

REPASO DE LAS DROGAS ANTIAMIBIANAS

Por ALBERTO ALBORNOZ-PLATA*

La amibiasis tiene importancia grande en nuestro medio, ya que puede considerarse epidémica o endémica en muchas zonas. No es raro observar que hay numerosos casos graves, incluso de diagnóstico difícil, que solamente un tratamiento de prueba permite aclarar.

Se han ensayado no pocos remedios para el tratamiento de esta enfermedad. Pero, hasta hace poco, con el advenimiento de los derivados del IMIDAZOL, se han abierto nuevas perspectivas terapéuticas. Es lo que se está comprobando a diario, hasta el punto de que la mayoría de las drogas que se utilizaban antes, han quedado desplazadas por las recientemente descubiertas. En general, las drogas comprenden ahora tres tipos diferentes:

1 - Amebicidas Intestinales o Luminales:

Han sido las más empleadas en el curso de los años. Únicamente actúan en la luz del intestino. De donde, el nombre de luminales. Tienen como característica que no se absorben y que obran localmente, en forma directa contra la amiba alojada en la mucosa intestinal. Por ese motivo, no pueden utilizarse en las formas extraintestinales de la amibiasis, por ejemplo, en el absceso hepático.

2 - Amebicidas Tisulares:

Son drogas que sí se absorben y que van a obrar en los tejidos, especialmente a nivel hepático. Aún se utilizan y conservan bastante importancia terapéutica.

3 - Amebicidas Tisulares y Luminales:

Son, realmente, las principales drogas en la actualidad, porque obran a todo nivel. A nivel de la mucosa intestinal, cuando el trofozoito ha formado úlcera y donde pueden encontrarse quistes, y a distancia del intestino, por ejemplo, en la amibiasis hepática, en la amibiasis cutánea etc. De manera que este tercer tipo de drogas tiene doble acción. Su efecto local les concede importancia para el tratamiento de los portadores asintomáticos de quistes.

I - Amebicidas Intestinales o Luminales:

De estas drogas se utilizaron hace mucho tiempo los derivados:

1 - Arsenicales. Entre estos se encuentran el Carbasone y el glicobiarsol, ambos en descenso actualmente. El Carbasone es un arsenical pentavalente, menos tóxico que los trivalentes empleados para el tratamiento de la sífilis. El glicobiarsol se da en dosis de 500 mg, 3 veces al día, por un período de 7 a 10 días. Tuvo mucho éxito inicial.

2 - Hidroxiquinoleínas. Inicialmente existió el quiniofon, que es 8-hidroxiquinoleína, con un contenido de yodo del

28%, el cual se elimina en la orina dentro de un plazo relativamente rápido; se ha utilizado esta droga a razón de 50 a 75 ctgr., 3 veces al día, durante 5 días, aumentada luego de 75 ctgr. a 1 gramo, también 3 veces al día, por 5 días más. Otro compuesto del mismo origen, es la yodo-hidroxiquinoleína conocida con los nombres de Vioformo y Enteriovioformo. Contiene 40% de yodo y la dosis es de 500 a 750 mg., 3 veces al día, durante 10 días. Posteriormente se descubrió el Diiodohidroxiquin, con un contenido mucho más alto en yodo, el 64%. La dosis de esta última es de 0.65 ctgr., 3 veces al día, durante un período de 20 días. Estos derivados de la hidroxiquinoleína se usan poco, debido a que se han mencionado casos de neuritis del nervio óptico y otros problemas oculares.

3 - Dicloroacetamidas. Los derivados de estas drogas, luminales o intestinales, están representados principalmente por el furoato de diloxamide o Entamide la Clorbetamida y el pontalin, conocido en los Estados Unidos con el nombre de Mantomide. Hay otros como el Kitnos o Etofamida y la clorfenoxamida (Mebinol). Estos derivados de la Clorbetamida se dosifican en tabletas para dar una con cada comida, durante un período de 10 a 15 días. En verdad, han caído en desuso.

4 - En el grupo de las drogas luminales hay otros compuestos químicos. Por ejemplo grupo de drogas luminales, el Teclozan o Falmonox en tabletas de 100 mg. Para dar 3 al día, durante 5 días. El Quixalin, utilizado en alguna ocasión para el tratamiento de la amibiasis, es la clorhidroxiquinoleína. Se pensó que el cambio del radical yodo por el radical cloro tendría alguna importancia. Otro compuesto es la fenantroilquinona, el Entobex en tabletas de 50 mg. para dar 4 tabletas al día, durante 10 días. Este mismo Entobex, combinado con el Yodoclorhidroxiquinoleína y el oxifenonio, es el Mexaformo, droga de bastante consumo en nuestro medio. Su indicación se ha desviado a una forma popular, usándose para el tratamiento de todas las diarreas. Por ser un compuesto de yodoclorhidroxiquinoleína tiene el inconveniente de los efectos colaterales sobre el nervio óptico, como se vió anteriormente.

5 - Antibióticos: con acción luminal se han utilizado el estearato de eritromicina y la paromomicina (Humatin). Actualmente no se aconseja su uso.

II - Drogas antiamebianas de acción tisular.

Se absorben y, por consiguiente, actúan directamente en los tejidos. Se usan en el tratamiento de lesiones localizadas en la mucosa del colon, y especialmente, a nivel de hígado en caso de absceso hepático. Este grupo está representado por las siguientes drogas:

1 - Emetina. Medicamento muy antiguo, que se utiliza con bastante éxito por su efectividad. Se usa por vía subcutánea, en dosis de 1 mg. por kilo de peso, durante 10

* Miembro de Número Academia Nacional de Medicina. Profesor Asociado, Jefe Sección Gastroenterología Hospital La Samaritana, Bogotá.

días como máximo. Se han señalado efectos colaterales de tipo cardíaco, de manera que, cuando hay falla notoria del corazón, es preferible que el paciente guarde cama durante el tratamiento. Las inyecciones pueden producir dolor y es frecuente que este se advierta a los dos o tres días después de la aplicación.

2 - Dehidroemetina. Es un derivado sintético de la emetina con modificaciones en su radical químico. Posee la misma acción que la de aquella, con la ventaja de que se puede dar mayor dosis, de 1 a 2 mg. por kilo de peso y también, por 10 días. Se administra dehidroemetina por vía oral, pero en mi concepto esta forma carece de eficacia.

3 - Cloroquina. Ha sido usada desde hace muchos años, especialmente en el tratamiento del absceso hepático. La cloroquina o Aralén viene en ampollitas de 1 y 3 c.c. y en tabletas de 250 mg. Para la forma extraintestinal se aconsejan 4 tabletas diarias, durante 2 días, continuando con 2 tabletas diarias por 3 semanas. Es un tratamiento un tanto prolongado. En la forma inyectable, que es la preferible, se aplican 1 o 2 ampollitas en inyección intramuscular al día, durante 10 a 12 días. Antiguamente hacía parte del llamado tratamiento triconjugado para el absceso hepático, compuesto por tetraciclina, cloroquina y Emetina.

4 - Antibióticos. Se ha reconocido que algunos antibióticos tienen acción en las formas extraintestinales, especialmente la tetraciclina y la oxitetraciclina en dosis de 500 mg. por vía oral, cada 6 horas, durante 10 días.

III - Drogas de acción Luminal y Tisular: Este tercer grupo ha constituido una verdadera revolución en la terapéutica de la amibiasis, tanto intestinal como extraintestinal, por el descubrimiento del metronidazol y sus derivados. Originalmente fueron considerados, y aún lo son, como drogas tricomonocidas. Al cabo de un cierto tiempo, se observó que también tenían efectos contra la amiba. Los estudios han demostrado que su acción es doble, tanto en la luz del intestino como en los tejidos, y por eso día a día están desalojando a todas las drogas mencionadas anteriormente.

1 - Imidazoles.

En el año 1955 Nakamura descubrió el grupo con la Azomicina. En el año 1956 Horie demostró su acción tricomonocida, y tres años más tarde se descubre la principal droga del grupo: el metronidazol de acción franca-mente tricomonocida. Esta fue la primera indicación que se tuvo de dicha droga. Posteriormente, en el año 1966, Powell y sus compañeros ensayaron un derivado, el nirodazol, en el tratamiento de la amibiasis, pero se abandonó por ser muy tóxico.

Ya hacia el final de 1965, Gordeeva encontró in vitro la acción amebicida del metronidazol, y el grupo de Powell demostró en los humanos su eficacia en la amibiasis. Esto fue publicado en la revista *Lancet*, en 1966, y se destacó entonces la acción sobresaliente en casos de absceso hepático.

El nombre de metronidazol quiere decir, en relación con su nombre químico, Metil-nitroimidazole. La palabra imidazole viene de Azo, que indica la presencia de una molécula de nitrógeno.

El metronidazol se absorbe muy bien. De ahí que sea esencialmente una droga más tisular que luminal. La eliminación se hace por la orina, la cual se puede volver oscura en algunas circunstancias. La principal característica farmacológica es que se difunde en todos los tejidos del organismo. Se han hecho numerosos estudios sobre la

dosificación del metronidazol. La más práctica se originó hace ya bastante tiempo en México, en los seminarios internacionales que se celebran cada año sobre la amibiasis. Tal dosis es la de 9 tabletas diarias, a razón de 3 tabletas, cada una de 250 mg., con cada comida. El tratamiento se prolonga durante 10 días. En nuestro curso de gastroenterología invitamos a los estudiantes a usar la fórmula "9 x 10", es decir 9 tabletas durante 10 días. Es la dosis que se acostumbra para la amibiasis intestinal, ya sea de tipo invasora o de los eliminadores de quistes. También, en la amibiasis hepática. En los casos graves de amibiasis hepática se puede combinar el metronidazol con la emetina o la dehidroemetina por vía parenteral. En casos muy severos se puede agregar a estas dos drogas la cloroquina. Si, a pesar de este tratamiento de metronidazol, emetina y cloroquina, el paciente no mejora, se le envía a cirugía. Esto sucede pocas veces.

Al paciente que está bajo tratamiento con metronidazol se le debe contraindicar la ingestión de alcohol por el efecto antagonista que presenta este tipo de drogas. Entre tales efectos se han mencionado fenómenos dispépticos colaterales, caracterizados por náuseas y, a veces, vómito y meteorismo.

Estos síntomas se controlan dando, conjuntamente con el metronidazol, una dosis de metopramida, a cada comida. Los resultados son muy eficientes. También se ha mencionado otros efectos colaterales: leucopenia transitoria, vértigo, fenómenos de ataxia, crisis epilépticas. De suerte que es necesario vigilar la administración de drogas antiepilépticas en pacientes que reciben metronidazol. Algunos estudios en roedores han demostrado que el metronidazol puede tener una acción carcinogénica, a dosis muy altas y prolongadas, condiciones a las cuales jamás se llega en los humanos. Creo que sobre esto se ha especulado mucho, aunque la observación clínica está muy lejos de lo observado en animales. En conclusión, podemos decir que disponemos de un gran avance terapéutico en el tratamiento de la amibiasis mediante el uso del metronidazol o de sus derivados. No son aconsejables tratamientos inferiores a 10 días, pues no hay absoluta seguridad de que en menos tiempo se erradique la enfermedad. Debe recordarse que aún impera el criterio de lo que se llama la "amibiasis crónica". Se trata de pacientes que tienen crisis digestivas, ya sea con diarrea o costipación, meteorismo, dolores, etc., con exámenes coprológicos positivos para amiba histológica, los cuales son tratados repetidamente con infinidad de anti-amibianos, sin éxito ninguno. En ellos debe considerarse la posibilidad del síndrome colon irritable, diagnóstico el más seguro en las circunstancias dichas. El paciente con colon irritable puede ser también portador de amibas, lo cual entorpece el verdadero diagnóstico.

En relación con la amibiasis existe un hecho importante: la franca intolerancia a la leche. Los pacientes, al ingerir leche, sufren diarrea, meteorismo acentuado y dolor abdominal. Estos síntomas recuerdan lo que sucede en la alactasia. De modo que cabe sospechar que la amiba, por mecanismos enzimáticos, inhibe la lactosa intestinal. De ahí la indicación hoy día popular de prohibir la leche en estos pacientes.

Finalmente, conviene recordar que la rectosigmoidoscopia, un procedimiento diagnóstico al alcance de todo médico, debe verificarse en estos pacientes, a fin de aclarar totalmente si se trata de amibas o no, es decir, si realmente encontramos ulceraciones amibianas.

2 - Derivados del metronidazol. El cuadro que se anexa contiene un informe sobre los derivados del metronidazol

(Timidazol, Nifuratel, Nimorazol) disponible y sobre otros imidazoles aún en experimentación.

Es interesante para el médico, en especial para nuestro médico, saber que hay una serie de normas, así llamadas por una comisión del Ministerio de Salud Pública, las cuales comprenden medidas sobre las drogas que se utilizan en nuestro medio. Las normas son las siguientes:

NORMA No. 27

Establece cuales son las drogas que se aceptan en el tratamiento de la amibiasis. (Véase el cuadro que se anexa).

NORMA No. 28

Están indicadas las drogas que no son aceptadas hoy día.

NORMA No. 29

Se explica que no se aceptan asociaciones de antiambianos entre sí.

NORMA No. 30

Señala que tampoco se aceptan asociaciones de antiambianos con antimicrobianos. La No. 31 excluye asociaciones de antiambianos con antidiarréicos.

RESUMEN: Se ha hecho una revisión de las principales drogas que se utilizan en el tratamiento de la amibiasis, hasta llegar a las últimas que se conocen, o sea el grupo encabezado por el metronidazol y sus derivados. Se aconseja prolongar los tratamientos con cualesquiera de los derivados del metronidazole siquiera durante 10 días, para estar seguros de la erradicación del parásito. El paciente se abstendrá de ingerir alcohol durante el tiempo del tratamiento. Algunas molestias consecutivas al tratamiento, de tipo dispéptico, no tienen mayor gravedad y se manejan fácilmente con dieta apropiada. En casos de necesidad, se puede agregar metoclocamida al tratamiento.

Se revisa el concepto de "amibiasis crónica" que anteriormente se consideraba en muchos pacientes. Con tratamiento bien conducido y si los síntomas iniciales persisten es más prudente considerar el diagnóstico de un colon irritable. Es muy probable que paralelamente a la amibiasis haya un estado de alactasia. De ahí la marcada intolerancia a la leche que se manifiesta prácticamente en todos los pacientes con amibiasis.

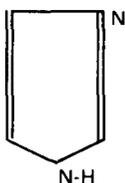
METRONIDAZOL

Deriva su nombre de:

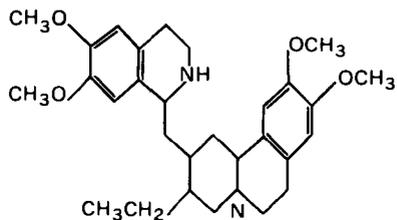
Metil-nitro-inidazole
-a- -b- -c-

Azo: por tener una molécula de N.

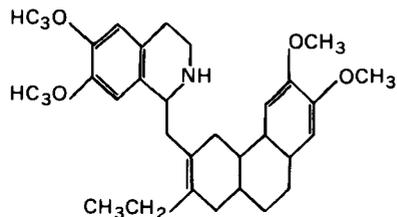
Núcleo IMIDAZOL:



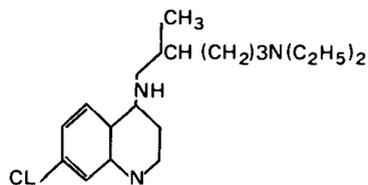
Hace parte de los AZOLES: varios átomos, en el cual al menos uno es N, "AZO".



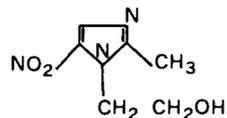
Emetina



Dehydroemetina

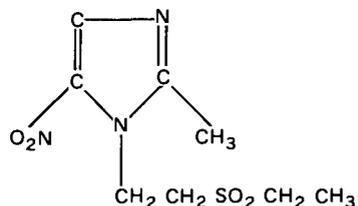


Cloroquina.

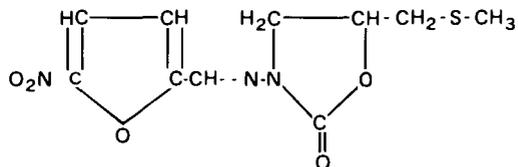


Metronidazole (Flagyl).

El tinidazol es el 1-2 (etil-sulfonil) etil-2-metil-5-nitroimidazol. Su fórmula estructural es la siguiente:



El Nifuratel*, (N-5-Nitro-2-Furfurilidene)-3-Amino-5-Metil-mercaptometil-2-Oxazolidinone), también denominado Metilmercadone tiene la siguiente fórmula estructural (12):



**DROGAS ANTIAMIBIANAS DE ACCION TISULAR Y LUMINAL
DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD**

DROGA	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION	DOSIS TRAT. DURACION	EFFECTOS COLATERALES
METRONIDAZOL	Flagyl Metronidazol	Tabletas 250 mg. 125 mg./ml.	"9 x 10" 3 tabletas con cada comida	Náusea, vómito, vértigo, ataxia, leucopenia, crisis epilépticas. En roedores carcinogénico genital.
TINIDAZOL	Fasigyn	Tabletas 500 mg.	4 tabletas simultáneas por 1 día (?) por 2 días (?)	Náusea, vómito, leucopenia.
NIMORAZOL	Naxogin	Tabletas 250 mg.	4 tabletas a.m. 4 tabletas p.m. 4 tabletas al otro día.	Náusea, vómito, leucopenia.
NIFURATEL	Macmiror	Cápsula 200 mg. 100 mg./ml.	6 al día por 10 días "6 x 10"	Muy buena tolerancia, en el 98.4%. Náusea, vómito.

IMIDAZOLES

- a) Nakamura en 1955 descubre el 2-nitroimidazol (Azomicina).
- b) Horie en 1956 encuentra su acción tricomonocida.
- c) 1959 se descubre el metronidazol con gran efecto tricomonocida.
- d) Powell, Wilmott, MacLeod, Elsdon-Dew en 1966 ensayan el producto Ciba 32-644 BA, NITROTHIAZOLES (niridazol) en amibiasis, pero se abandona por tóxico.
- e) Gordeeva en 1965 encuentra la acción amebicida in vitro del metronidazol.
- f) Powell et al, demuestra en humanos la eficacia del metronidazol en la amibiasis (Lancet 2 : 1329, 1966) y en el absceso hepático en 1966.

**MANUAL DE NORMAS FARMACOLOGICAS
DE LA COMISION REVISORA DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS**

MINISTERIO DE SALUD

Antiamibianos:

a - *Se aceptan*: (norma No. 27)

Carbazone
Clefamida (mebinol)
Clorhidroxiquinoleina
Cloroquina
Diiodohidroxiquinoleina
Clorhidrato de emetina
Etofamida (Kitnos)
Glicobiarzol (Wintodon)
Teclozan (falmonox)
Dehidroemetina
Diclorosalicilanilida
Metronidazol
Tinidazol
Nimorazol

DURACION DEL TRATAMIENTO ANTIAMIBIANO

"no hay estudios controlados que permitan sostener que en dos días se pueda curar a un paciente con amibiasis, y sí se cuenta con estudios que indican que el tiempo mínimo de tratamiento efectivo es de 10 días".

b - *No se aceptan*: (norma No. 28)

Acetarzone
Oleoresina de aspidina
Extracto de Ipeca
Yodoclorohidroxiquinoleina
Yodohidroxiquinoleina
Hidroxiquinoleina

No. 29 No se aceptan asociaciones de antiambianos entre sí.

No. 30 No se aceptan asociaciones de antiambianos con antimicrobianos.

No. 31 No se aceptan asociaciones de antiambianos con antidiarreicos.

**NUEVOS IMIDAZOLES
EN ESTUDIO Y DESARROLLO**

Tinidazol: etil 2-(2 metil-5-nitro-1-imidazolil): etil sulfona. Ya está comercializado.

Panidazol: 1-2-(piridil) etil 2-metil-5-nitroimidazol.

Flunidazol: 1-(2-hidroxi-etil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol).

"MF" nitroimidazol: 1-metil-2-(p-fluorenil)-5-nitroimidazol)

"MCA" nitroimidazol: 1-metil-2-(p-carboxomidofenil)-5-nitroimidazol.

Ronidazol: 1-metil-2-carbamoximetil-5-nitroimidazol.

Dimetridazol: 1,2-dimetil-5-nitroimidazol.