tanto en la amebiasis intestinal como en la extraintestinal. En 1962, fue descubierta su acción contra bacterias anaeróbicas, al ser verificado, por Shinn, que pacientes con estomatitis de Vincent en uso del metronidazol para el tratamiento de la tricomoniasis se curaban de ambas enfermedades.

El metronidazol presenta elevada potencia antimicrobiana contra la mayoría de los cocos y bacilos anaeróbicos gram-positivos y gram-negativos, mostrándose activo en bacterias de los géneros *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Clostridium*, *Fusobacterium* y *Bacteroides*, incluyendo el *Bacteroides fragilis* y el *Clostridium difficile*. ES poco eficaz contra los anaeróbicos de los géneros *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus* y *Actinomyces*. Tiene acción contra *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* y *Campylobacter fetus*, pero no actúa contra los cocos y bacilos aeróbicos. Presenta potente acción contra protozoarios anaeróbicos, incluidos *Entamoeba histolytica*, *Giardia*

lamblia, *Trichomonas vaginalis* y *Balantidium coli*.

Es eficaz en el tratamiento de la dracunculosis y de la enfermedad de Crohn, en este caso por su acción contra anaeróbicos intestinales. La droga fue, también, ensayada en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, mostrándose ineficaz, y en la leishmaniasis cutánea, con resultados controversos. Puede mejorar la diarrea causada por microsporidios en pacientes con SIDA.

O metronidazol ejerce actividad bacteri-cida contra las formas quiescentes del *Mycobac-terium tuberculosis*, en focos de anaerobiose. Pero, las implicancias terapéuticas de este hecho son mínimas, visto que, en condiciones ha-bituais, el microorganismo no está en sitúa-ções metabólicas en las cuales sería suscetível a la acción del metronidazol.

A resistencia adquirida al metronidazol

é un acontecimiento raro entre las bacterias anaeróbias. Eventualmente, cepas de *Tricho-monas vaginalis* y de *B. fragilis* se muestran resistentes por alteración en la permeabilidade a la droga o modificación en el metabolismo, con disminución de su nitrorredução. Falla te-rapêutica de la

vaginite por *Trichomonas* puede ocurrir, no por resistencia del protozoario, pero porque microorganismos aeróbios de la flora vaginal, tales como *Y. coli*, *Enterococcus*, *Pro-tuyos* y otros pueden absorber el metronidazol, con esto disminuyendo su concentración local. La resistencia del *Helicobacter pylori* es variable, pudiendo ocurrir entre 11% y 70% en países desarrollados, y en hasta 90% de las muestras en países en desarrollo.

O metronidazol tiene actividad bacterici-de la y protozoaricida. Su mecanismo de acción resulta de la conexión de productos intermediarios (originários de su reducción intracelular) con el ADN, formándose complejos que inibem la replicación e inactivan el ADN, de esa forma impidiendo las síntesis enzimáticas y causando la muerte celular. Su acción selectiva sobre mi-croorganismos y

parásitos anaeróbios es debida a la presencia, en estos agentes infecciosos, de un sis-tema de proteínas de bajo potencial de oxir-reducción, semejante a la ferridoxina, que reduce el metronidazol a productos intermediarios, los cuales tienen la acción tóxica y son responsables por la actividad antimicrobiana. El hecho de los gérmenes aeróbios no sean capaces de reducir la droga explica su insensibilidad a ella. Su toxicida-de para el hombre es baja; sin embargo, me los-trou-se mutagênico para algunas bacterias y, en altas concentraciones, provoca neoplasia del pulmón en camundongos y tumor de figado y de mama en ratones. Tales efectos no fueron observados en hamsters y no existe suya con-provação en el hombre.

Farmacocinética, Metabolismo

El metronidazol es rápidamente absorbido por vía oral, retal e IV. Esa absorción por vía oral es rápida y casi completa, teniendo la biodisponibilidad del 90% a 95%. Esta absorción no es alterada por la ingesta de alimentos. La absorción por vía retal, bajo la forma de supositorios, también es adecuada, con biodisponibilidad del 60% a 70%. Por vía retal, el nivel sérico es más bajo y solamente alcanzado en cuatro horas. El metronidazol se distribuye por los líquidos y tejidos orgánicos, alcanzando concentración terapéutica en el líquido cefalorraquídeo y en el pus de abscesos, inclusive del absceso cerebral. ES, también, encontrado en la saliva y en la leche materno y es segregado en el estómago, ateniendo elevada concentración en el jugo gástrico. ES pequeña su conexión a las proteínas séricas, menos del 20%. Su media-vida sérica es de siete a 10 horas, lo que posibilita el tratamiento de infecciones por bacterias anaeróbicas intestinales con la administración de una dosis diaria elevada.

Este 5-nitroimidazólico sufre metabolización hepática, eliminándose por vía urinaria y en parte por vía biliar. Su principal metabolito es el hidroximetronidazol, que mantiene la actividad contra bacterias anaeróbicas. En pacientes con insuficiencia renal, no hay la necesidad de proceder ajustes en la dosis, pues la droga metabolizada es eliminada por vía biliar. En los enfermos en hemodiálisis, el metronidazol

es removido en 50%; por eso, es indicada una dosis suplementaria igual a la mitad de la dosis habitual. ES poco removido en pacientes en diálisis peritoneal. En pacientes con insuficiencia hepática, la droga sufre acumulación, pudiendo causar neurotoxicidad, necesitando ajustes en el esquema terapéutico, preferentemente por dosis sanguíneas de su nivel circulante. Si esto no sea posible, y considerando que en pacientes con cirrosis hepática la media-vida del metronidazol prácticamente dobla, ateniendo cerca de 20 horas, se recomienda que, en

pacientes con insuficiencia hepática, el intervalo entre las dosis sea duplicado.

Indicaciones Clínicas y Dosis

El metronidazol está indicado en las infecciones por bacterias anaeróbicas, comprendiendo

las peritonitis y pelviperitonitis consecuentes

a perforación intestinal traumática y úlceras perforadas, apendicitis supurada, aborto séptico, así como en los abscesos abdominales, subfrénicos, hepáticos y cerebrales, en las fascitis necrotizantes y mionecrosis. En estas situaciones clínicas, es administrado, preferentemente, por vía oral, reservándose las vías IV y retal para casos de mayor gravedad o que no puedan recibir la medicación por la boca. La dosis recomendada, sea cuál sea la vía de administración, es de 15 mg/kg (1 g para un adulto de 60 a 70 kg), como dosis inicial, seguida de 7,5 mg/kg (400 o 500 mg en adultos), cada 6 o 8 horas. Por vía IV, la dosis debe ser diluida en 100 ml de solución salina o glicosada, neutralizada con bicarbonato de sodio (1 mEq para cada 100 mg), aplicada lentamente por el tiempo de una hora. Actualmente, existen preparaciones comerciales presentadas en frascos con 100 ml, conteniendo 500 mg, y en frascos con 300 ml, conteniendo 1,5 g del metronidazol, listos para uso. La presentación intravenosa de 1,5 g es apropiada para el tratamiento, en dosis única diaria, de infecciones intra-abdominales causadas por bacterias intestinales anaeróbicas en adultos. El metronidazol es poco eficaz en los abscesos pulmonares.

El tratamiento de la infección por la *H. pylori* puede ser realizado con diferentes esquemas terapéuticos. En las regiones donde es elevada la resistencia de la bacteria al metronidazol, es preferible la utilización de regímenes que no incluyen esta droga u otros imidazólicos (p. ej., omeprazol + amoxicilina + claritromicina; u omeprazol + bismuto + amoxicilina). En los locales donde la resistencia de la *H. pylori* a los imidazólicos es baja, se puede utilizar el omeprazol asociado con el metronidazol y la claritromicina o la amoxicilina o sales de bismuto. Esos esquemas de tratamiento permiten la erradicación de la bacteria en cerca de 90% de los casos. En los fallos terapéuticos, se puede indicar el omeprazol (o pantoprazol o otro inhibidor de bomba de protones) asociado con dos o tres de los siguientes antimicrobianos: bismuto,

tetraciclinas, claritromicina, furazolidona, amoxicilina y metronidazol o tinidazol. El metronidazol, en esos esquemas de tratamiento, es utilizado en la dosis de 250 mg, cuatro veces al día (en las comidas y al acostar),

o 500 mg, de 12/12 horas, por siete a 14 días. Las dosis de los demás medicamentos son: tetra-ciclina – 500 mg, cuatro veces al día, o del-xiciclina, 100 mg, de 12/12 horas; amoxicilina

– 1 g, de 12/12 horas; furazolidona – 200 mg, tres veces al día; subsalicilato o subcitrato de bismuto – dos comprimidos, cuatro veces al día y al acostar; claritromicina – 500 mg, de 12/12 horas; omeprazol – 20 mg, dos veces al día, antes de las comidas. Infelizmente, en nuestro país, es elevada la resistencia de la *H. pylori* al metronidazol.

En el tratamiento de la diarrea y de la colite pseu-domembranosa causadas por el *Clostridium difficile*, el metronidazol es, actualmente, utilizado preferentemente a la vancomicina. En esta indicación, la droga es administrada por vía oral, en la dosis de 250 mg, de 6/6 horas, durante 10 días.

En la vaginitis por anaeróbios y por *G. vaginalis* (vaginosis bacteriana), la dosis recomendada para adultos de 2 g, en dosis única, es tan eficaz cuanto 500 mg, dos veces al día, durante siete días. En la tricomoniasis vaginal, se puede utilizar el esquema de 2 g, en dosis única, o 500 mg, dos veces al día, durante siete días. En esa infección, se recomienda el tratamiento simultáneo del compañero sexual. El uso tópico del metronidazol gel intravaginal, dos veces al día por cinco días, puede ser una alternativa de tratamiento en mujeres embarazadas y nutrices.

En la amebiasis intestinal y extraintestinal, la dosis es de 750 mg, tres veces al día, durante cinco a 10 días. En niños, se emplea la dosis de 50 mg/kg/día, dividida en tres tomas, durante 10 días. Es recomendable la ingesta del medicamento después de las comidas. Debido a su rápida y casi completa absorción en el intestino delgado, la concentración del metronidazol en la luz del intestino grueso es pequeña. Por este motivo, la droga es poco eficaz en la erradicación de los cistos eliminados por portadores crónicos de la *Entamoeba histolytica*, relatándose falla terapéutica en cerca de 40% de

los casos tratados durante cinco días. Por eso, es recomendable, en los eliminadores crónicos de cistos, el uso de drogas antiamebianas no absorbibles, como la etofamida, la diloxanida o el teclozan.

En la giardiasis, la posología en adultos es de

250 mg, tres veces al día, durante cinco días y, en niños, se emplea la dosis de 15 mg/kg/ día, dividida en tres tomas, por cinco a siete

días. En la balantidíase, el esquema terapéutico es el mismo de la amebíase, mantenido por 10 días. El índice de cura obtenido con el metronidazol en estas protozooses intestinais se sitúa entre 90% y 95%.

En la terapéutica de la leishmaniose cutânea causada por la *Leishmania mexicana*, existen relatos de la cicatrização de las lesiones con la ad-ministração de 250 mg del metronidazol, de 12/12 horas, durante 15 días, o en dos sé-ries de 10 días con intervalo de 10 días entre las series.

En el tratamiento de la dracunculose, el metro-nidazol se mostró eficaz en la dosis de 400 mg, tres veces al día, durante cinco días, provocan-del la expulsión del gusano y regressão de la síntoma-tologia. En la enfermedad de Crohn, el uso de la droga ha proporcionado mejora clínica

con la dosis de 1,5 g al día, fracionada en tres toma-de las, durante dos a cuatro meses.

Efectos Adversos e Interacciones

Habitualmente, es buena la tolerancia al me-tronidazol. Algunos pacientes refieren quejas de náuseas, dolor abdominal, cefaleia, anorexia y sensación de me gusta metálico desagradable en la boca. En raros casos, con el uso de dosis altas y por tiempo prolongado, puede ocurrir neuropatía, con parestesias, reversíveis con la suspensión de la droga. En pacientes con insufi-ciencia hepática en uso de dosis normales o en la superdosagem, puede haber neurotoxica-de central, con disturbios mentales. Raramente fue asociada la ocurrencia de pancreatite.

La orina de pacientes en uso del metro-nidazol puede tomar una

coloração gusano-le lo-oscuro. La droga interacciona con la varfarina, potencializando su acción anticoagulante. No son descritos efectos teratogênicos del metro-nidazol y su uso en la gestante no se acom-panha de anormalidades congénitas. Debe ser evitado su uso en la nutriz, pues la droga es eli-minada en la leche, que queda con me gusta desagradável, además de poder modificar la microbiota intestinal del lactente.

Se recomienda que los pacientes se abs-hayan de la ingesta de bebidas alcoólicas en-cuanto permanezcan bajo tratamiento, pues el metronidazol provoca efecto semejante al dissulfiram (Antabuse®) se haya ingesta

de alcohol (vômitos intensos, congestão ge-neralizada, cefaleia, confusión mental, estado psicótico y hasta muerte). No hay interacción del metronidazol con la fenitoína y el diazepam, pero con la varfarina hay elevación de sus niveles. El metronidazol es presentado en formulaciones para uso oral y parenteral y para aplicación tó-pica vaginal.

Disponibilidad de la Droga

El metronidazol consta de la RENAME y está disponible en centros gubernamentales de aten-ção a la salud. ES comercializado en presentación genérica (Metronidazol^G), en comprimidos con 250 mg y 400 mg, en gel y crema vaginal, y en la especialidade farmacéutica de referencia Flagyl® (Aventis Pharma), en comprimidos con 250 mg y 400 mg, en solución pediátrica con 40 mg/ml, en solución injetável en fras-cos con 100 ml conteniendo 500 mg y en gel y crema para uso ginecológico. ES también desnudo-nivel en medicamentos similares con varias presentaciones farmacéuticas.

Tinidazol

El tinidazol es, también, un derivado 5-nitroimidazólico, introducido en 1969, apre-sentando actividad contra gérmenes anaeróbios, tricomonas y protozoarios intestinais del ho-mem similar a la del metronidazol. El mecanismo de acción del tinidazol es igual al del metronidazol, así como su farmacocinética. Sufre rá-pida y completa absorción en el intestino delgado y se difunde por todos los líquidos y tejidos or-gánicos. Existe una correspondencia entre los niveles séricos obtenidos con 2 g del tinidazol por vía IV y los obtenidos con la dosis de 1,6 g por vía oral. Su biodisponibilidad oral es del 90% y la media-vida sérica de 9 a 14 horas. Atraviesa la barrera placentária y está presente en la leche hu-mano. Aunque no se conozca su seguridad durante la gestação, la droga no es recomienda-de la en la gestante en el primer trimestre de la gravi-diez, pues causa alteraciones fetais en animales

de experimentación. Su uso es contraindicado en la nutriz por los motivos referidos para el metro-nidazol. Se elimina, principalmente, por vía urinária, en la mayor parte bajo la forma de meta-bólitos, siendo solamente en 25% bajo forma atuve-

va. En los pacientes con insuficiencia renal, no hay la necesidad de modificaciones en el esquema terapéutico; pero, en pacientes con insuficiên-cia hepática, se aplican las mismas considera-ções presentadas para el metronidazol.

El tinidazol es eficaz en el tratamiento de la giardiase y de la tricomoniase en la dosis de 150 mg, dos veces al día, veía oral, durante cinco días, para adultos, recomendándose la mitad de la dosis para niños abajo de 12 años de ida-de. Buenos resultados son, también, obtenidos con la administración de la dosis única de 2 g, en adultos, y 50 mg/kg, en niños. Reco-menda-si la toma del medicamento después de la alimentación. En la tricomoniase urogenital fe-minina, es conveniente asociar el tratamiento local con cremas y comprimidos vaginais en aplicación dos veces al día, durante siete días. Se recomienda, también, el tratamiento del compañero sexual. En la amebíase intestinal agu-de la, existen varios esquemas terapéuticos. El más empleado es la dosis, para adultos, de 2 g/día, en una única toma o fracionada de 12/12 horas, durante dos a tres días. En la amebíase extraintestinal, la duración del trata-mento es de cinco a 10 días. En niños, la dosis es de 50 mg/kg/día. Como ocurre con el metronidazol, en eliminadores crónicos de cistos de ameba, la acción del tinidazol es más pequeño del que a de las drogas antiamebianas no ab-sorvéis. El tinidazol es recomendado en el tra-tamiento de la infección por el *Blastocystis hominis*, en la dosis de 50 mg/kg/día (2 g/día en adultos), en dosis única diaria durante cinco días.

En las infecciones por bacterias anaeróbias, el uso del tinidazol por vía IV ha asegurado buena respuesta en la terapéutica inicial de sepses, infecciones ginecológicas e intra-abdominais, en la dosis de 400 a 800 mg, cada 12 horas, en adultos. La administración por vía oral, en la dosis diaria de 2 g, es, igualmente, eficaz.

Como ocurre con otros derivados ni-troimidazólicos, los pacientes en uso del tini-dazol

deben abstenerse de la ingesta de bebidas alcohólicas. Su empleo debe ser evitado en la gestante, durante el primer trimestre de la gestação y durante la amamentação.

El tinidazol es comercializado en apresentação genérica (Tinidazol^G), en comprimidos con 500 mg, y en la especialidade farmacéutica

de referencia Pletil® (Farmacia), en comprimidos con 500 mg. Existen varias apresentationes comerciales del tinidazol asociado con antifúngicos para uso ginecológico.

Nimorazol (Nitrimidazina)

O nimorazol, o nitrimidazina, fue sintetizado en 1963 y pertenece al mismo grupo químico y presenta las mismas propiedades antibacterianas y antiprotazoarias del metronidazol, mostrándose eficaz en el tratamiento de las infecciones por gérmenes anaeróbicos y de las protozoosis intestinales, donde alcanza índice de cura superior a 90%. La droga es absorbida por vía oral, eliminándose por vía urinaria en 15% bajo forma activa.

El nimorazol es eficaz en el tratamiento de giardiasis, tricomoniasis y balantidiasis, utilizándose en la dosis de 250 mg, dos veces al día, durante cinco días, en adultos. Niños abajo de 10 años de edad deben recibir mitad de la dosis. Se recomienda administrar el medicamento después del desayuno y la cena. En la amebiasis intestinal y extraintestinal, la dosis y el tiempo de uso son doblados. Así, en adultos, la posología es de 500 mg, dos veces al día, durante 10 días. Su tolerancia costosa es buena, habiendo quejas de náuseas, dolor abdominal y cefalea de poca intensidad. La droga colorea la orina en rojo. No está establecida su seguridad en el embarazo.

El nimorazol es presentado, comercialmente, en comprimidos con 500 mg, en la especialidad farmacéutica Naxogin® (Farmacia).

Secnidazol

El secnidazol es, también, un derivado 5-nitroimidazólico con actividad contra protozoos intestinales y bacterias anaeróbicas, inclusive la *Gardnerella vaginalis*. ES absorbido por vía oral, presentando biodisponibilidad de próxima del 100%. Se distingue por su media-vida prolongada de 17 horas, permitiendo mantener concentración sérica en niveles terapéuticos por 48 horas. ES

pequeña su conexión proteica, menos del 10%. Sufre metabolización hepática, eliminándose por la orina bajo la forma de metabolitos, principalmente derivados hidroxilados. La droga se muestra activa en el tra-

tamento de tricomoniase urogenital, amebíase intestinal aguda, giardiase y vaginites inespecíficas por *G. vaginalis*, empleada en la dosis única de 2 g, en adultos, o 30 mg/kg en niños, toma, de preferencia, junto a una comida. En la amebíase hepática, es recomendada en la dosis de 2 g/día, en una única toma diaria, durante dos a cinco días. En niños, la dosis es de 50 mg/kg/día.

El secnidazol presenta buena tolerancia, pudiendo causar tontura, náuseas, vómitos, cefalea, anorexia y diarrea de pequeña intensidad. La droga interacciona con el alcohol, produciendo efecto del tipo disulfiram, descrito para el metronidazol. El secnidazol se presenta como una droga particularmente útil en pediatría, por proporcionar elevado índice de cura en la giardiase, con el empleo de dosis

única. No es conocida la seguridad del uso del secnidazol en gestantes. Como ocurre con otros nitroimidazólicos, la droga no es recomendada en el inicio de la gestación y es contraindicada en la nutriz, por hacer la leche amarga.

El secnidazol es comercializado en Brasil, en presentación genérica (Secnidazol^G), en comprimidos con 1.000 mg, y en suspensión oral con 30 mg/ml, y en la especialidad farmacéutica de referencia Secnidal® (Aventis Pharmela), en comprimidos con 1.000 mg, y en suspensión oral con 30 mg/ml. ES disponible en medicamentos similares con varias presentaciones farmacéuticas.

DERIVADOS DE La DICLOROACET

AMIDA (O HALOACETAMIDA)

Varios medicamentos de este grupo ya fueron disponibles para uso clínico (clefamida, diloxanida y otros), pero cayeron en desuso con la introducción del teclozan y de la etofamida.

Teclozan

El teclozan fue introducido en 1961 en la terapéutica de la amebíase. ES una sustancia poco absorbida por vía oral, concentrándose, la mayor parte de la dosis administrada, en el intestino en el grueso y en las heces, donde ejerce acción sobre trofozoítas y quistes de la *Y. histolytica*. La droga fue empleada en varios esquemas terapéuticos,

en la amebíase intestinal crónica, y, actualmente, é recomendada, en adultos, en la dosis única de 1,5 g, toma de una sólo vez o fracionada en tres tomas durante 24 horas. Ese esquema de dosis proporciona un índice de cura entre 75% y 100% y simplificó, extraordinariamente, el tratamiento de la parasitose en suya localiza-ção intestinal. En niños con edad inferior a siete años, se recomienda la dosis de 50 mg, tres veces al día, durante cinco días, o cinco veces al día, durante tres días. Los efectos ad-versos con su utilización se manifiestan por náuseas, dolor epigástrica y constipação, pero son poco frecuentes y de pequeña intensidad.

Por su eficacia antiamebiana, su facilidad de uso y su buena tolerancia, el teclozan participa del moderno arsenal terapéutico contra la amebíase intestinal crónica. ES presentado, comercialmente, en comprimidos con 100 mg y 500 mg y en suspensión con 50 mg/5 ml, en la especialidade farmacéutica Falmonox® (Sanofi Synthelabo).

Etofamida

A etofamida, o etilclordifene, fue intro-duzida en 1969, presentando, como los de-más compuestos de ese grupo, acción amebicida sobre a *Y. histolytica* de localización intestinal. No sufre absorción por vía oral, eliminándose totalmente por las heces. Ha sido usada en la terapéutica de la amebíase intestinal en adultos, en el esquema terapéutico de 100 mg o 200 mg, cinco veces al día, durante tres días, con ín-dice de cura del 100%, pudiendo también ser administrada en la dosis de 500 mg, dos veces al día, por tres días, con índice de cura se-melhante. Niños reciben mitad de la dosis. La tolerancia a ese medicamento es excelente.

La etofamida es comercializada en la especia-lidade farmacéutica Kitnos® (Pfizer Pharma-cia), presentada en comprimidos con 500 mg y en suspensión con 100 mg/5 ml.

Las leishmanioses cutânea, tegumentar y visceral son tratadas por los mismos medica-mentos, entre los cuales los antimoniais sitúan-

si como las drogas de elección. La anfotericina B, discutida en el Capítulo 30, es una elección igualmente importante y, no fuera el elevado coste de sus presentaciones lipídicas, serían estas las drogas de elección, por su eficacia y acción sobre estirpes de los parásitos que se muestran resistentes a los antimoniais. La aminosidina, discutida en el Capítulo 13, sobre los aminoglicosídeos, se viene firmando como otra opción terapéutica y surge, ahora, una nueva alternati-va, con la introducción para uso clínico de la mil-tefosina, la primera droga de uso oral para el tratamiento de esa protozoose. En este capítulo serán discutidos los antimoniais, las diamidinas aromáticas y la miltefosina.

ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

La aplicación de los antimoniais en la quimio-terapia se inició en 1906, cuando el tartarato de potássio y antimônio, conocido desde el siglo XVI como tártaro emético, pasó a ser empleado en la tripanossomíase africana. En-tretanto, cupo a Gaspar Viana, en 1912, de-monstrar el valor terapéutico de ese antimonial en la leishmaniose tegumentar. Luego, la droga se mostró igualmente eficaz en la leishmaniose cutânea y en el calazar, siguiéndose el descubrimiento de nuevos compuestos con menor toxicidade. Su valor actual es solamente histórico.

Los antimoniais son utilizados bajo a serme lo de derivados trivalentes y pentavalentes. Los primeros son más tóxicos y, prácticamente, abandonados en la terapéutica moderna. Eventualmente, son usados como medicamentos alternativos para el tratamiento de la esquistossomose japônica y en las infecciones por el *Clonorchis sinensis* y por los *Opisthorchis felineus* y *Lo. viverrini*.

Los antimoniais pentavalentes constituyen, aún hoy, los quimioterápicos de elección para las leishmanioses tegumentar y visceral. Su mecanismo de acción sobre las leishmânias permanece incierto. Las drogas no ejercen efecto parasiticida

sobre las formas de leptomonas en culturas; sin embargo, reducen los parasi-te las intracelulares en las lesiones leishmanióticas. Algunos autores argumentan que para oco-rer la actividad antiparasitária, los antimoniais pentavalentes serían reducidos la trivalentes, que ejercerían la acción leishmanicida; otros autores, sin embargo, admiten que las drogas no