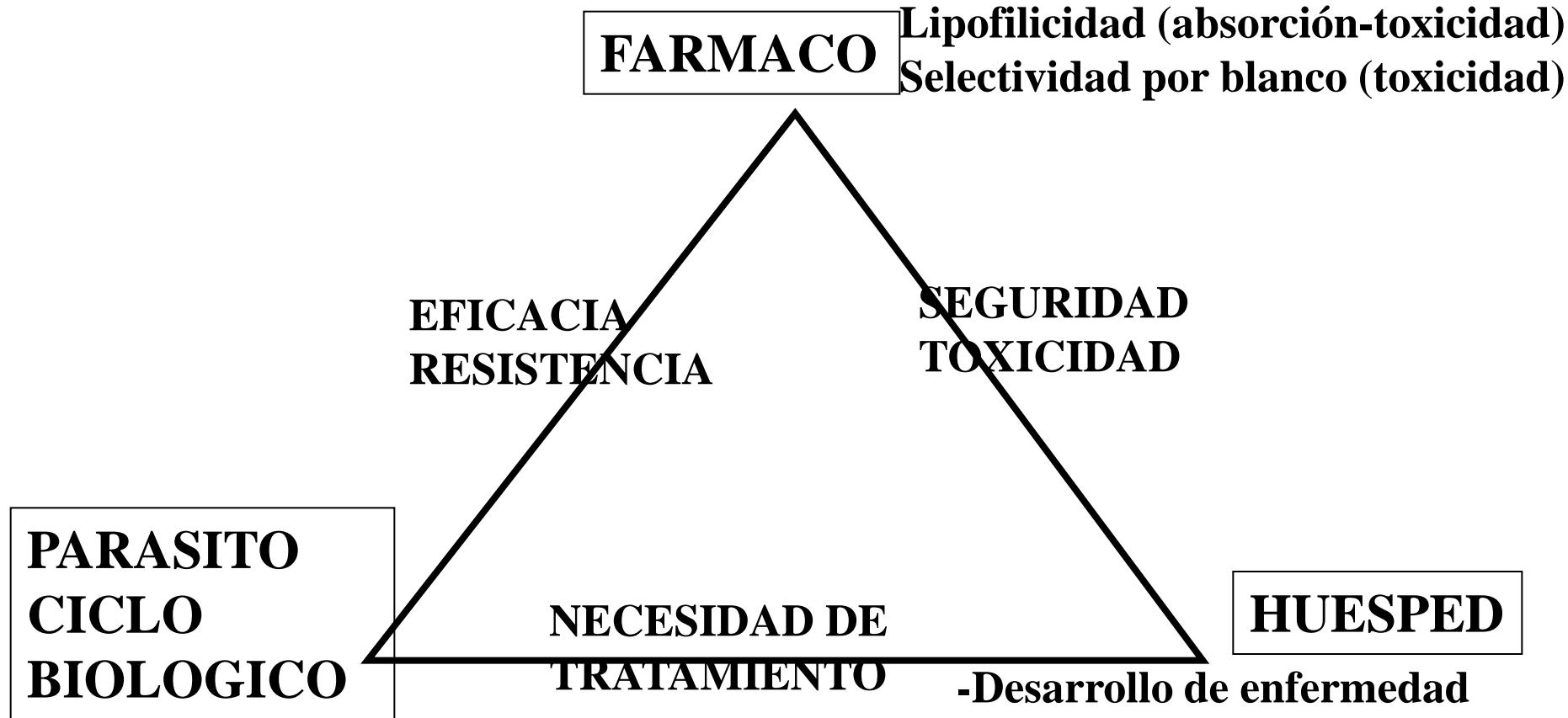


MECANISMOS DE ACCION Y RESISTENCIA A DROGAS ANTIPARASITARIAS

Factores que determinan la necesidad de aplicación, eficacia y seguridad de fármacos antiparasitarios



- Existencia de *blanco de acción*
- Accesibilidad del blanco (intracelular)
- Desarrollo de mecanismos de resistencia

- Desarrollo de enfermedad
- Capacidad de transmisión
- Capacidad de metabolización del fármaco (eficacia-toxicidad)
- Inmunosupresión (recaídas)

Blancos de acción de fármacos antiparasitarios

Metabolismo glicolítico

- Respiración mitocondrial
- Síntesis proteica
- Lípidos (membrana plasmática)
- Mecanismos de detoxificación (radicales libres)
- Citoesqueleto (polimerización de microtúbulos)
- Canales iónicos (transmisión neuromuscular)

Múltiples clases de blancos favorecidos por diversidad biológica de los parásitos

El espectro de acción es variable, habiendo antiparasitarios:

- Comunes a un mismo grupo taxonómico (Apicomplexa: antifolatos)
- Contra protozoos y helmintos (albendazol, nitazoxanida)
- Compartidos con otros agentes infecciosos (tetraciclina, clindamicina: antibacterianos; anfotericina B: antifúngicos)

Desarrollo de mecanismos de resistencia

LIGADO A USO MASIVO INDISCRIMINADO DE LAS DROGAS

1-Alteración del nivel intracelular de la droga

- Disminución de la captación**
- Aumento de la excreción**
- Inactivación por metabolismo o secuestro**

2-Disminución en la capacidad de la droga de afectar a su blanco.

- Disminución de la afinidad del blanco por la droga**
- Pérdida total del blanco**
- Desarrollo de caminos metabólicos alternativos al blanco**

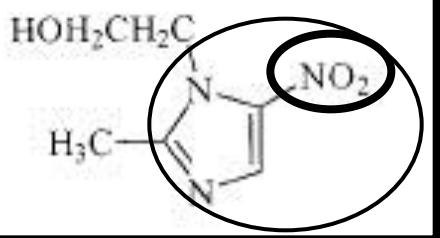
3-Sobreexpresión de mecanismos de reparación de proteínas, membranas o DNA por el parásito.

Fármacos antiprotozoarios que actúan por grupo nitro

NITROIMIDAZOLES

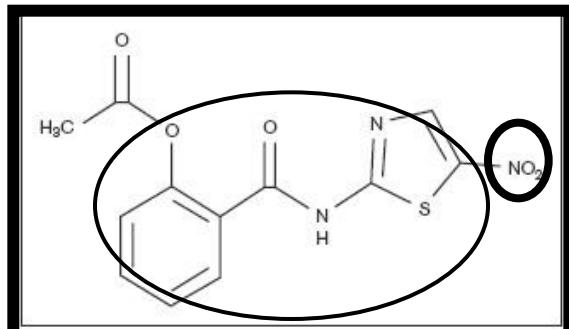
Metronidazol

(*E.histolytica*, *G.intestinalis*,
B.coli, *T.vaginalis*)



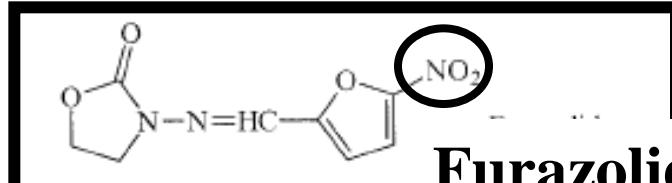
Benznidazol
(*T.cruzi*)

NITROTAZOLIL SALICILAMIDA

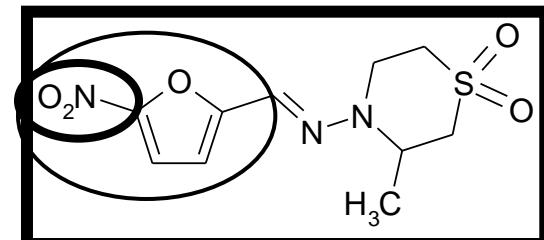


Nitazoxanida (*E.histolytica*,
G.intestinalis, *T.vaginalis*,
Cryptosporidium spp en niños,
helmintos)

NITROFURANOS

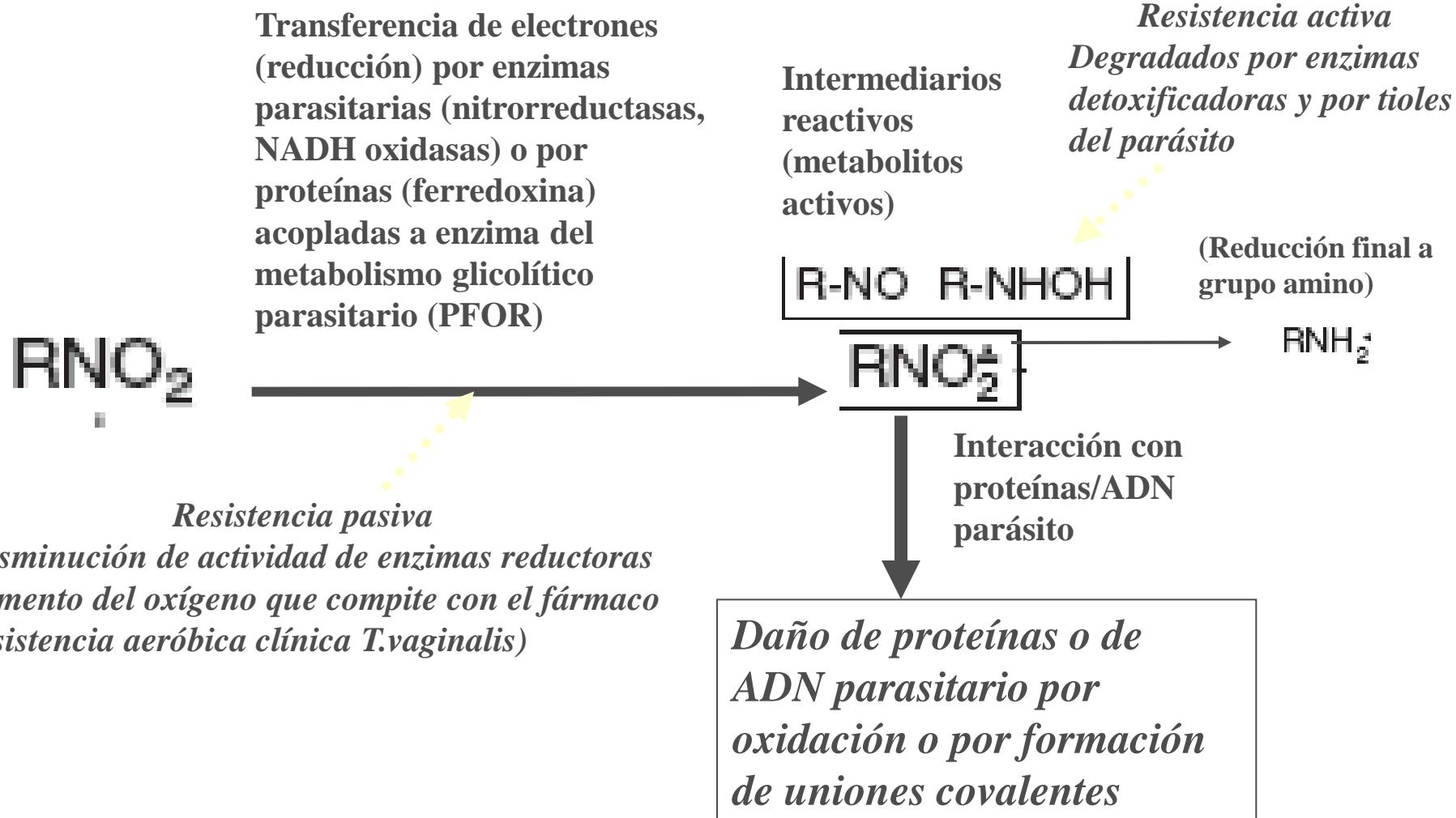


Furazolidona
(*Giardia intest*)



Nifurtimox
(*T.cruzi*)

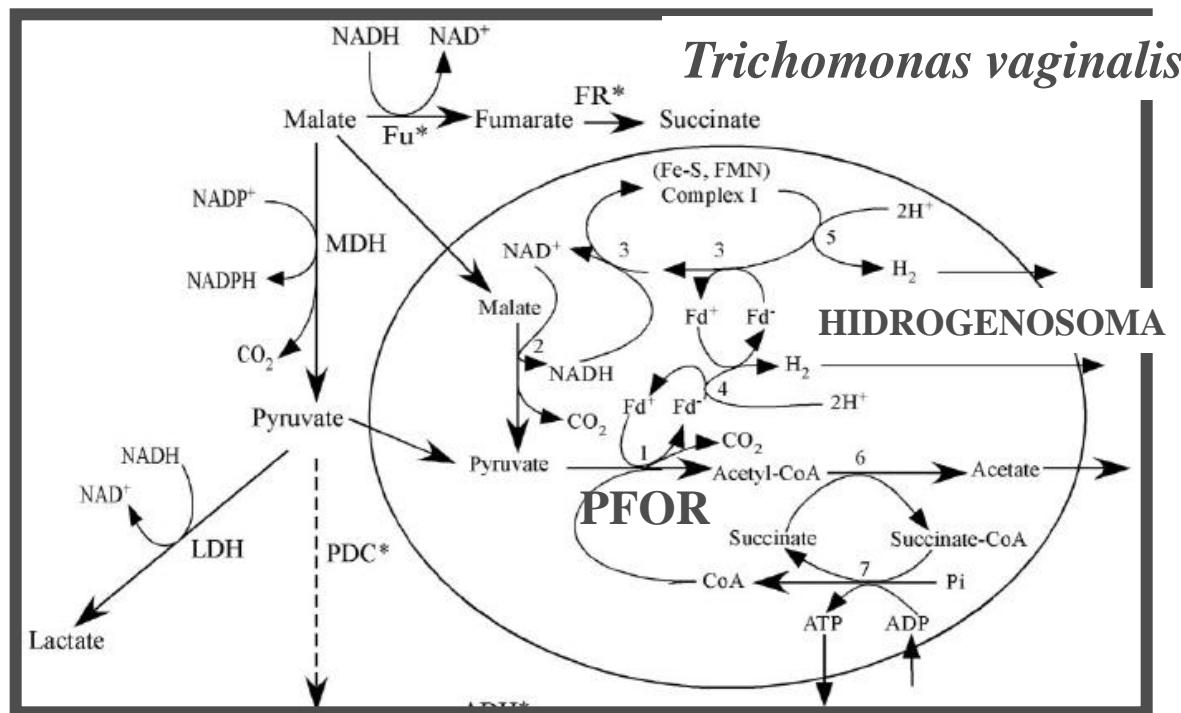
Acción y *resistencia* de fármacos antiprotozoarios que actúan por grupo nitro activado por el parásito



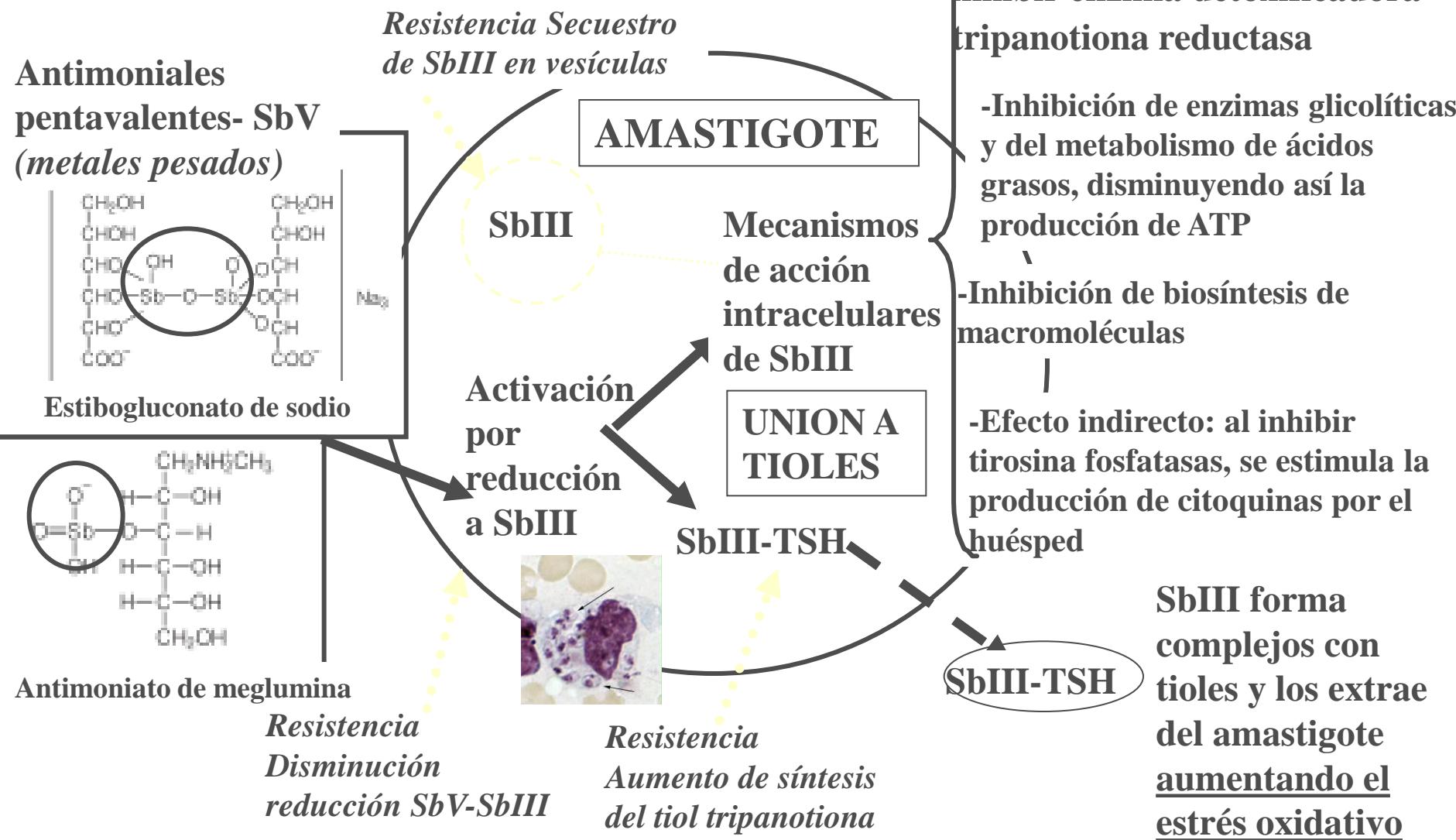
Molécula parasitaria activadora, condiciones de anaerobiosis/aerobiosis y calidad de intermediarios reactivos difieren según el fármaco –METRONIDAZOL ANAEROBIOISIS

PFOR : Ez Piruvato-ferredoxina oxidorreductasa convierte piruvato a AcCoA en *E.hystolitica*, *G.intestinalis* y *T.vaginalis* que carecen de mitocondrias propiamente dichas

El mecanismo principal de Nitazoxanida es por inhibición de la actividad enzimática de PFOR , se acumula piruvato y se altera el metabolismo bioenergético

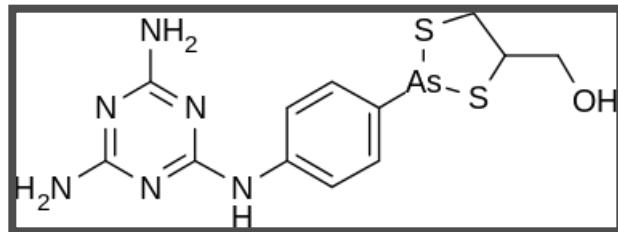


Leishmania spp: Acción y resistencia a los antimoniales por aumento de estrés oxidativo y otros mecanismos

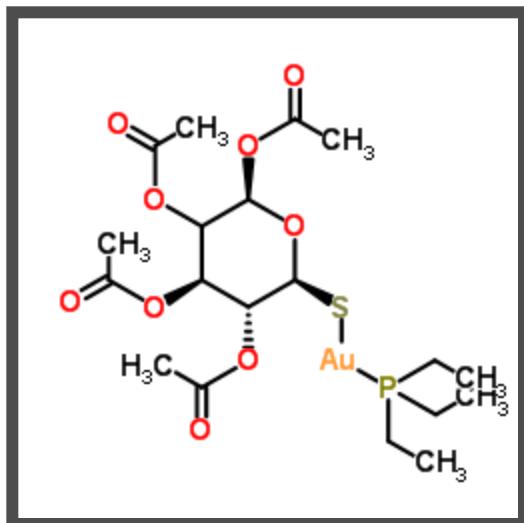


Se están poniendo a punto ensayos de biología molecular para monitoreo de resistencia

Otros fármacos antiparasitarios con metales pesados que inhiben enzimas con grupos tioles



Melarsoprol: As: Se usa para tripanosomiasis africana

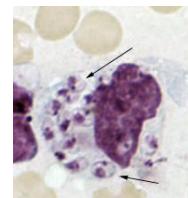


Auranofina: Se usa como antirreumático-Activo contra *E.histolytica* (ensayo clínico) activo contra *S.mansoni*

Acción de fármacos sobre membrana plasmática y metabolismo de lípidos de protozoarios kinetoplástidos

Miltefosina (leishmaniosis visceral)

Alquilfosfolípido

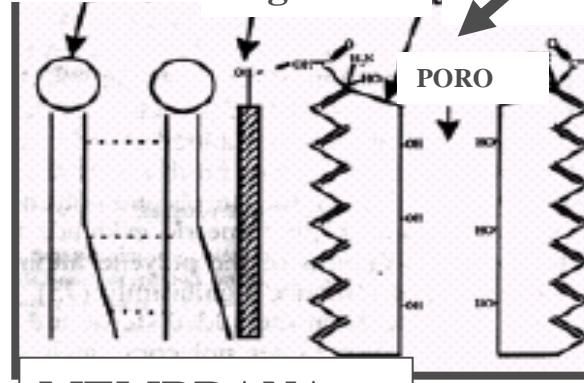


Análogo de lisofosfatidilcolina

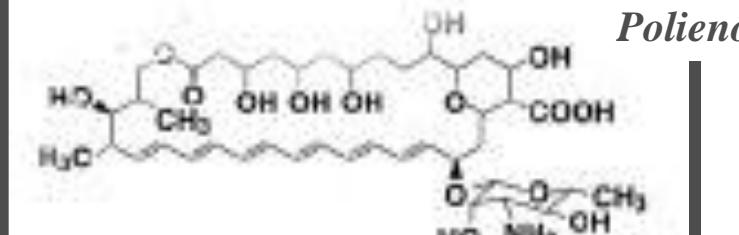
Afecta FOSFOLIPIDOS Y ESTEROLES

Interfiere a nivel de
-Membrana plasmática
-Metabolismo de lipídos
-Transducción de señales
(inducción muerte celular)

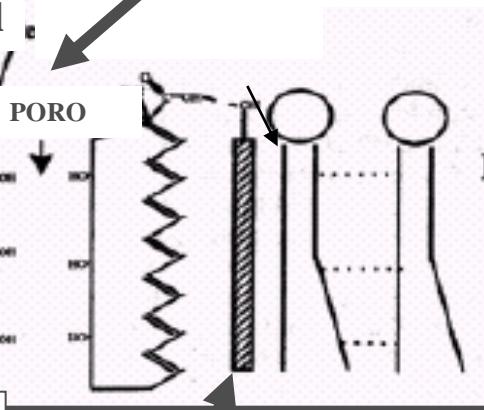
Fosfolípido Ergosterol



MEMBRANA PLASMATICA



Anfotericina B (Antifúngico-Leishmania spp)



Interactúa con ergosteroles presentes en membranas formando poros

Forma liposomal más eficaz y menos tóxica porque el macrófago fagocita los liposomas

Varios fármacos inhibidores de biosíntesis de ergosterol activos contra *T.cruzi*



Antifolatos en Apicomplexa

El bloqueo del metabolismo de ácido fólico en estos protozoarios intracelulares de rápida multiplicación afecta la división celular

Toxoplasma gondii: Acción contra taquizoíto (inefectivo bradizoíto)

-Pirimetamina-Sulfadiazina: Uso primoinfección 2do-3er trimestre embarazo-neonato-reactivación transplante-SIDA-Toxicidad-Dar con ácido folínico

Plasmodium spp: Acción contra estadios intraeritrocíticos (esquizonticidas de acción lenta)- Proguanil también efectivo contra esquizontes hepáticos

-Sulfadoxina-pirimetamina: desarrollo rápido de resistencia-opción en terapia combinada con artemisinas

-Proguanil: Uso combinado con atovacuona en profilaxis del viajero

Resistencia en P.falciparum asociada a mutaciones en genes dhpr y dhps

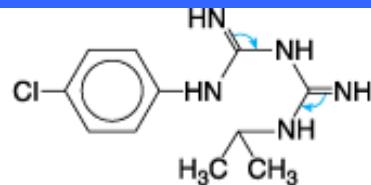
Isospora belli-Cyclospora cayetanensis: Trimetoprima-sulfametoxazol: Uso en pacientes con SIDA

Cryptosporidium spp

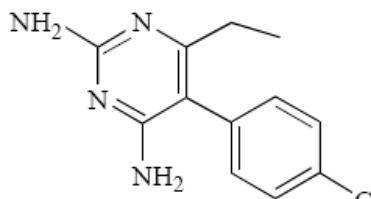
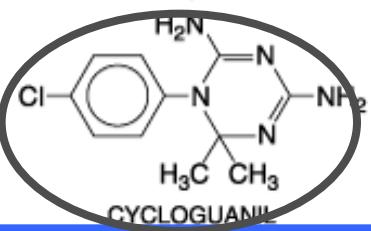
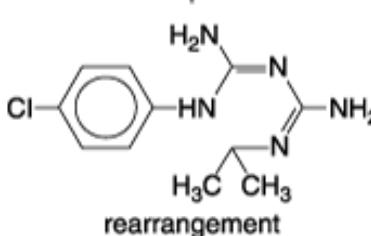
Obtiene purinas y pirimidinas del huésped antifolatos inefectivos



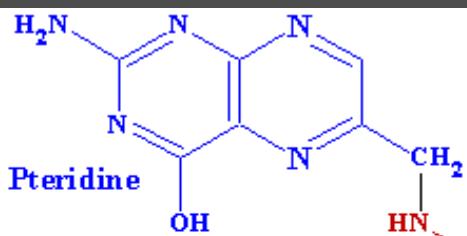
Antifolatos, ácido fólico y bases N de ácidos nucleicos



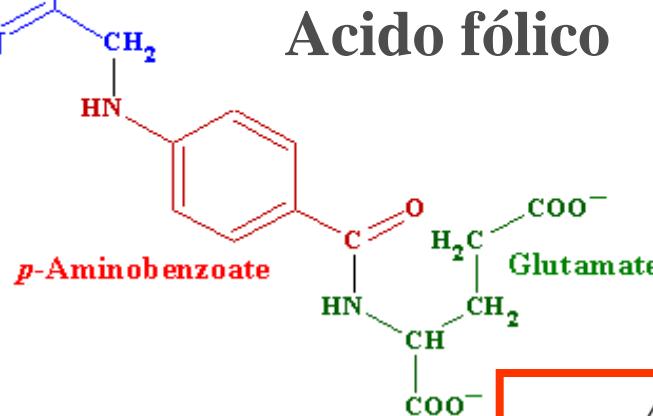
Proguanil



Pirimetamina

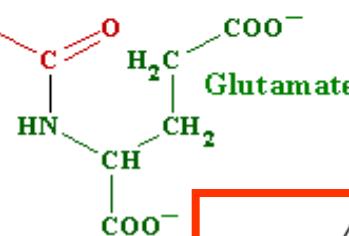


Pteridine



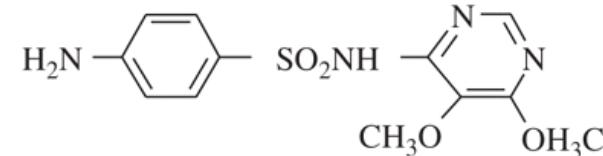
Acido fólico

p-Aminobenzoate

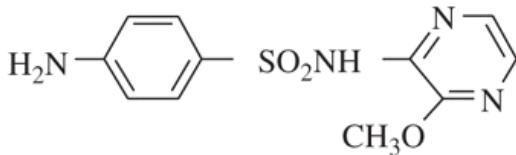


Glutamate

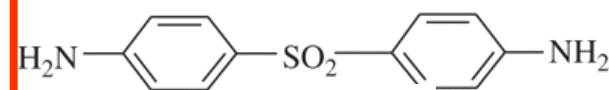
Sulfonamidas



Sulfadoxina

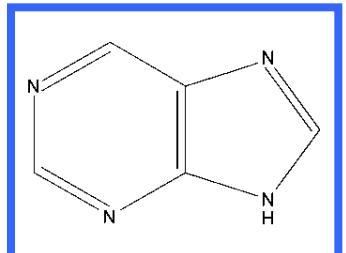


Sulfaleno



Dapsone

Pirimidina---(C-T-U)



Purina-- A-G

BACTERIAS Y APICOMPLEXA

Acido p-aminobenzoico
(pABA)+Pteridina

Sulfonamidas

Dihidropteroato
sintetasa (DPS)

Acido dihidropteroico
+Acido glutámico

Análogos de
pteridina

Dihidrofolato
reductasa (DHFR)

Acido Tetrahidrofólico (THF)

Metil-THF

Metilen-THF

Formil-THF

Metionina

Timidina

Purina

Metabolismo ácido fólico

MAMIFEROS

Acido fólico
(vitamina B9)

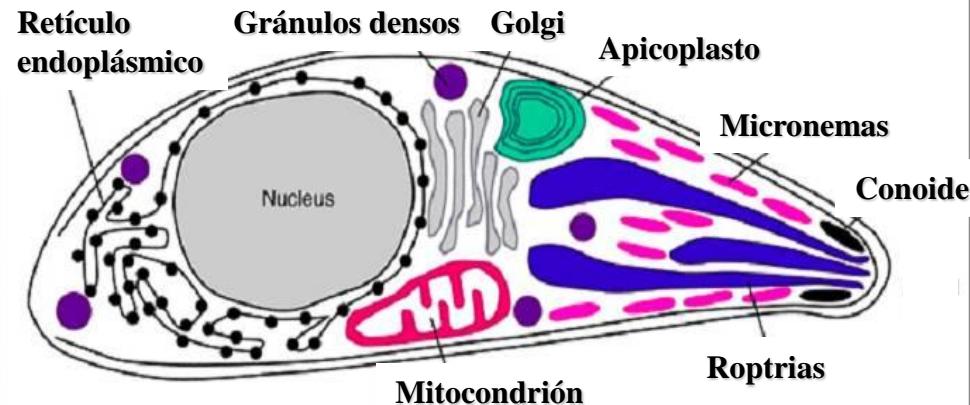
Dador de unidades
monocarbonadas

La terapia de sulfonamidas más
inhibidores de DHFR controla al
parásito con MENOR toxicidad

Mitocondrío y Apicoplasto: Organelas endosimbiontes en Apicomplexa y Fármacos que las afectan (*Plasmodium* - *T.gondii*)

-Mitocondrío y apicoplasto
ribosomas 70S; en citosol
ribosomas 80S

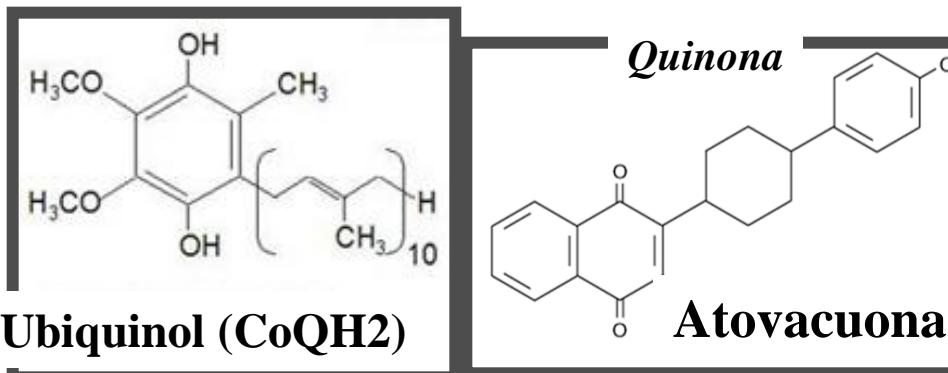
-Apicoplasto interviene en
metabolismo isoprenoides y
ácidos grasos



Atovacuona inhibe la cadena respiratoria mitocondrial de apicomplexa

Tetraciclinas-Espiramicina y Clindamicina –antibióticos que afectan biosíntesis de lípidos (membranas biológicas) dependientes del apicoplasto; efecto tardío

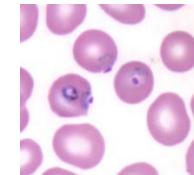
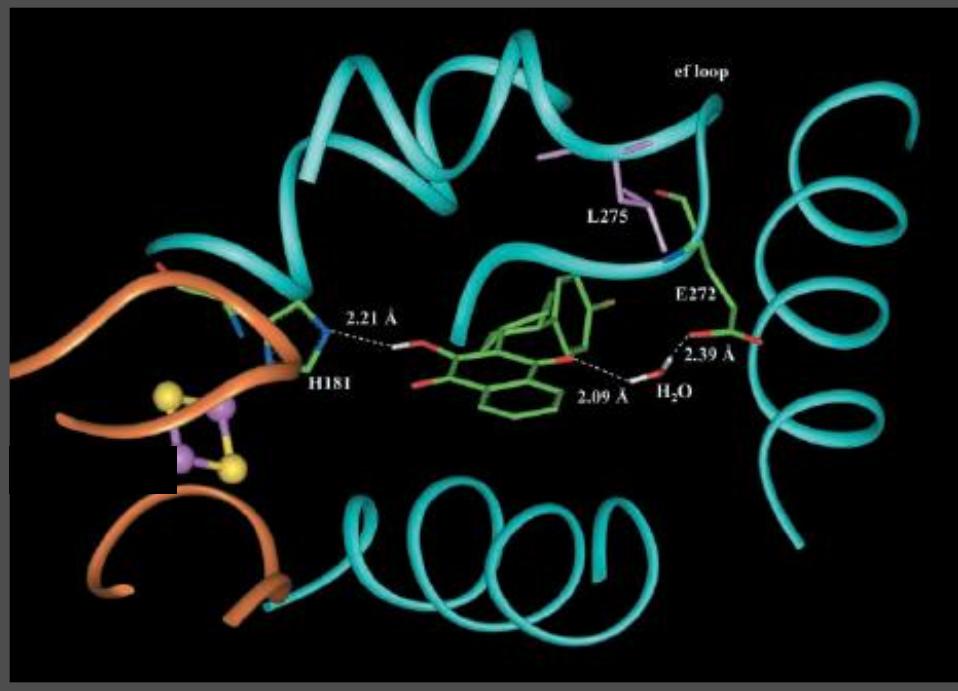
Acción y *resistencia* de atovacuona sobre mitocondria de protozoarios Apicomplexa



La analogía estructural de la atovacuona con el ubiquinol le permite unirse al complejo bc1 mitocondrial inhibiendo el transporte de electrones en la cadena respiratoria

Posee 8 veces mayor afinidad por el complejo bc1 de Apicomplexa debido al residuo de aa 275 (humano: Phe; apicomplexa: Leu)

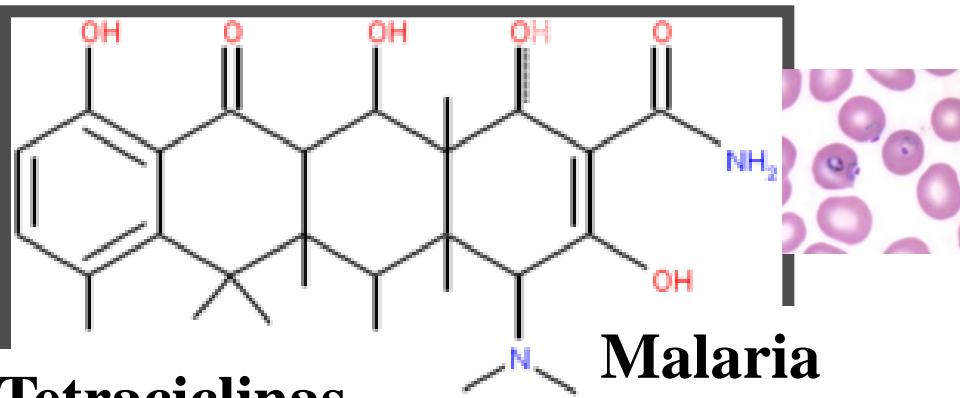
Resistencia rápida ligada a mutación de PfCitb y a absorción lenta



-Paludismo: Uso combinado con proguanil en terapia del viajero

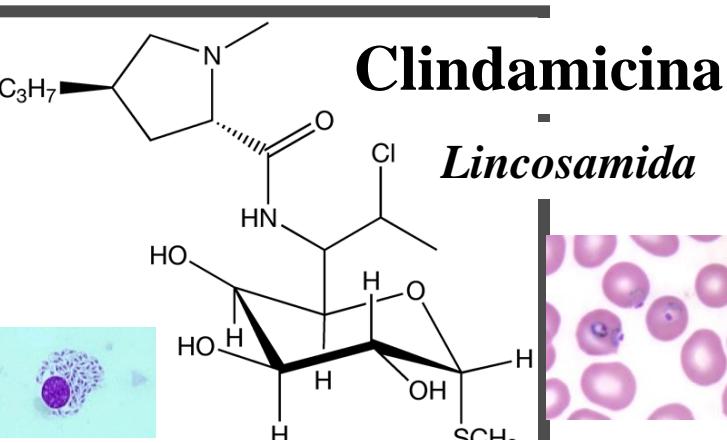
-

Antibióticos inhibidores de síntesis proteica de Apicomplexa



Tetraciclinas

- Tetraciclina y Doxiciclina
- Doxiciclina: Malaria profilaxis del viajero

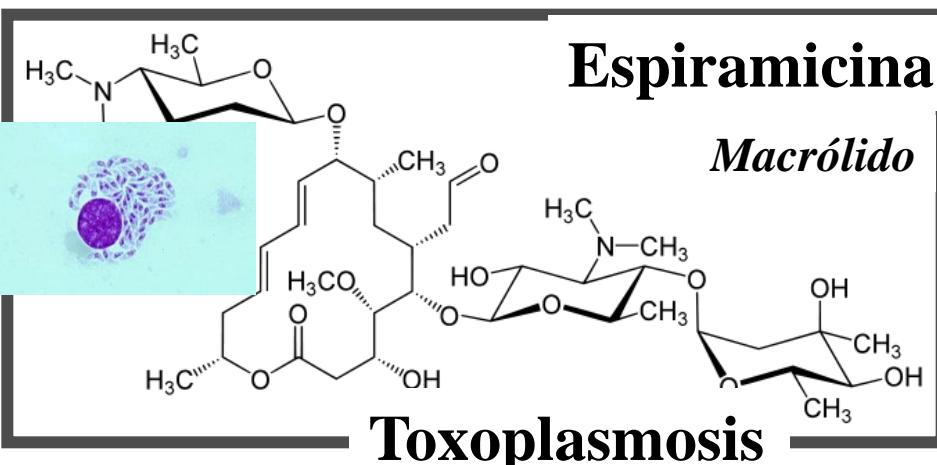


Clindamicina

Lincosamida

Malaria y Toxoplasmosis

Toxo: En pacientes intolerantes a sulfadiazina-Con pirimetamina



Espiramicina

Macrólido

Toxoplasmosis

Acumulación en placenta-Poco tóxica
Uso primoinfección 1er trimestre embarazo

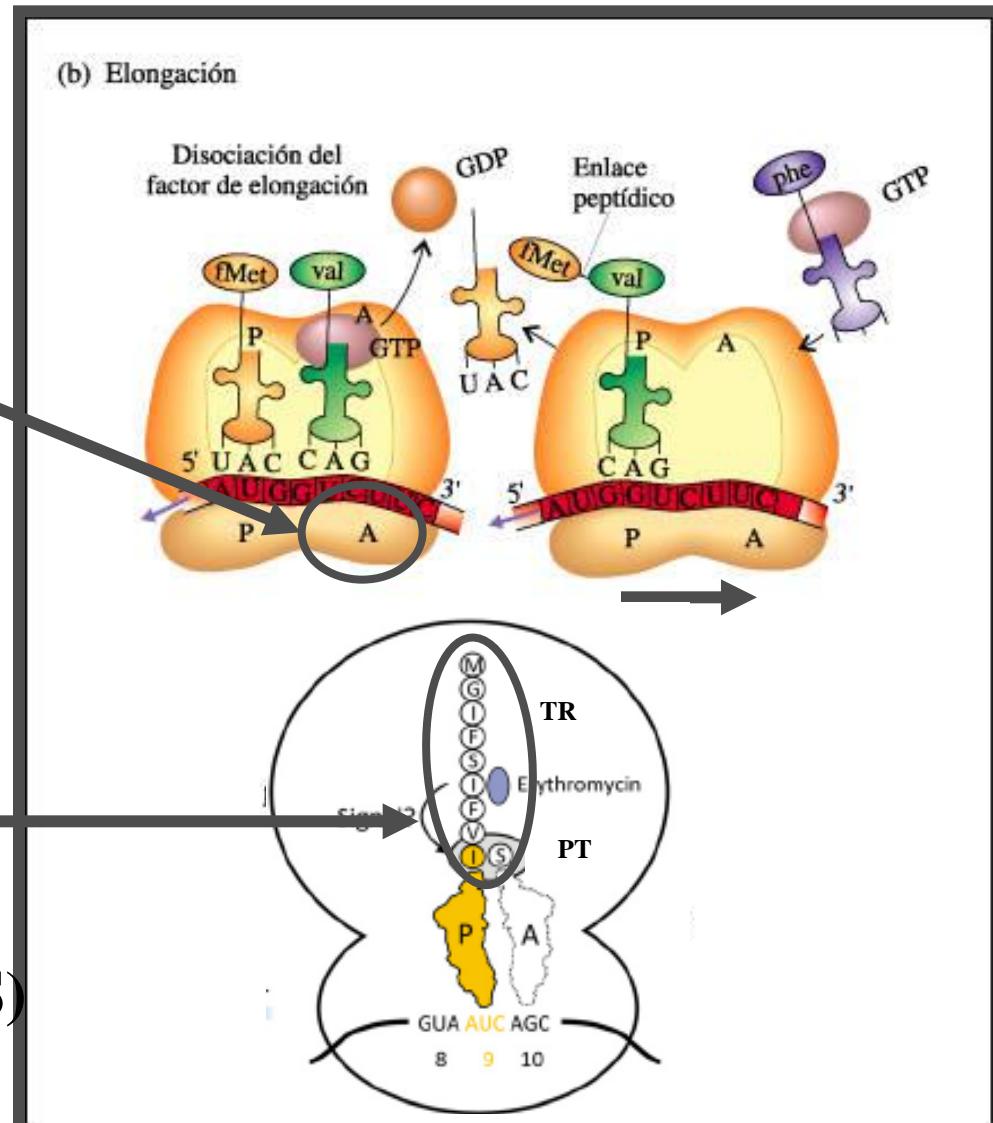
Tetraciclina, Doxiciclina y Clindamicina en Malaria

Atacan estadíos en eritrocito
Acción lenta
Uso en terapia combinada (CDC)

Acción de inhibidores de síntesis proteica de protozoarios Apicomplexa

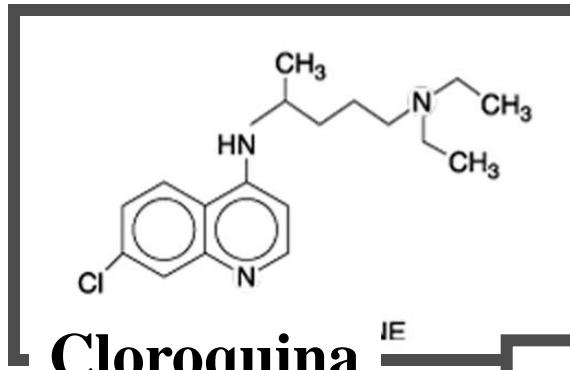
Tetraciclinas se unen al sitio A (aceptor) de la subunidad menor del ribosoma 70S e interfiere con unión del aminoacil-ARNt

Espiramicina y Clindamicina inhiben peptidil transferasa (PT) y bloquean el túnel de salida de péptidos (TR) por unión a subunidad mayor (70S)



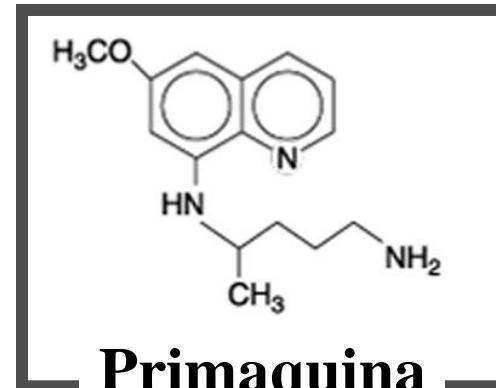
Antimaláricos derivados de quinolina

4-NH₂-Quinolinas



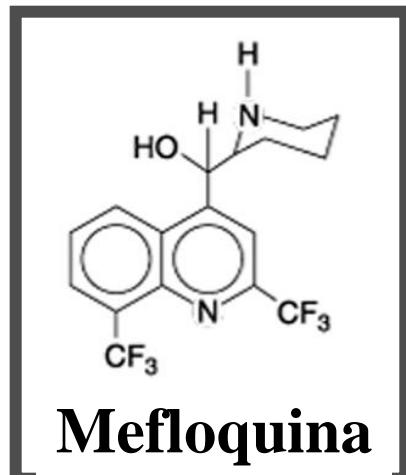
Cloroquina IE

8-NH₂-Quinolinas

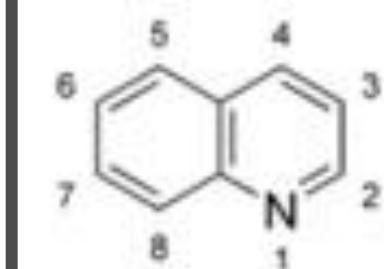


Primaquina

4-Quinolina metanol derivado

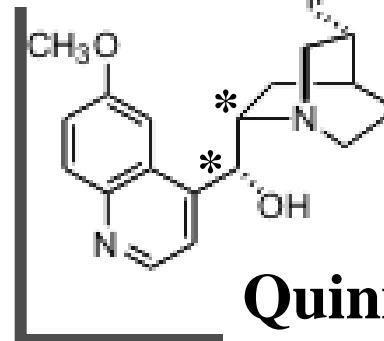


Mefloquina

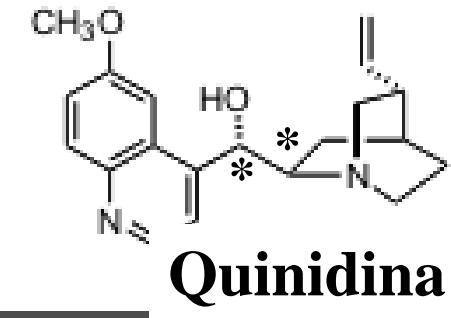


QUINOLINA

Alcaloides quinolínicos

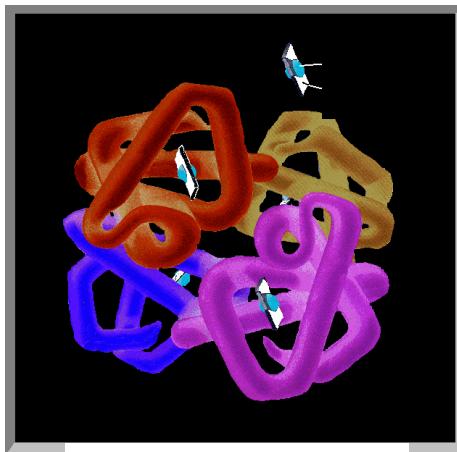


Quinina



Quinidina

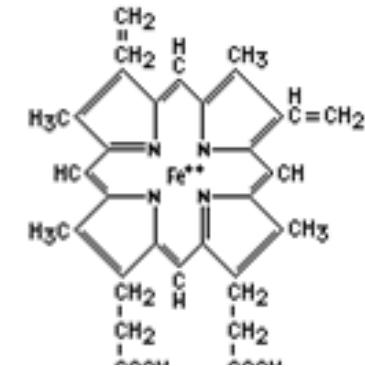
Catabolismo Hb y detoxificación del hemo en vacuola digestiva de *Plasmodium spp*



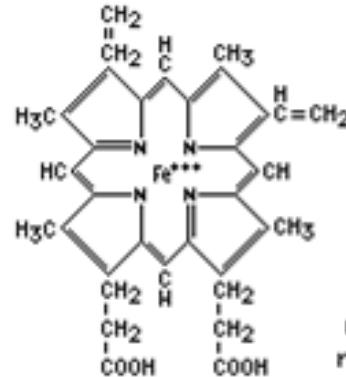
Hemoglobina

Proteasas vacuola digestiva
(Plasmepsinas-falcipaínas-
falcilisinas)

Péptidos
+

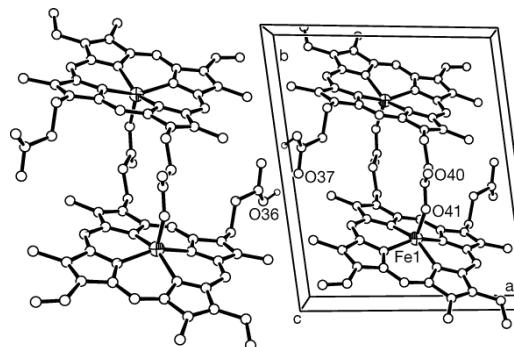


Hem libre (Fe^{2+})
(FerroprotoporfirinaIX)

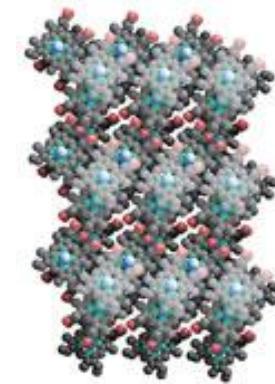
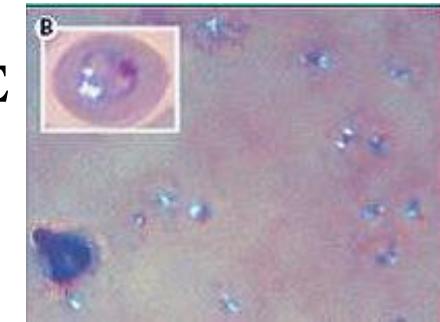


Oxidación
→
Polimerización
Biocristalización
[Fe-O-C(=O)CH₂CH₂-]
HRP-II

Ferric protoporphirina IX
(Fe^{3+})

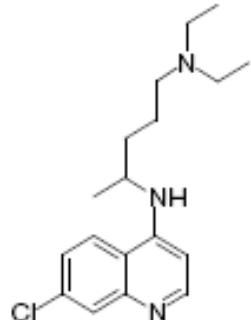


CRISTALES DE
HEMOZOINA

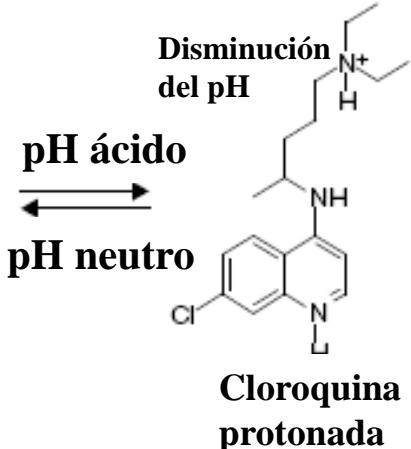


Inhibición de la formación de hemozoína por quinolinas y artemisina

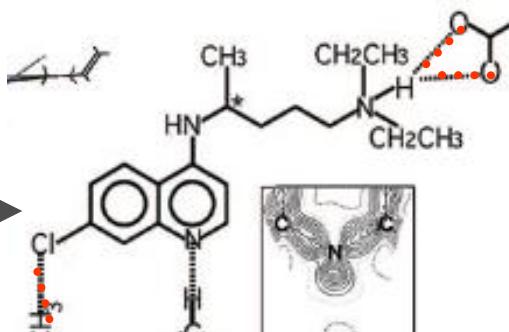
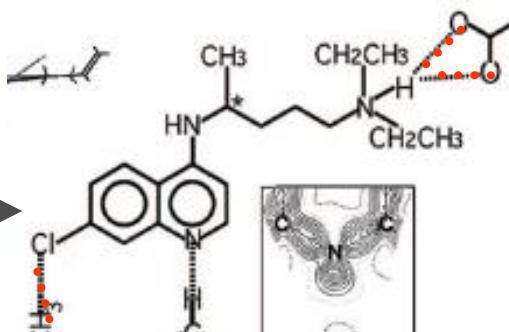
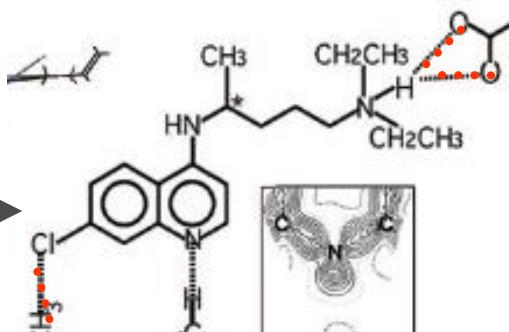
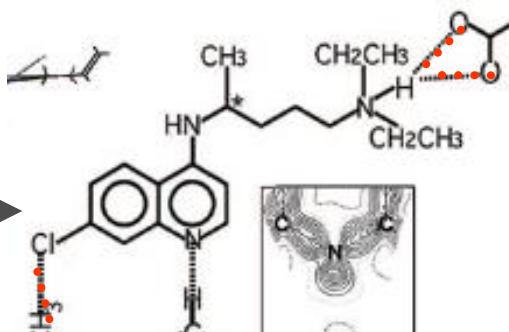
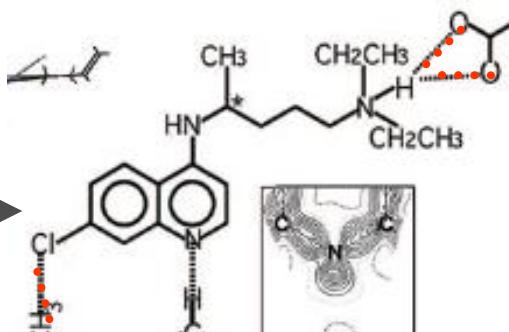
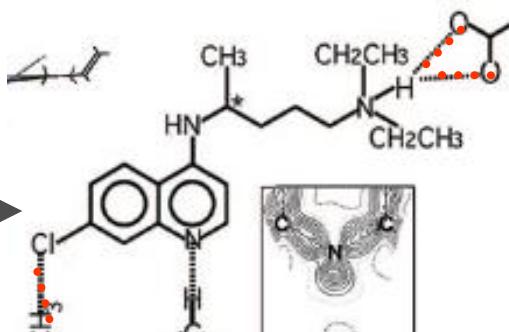
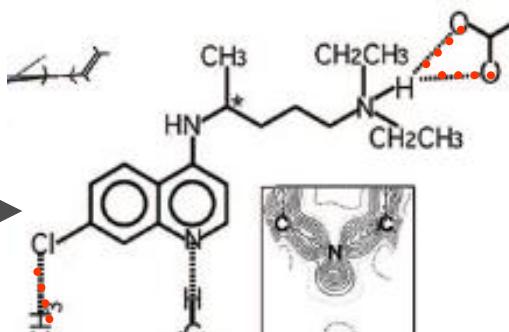
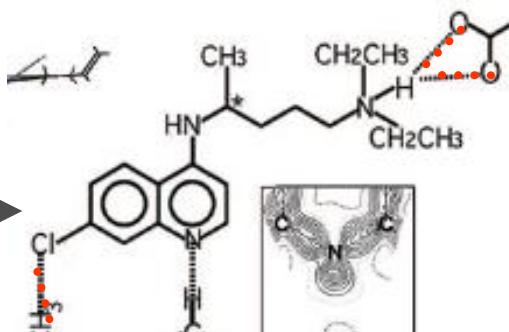
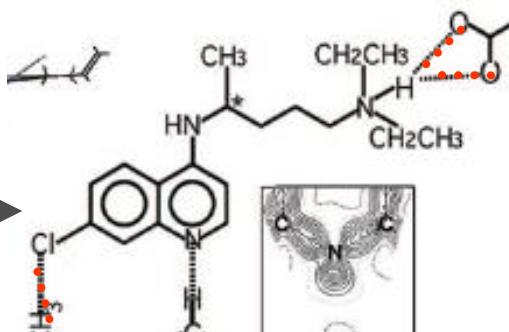
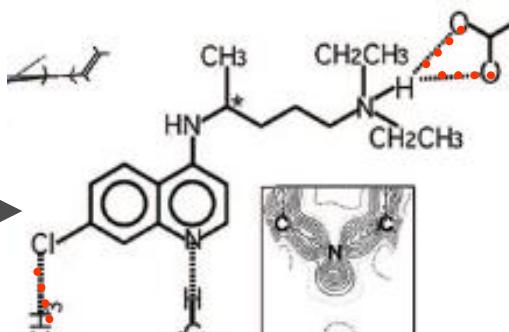
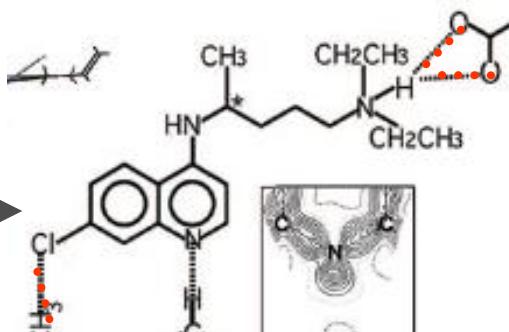
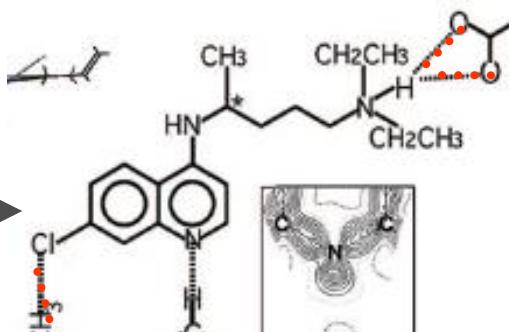
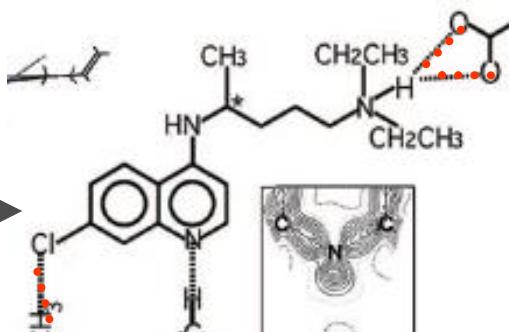
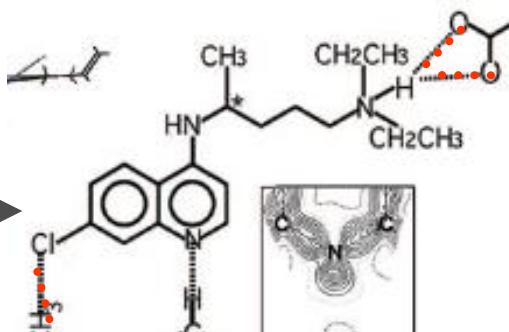
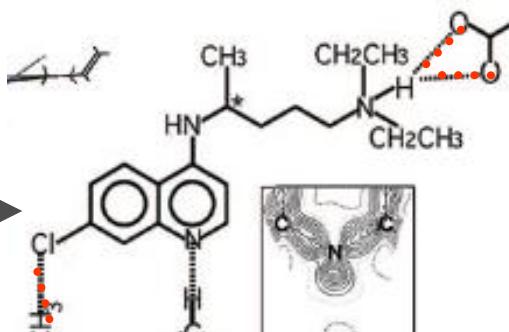
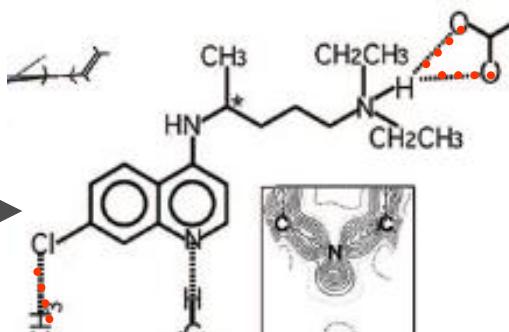
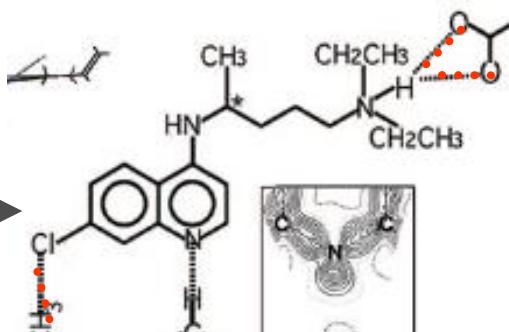
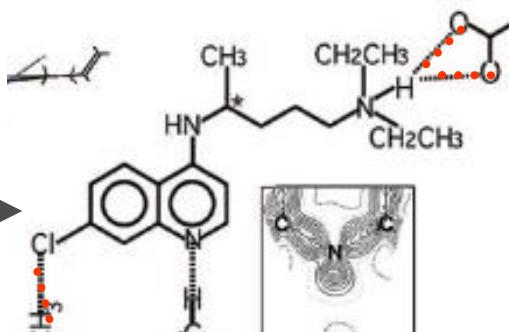
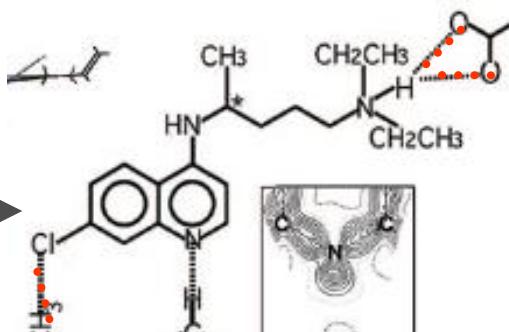
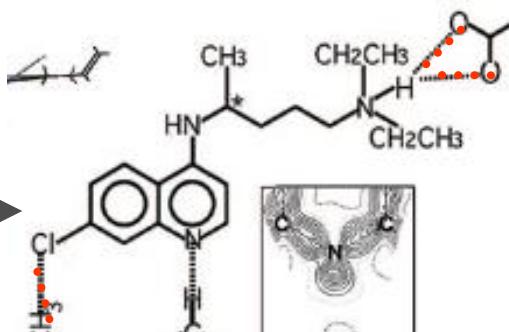
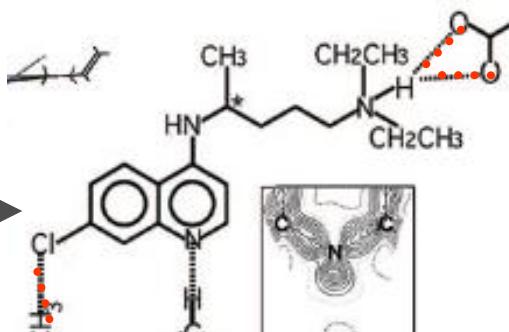
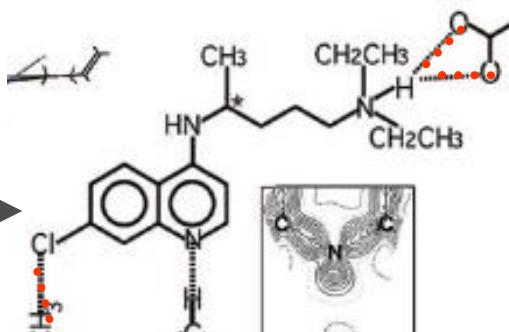
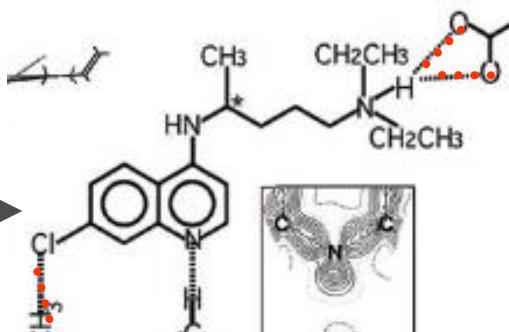
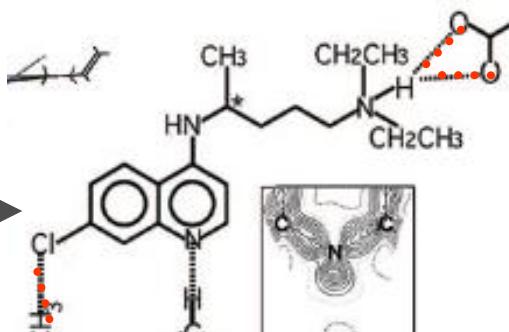
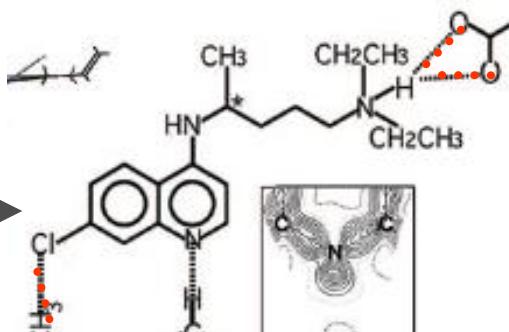
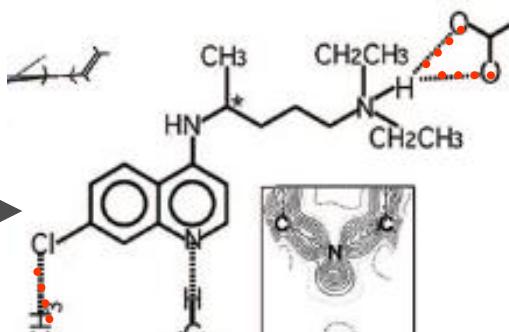
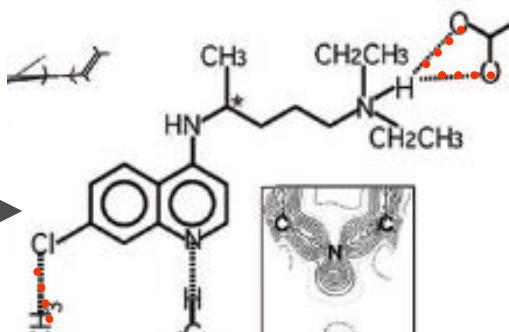
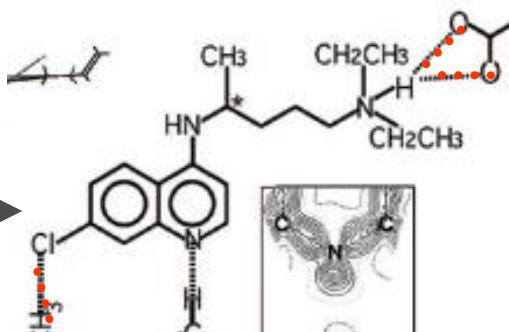
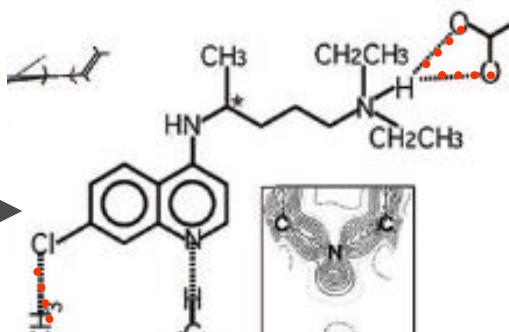
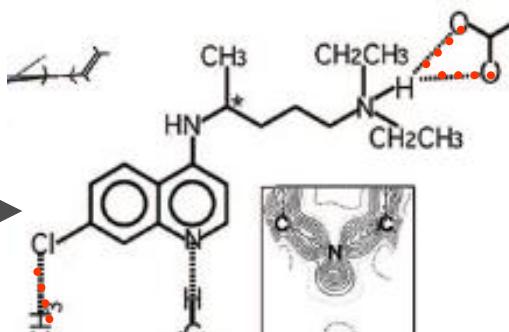
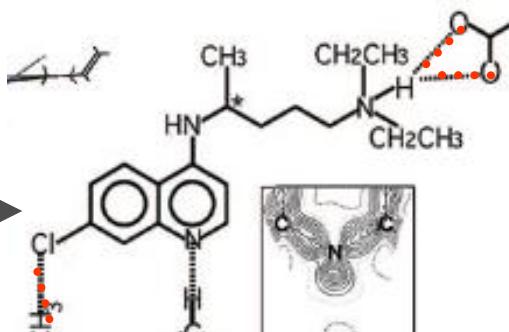
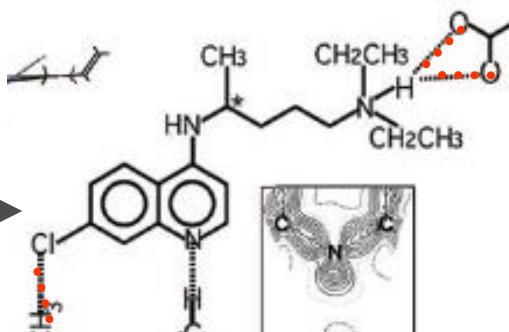
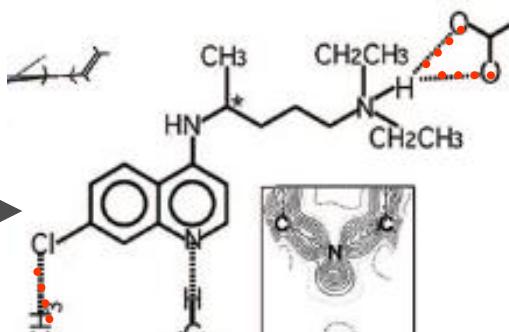
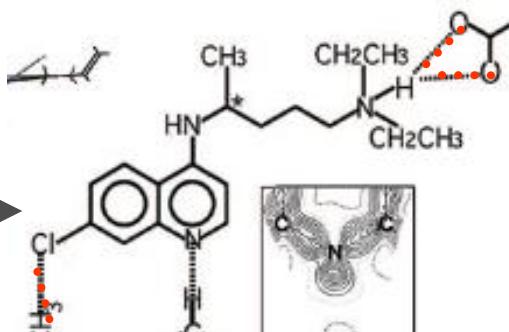
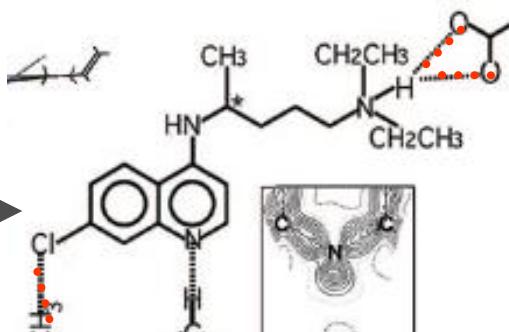
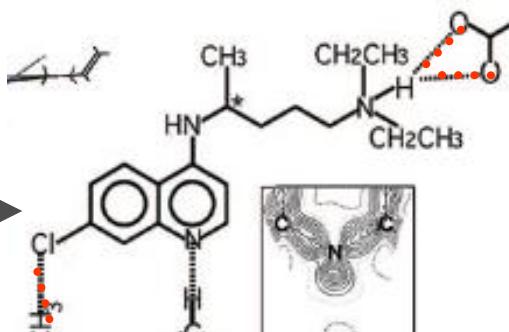
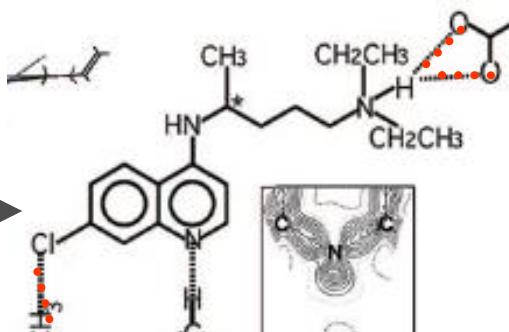
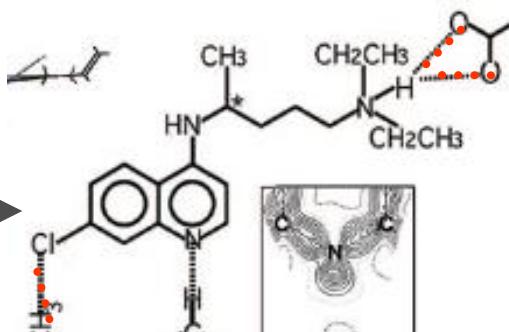
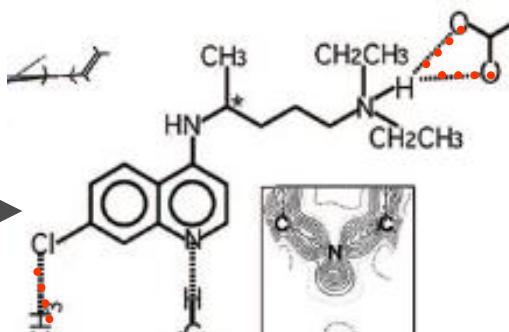
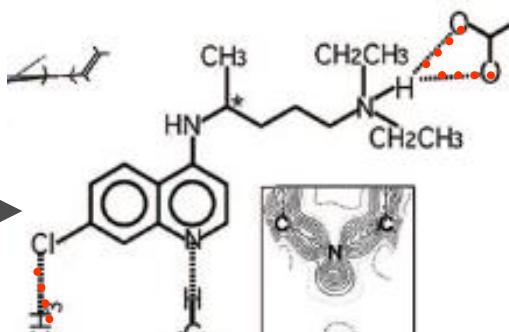
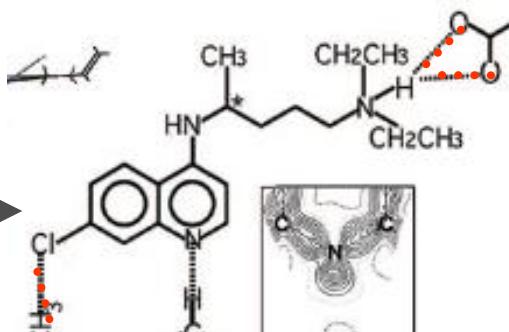
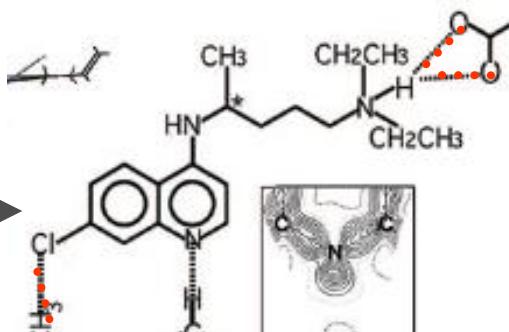
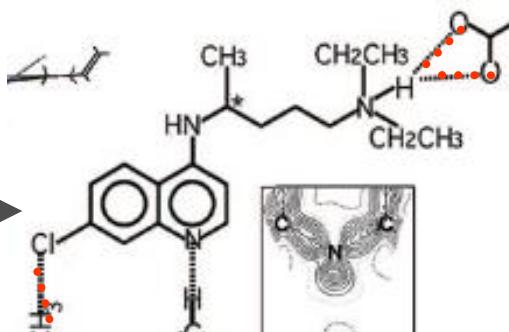
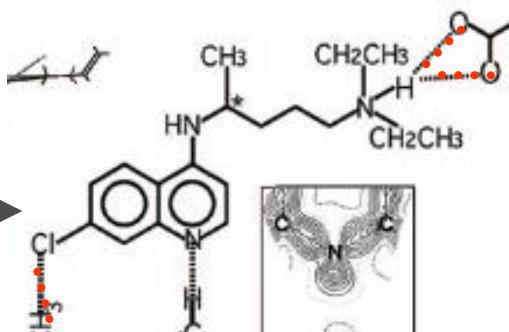
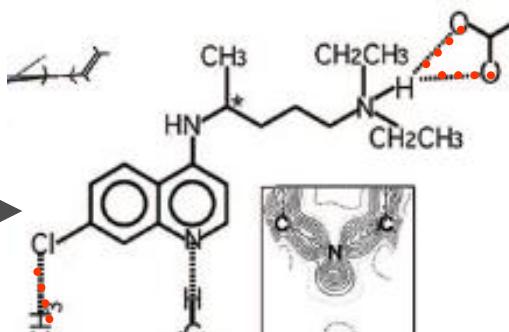
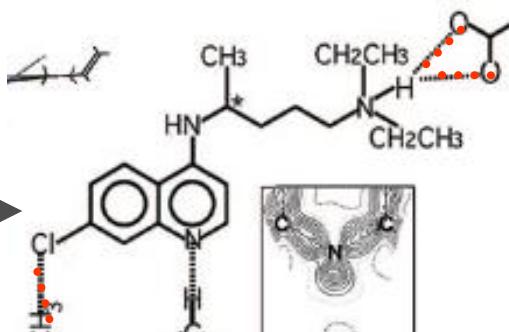
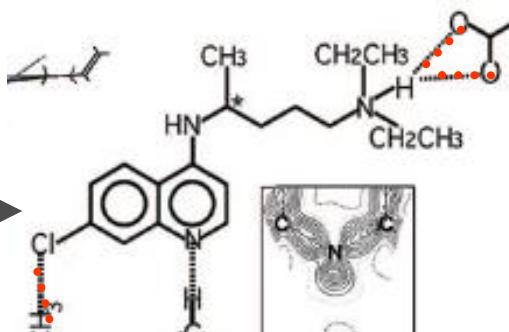
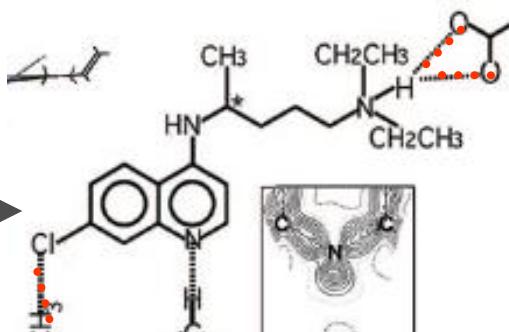
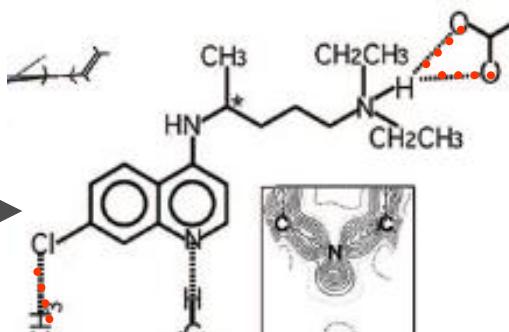
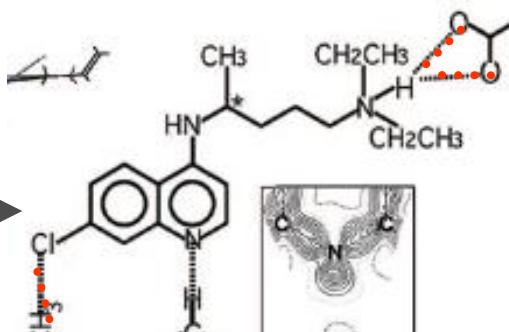
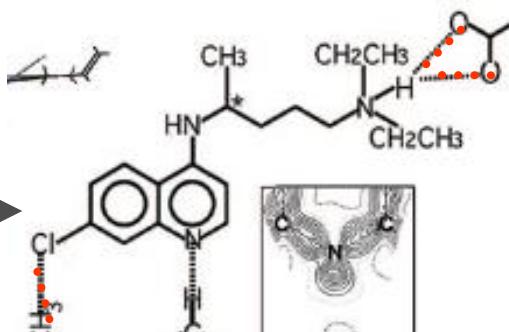
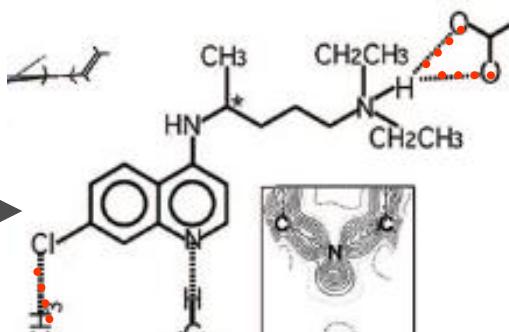
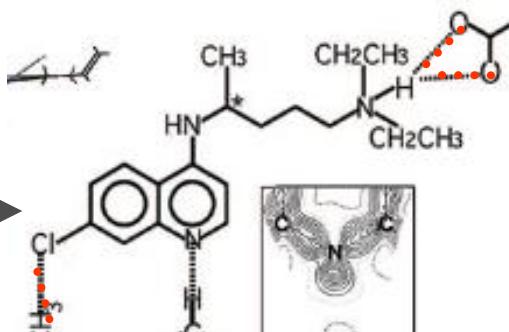
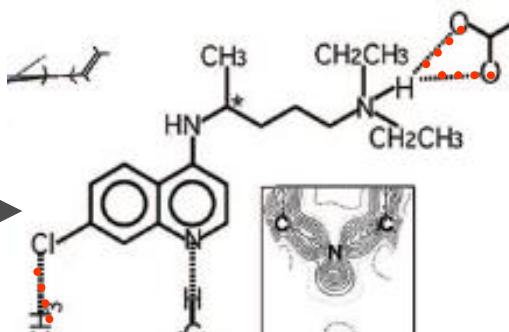
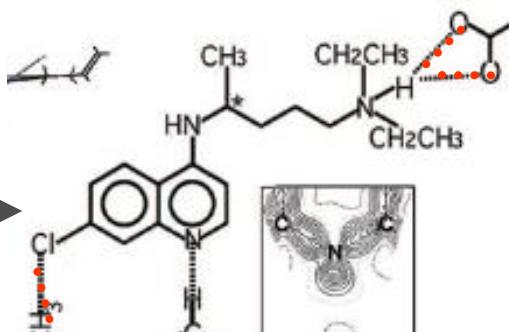
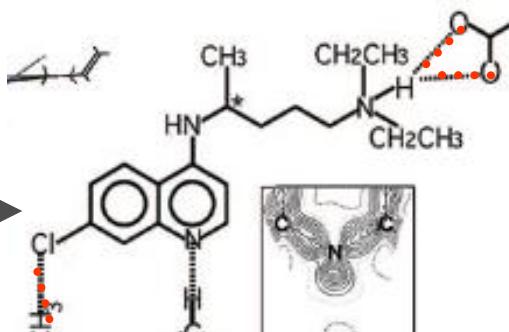
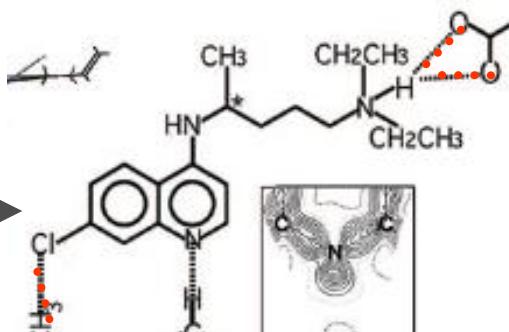
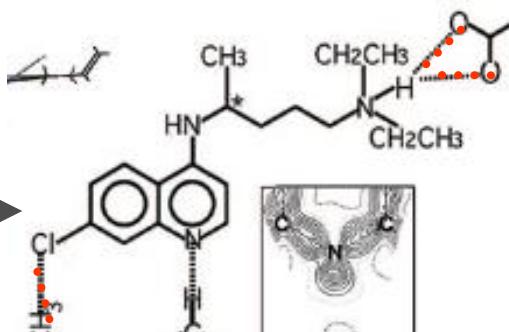
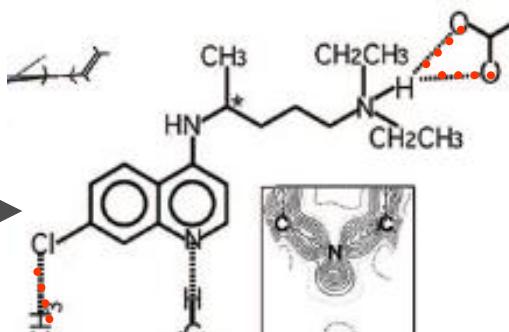
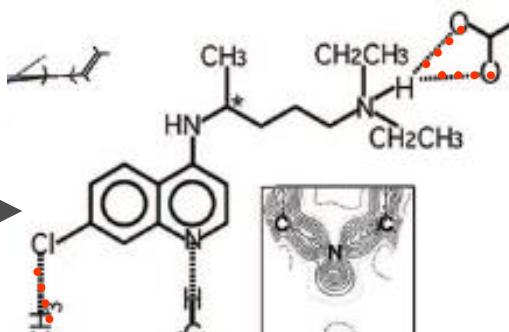
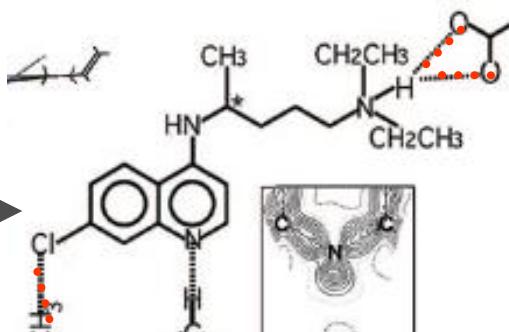
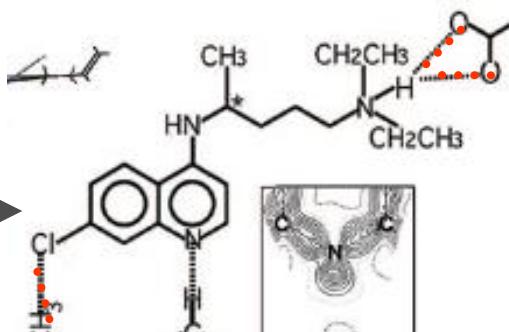
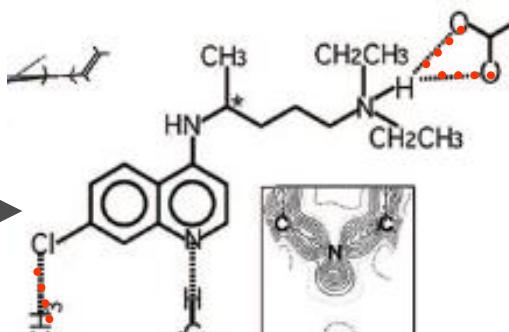
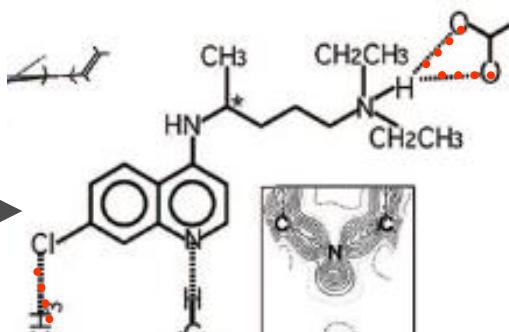
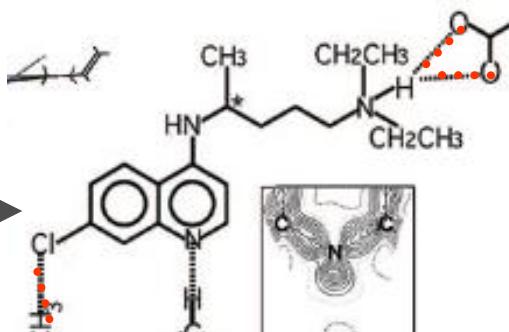
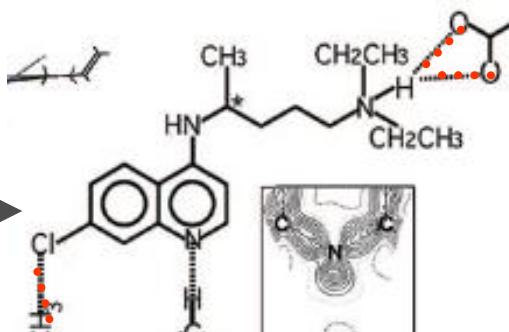
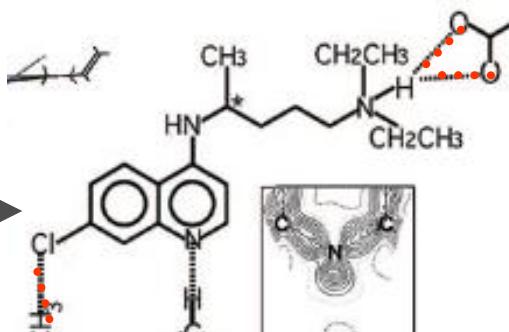
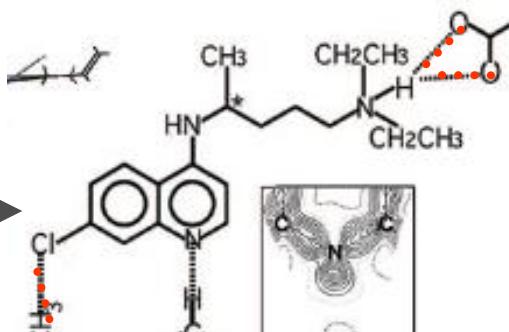
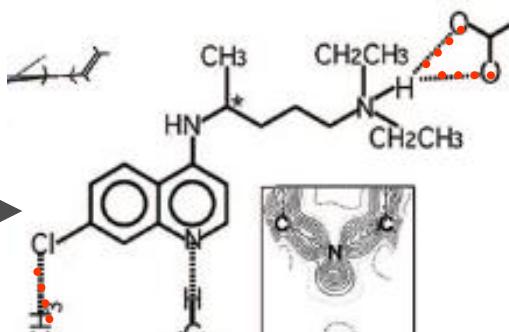
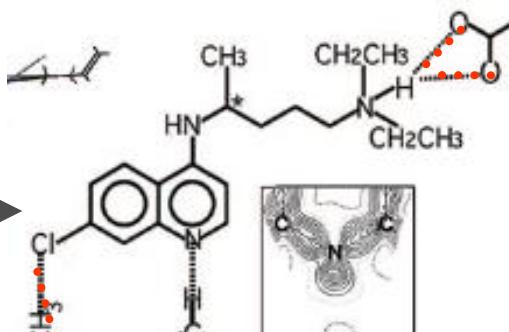
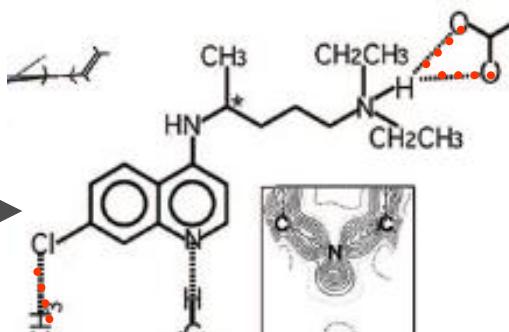
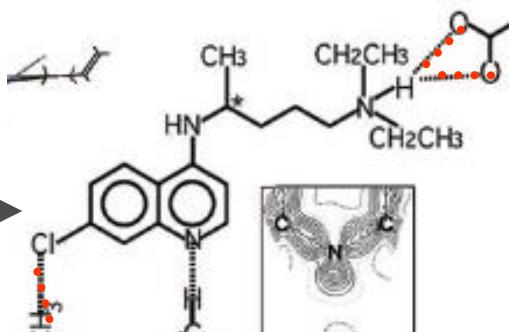
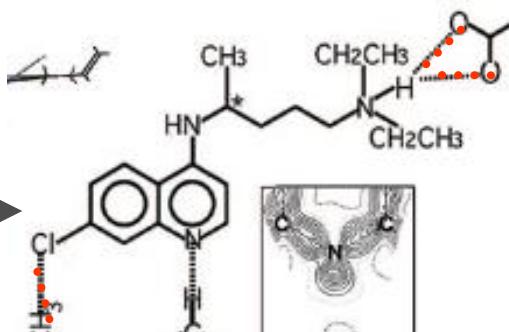
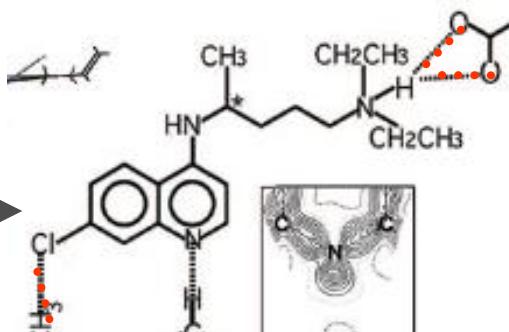
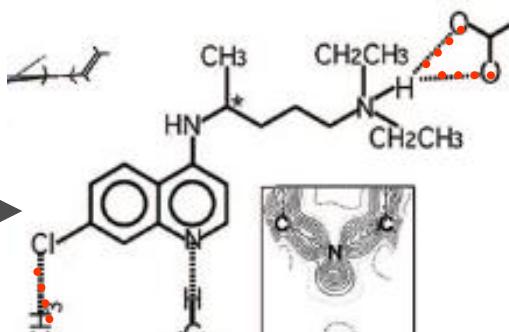
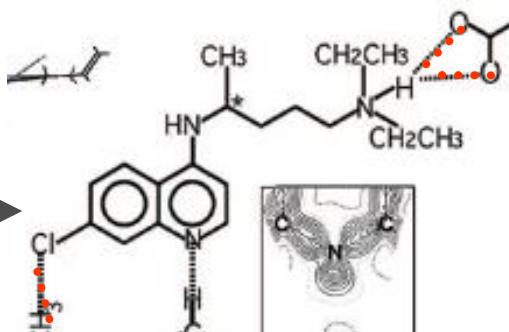
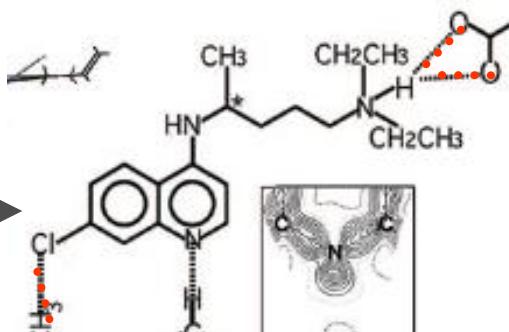
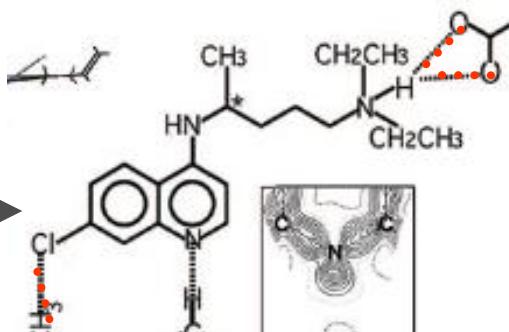
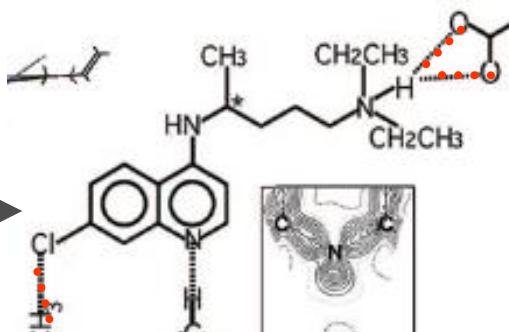
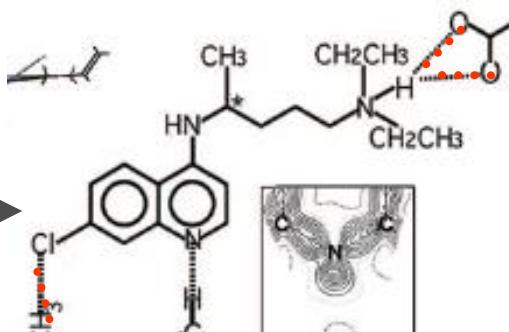
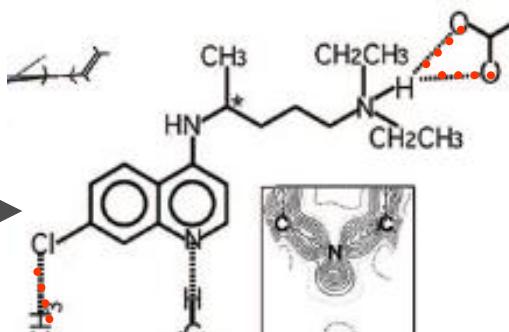
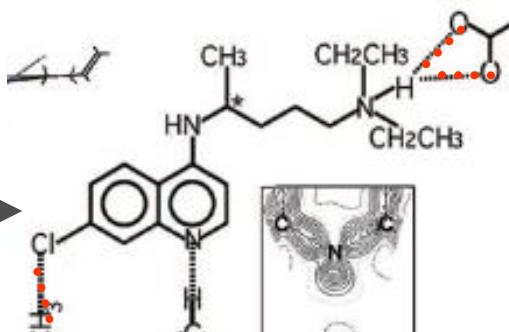
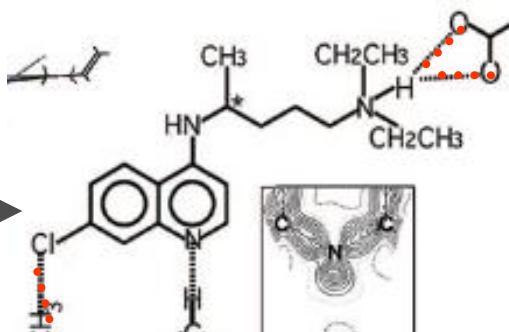
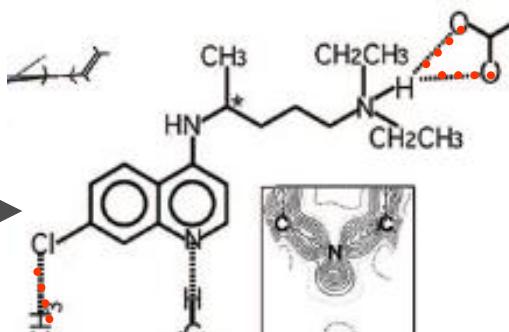
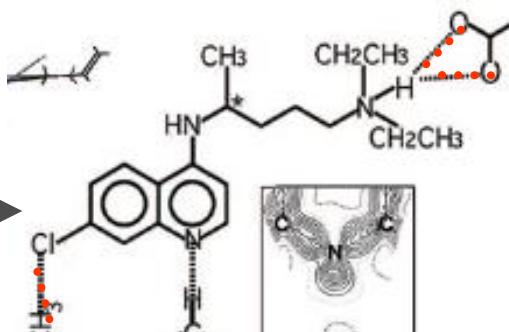
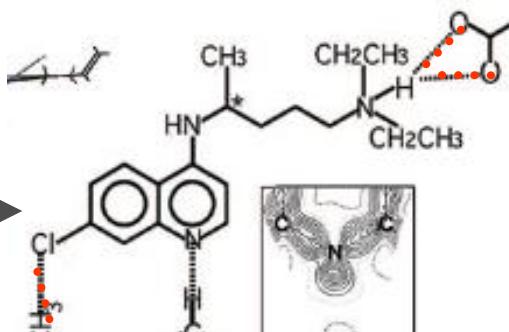
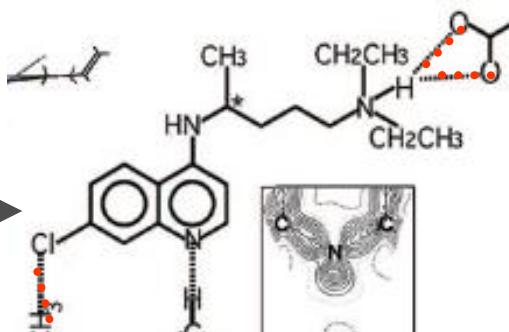
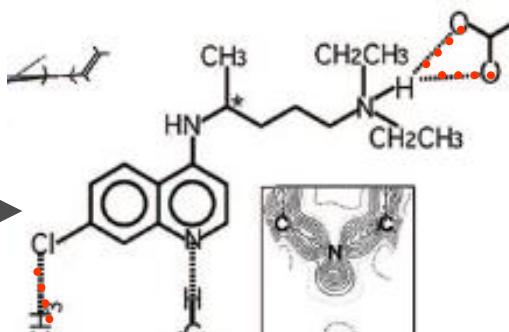
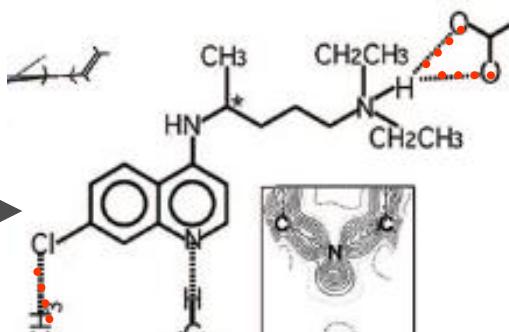
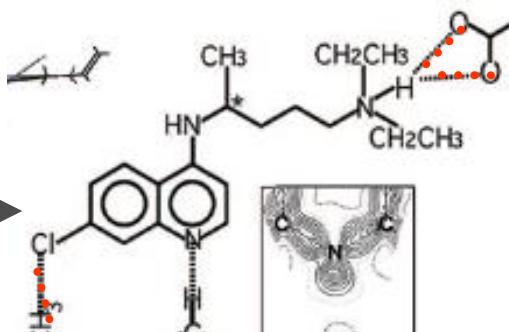
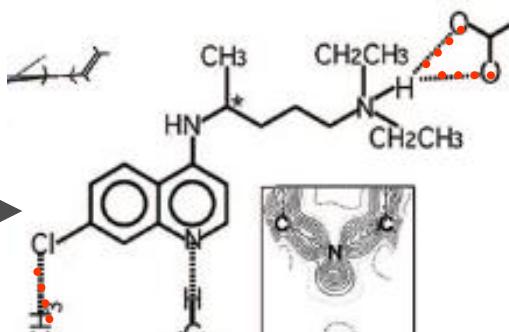
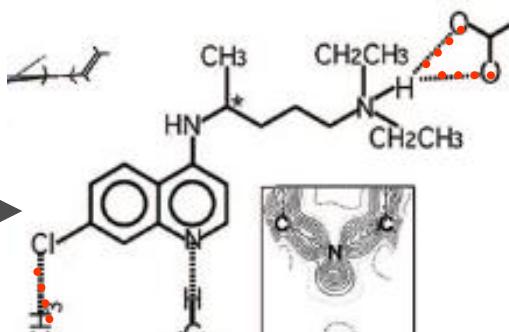
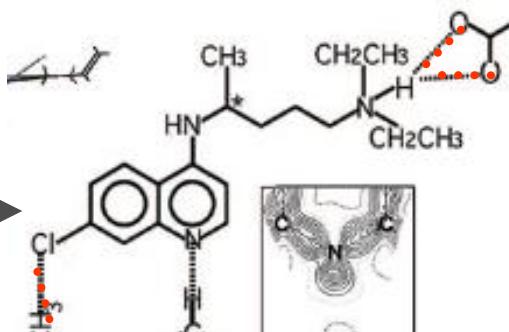
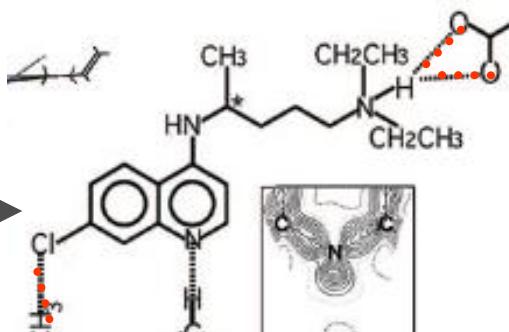
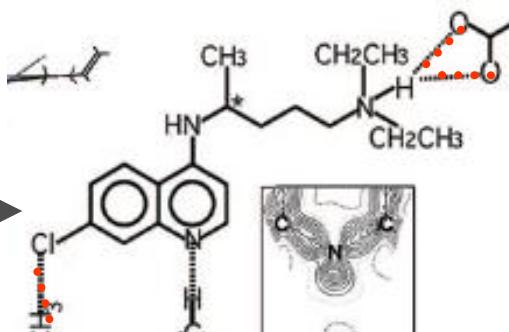
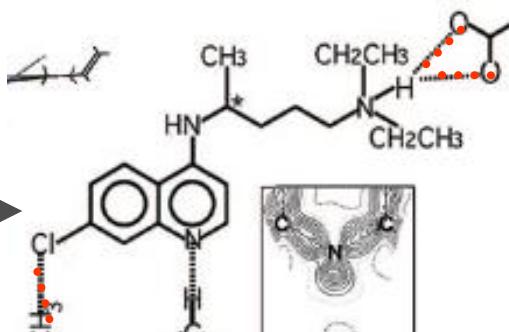
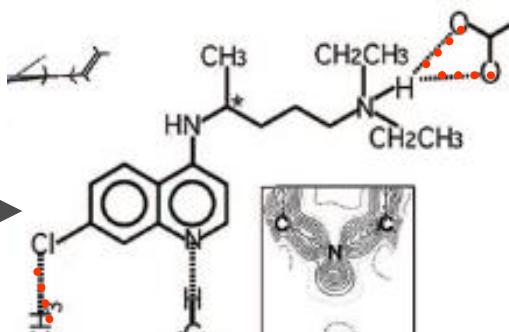
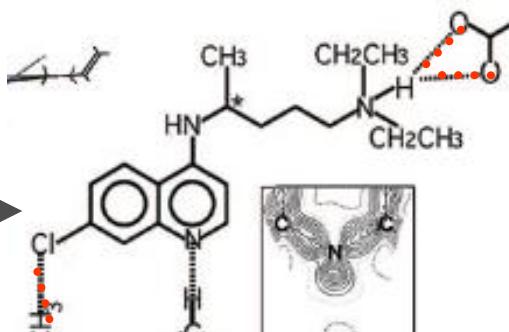
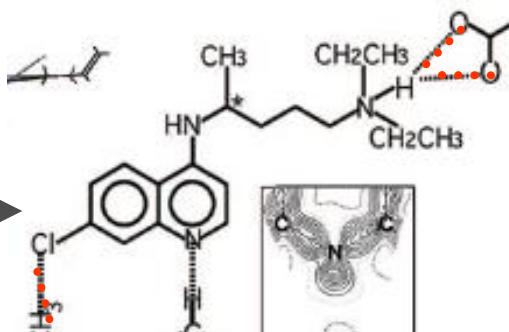
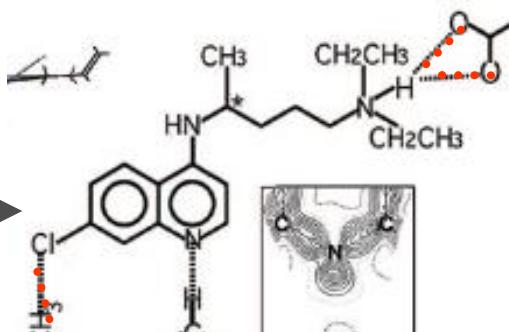
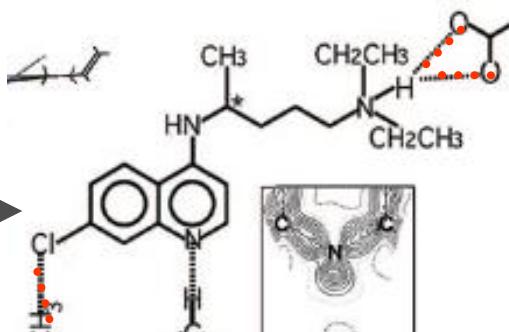
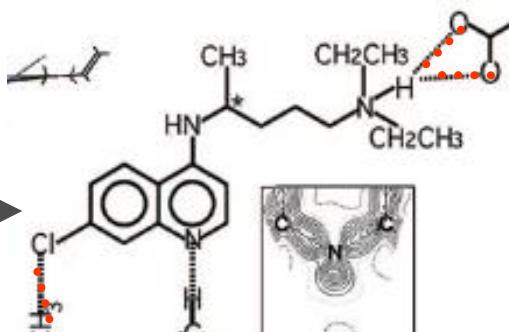
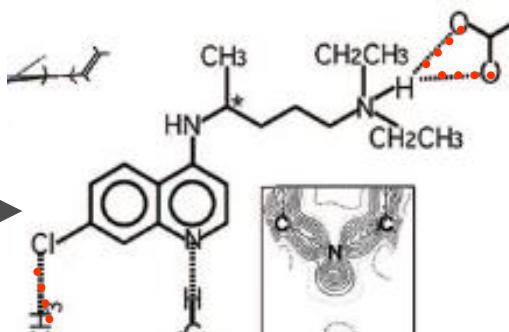
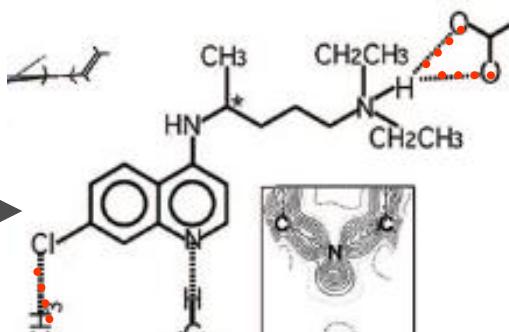
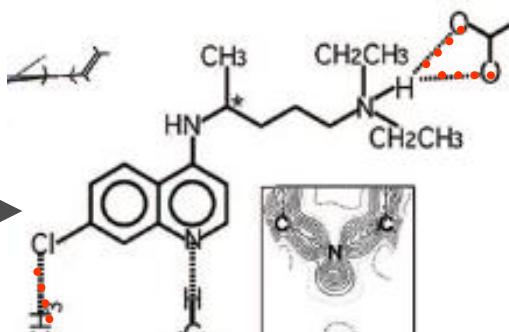
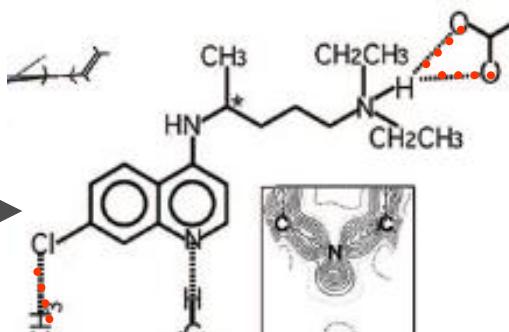
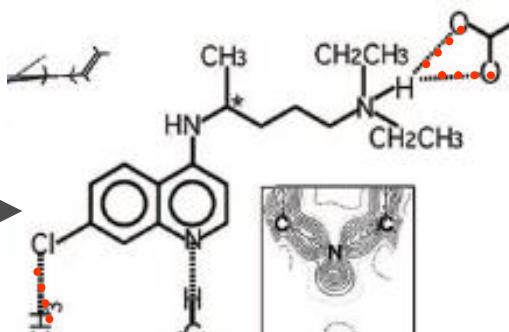
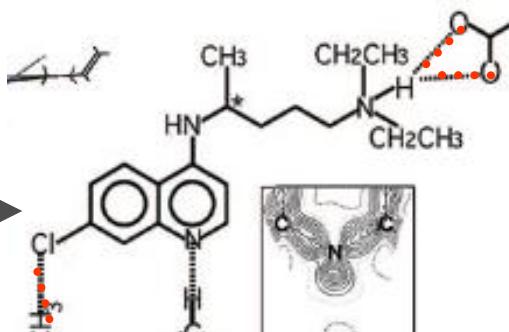
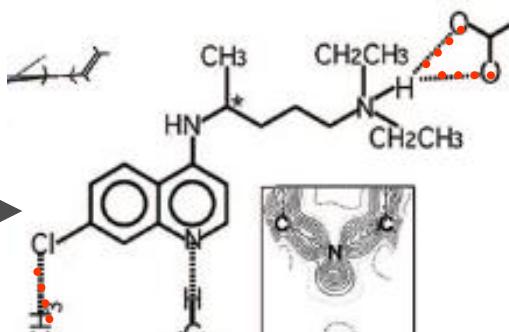
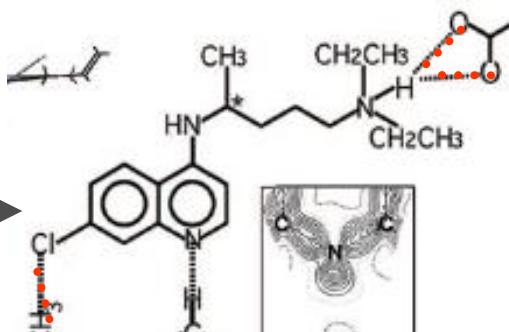
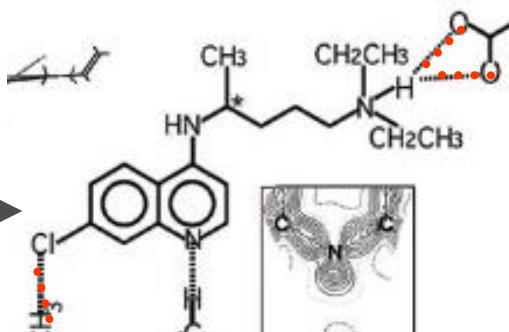
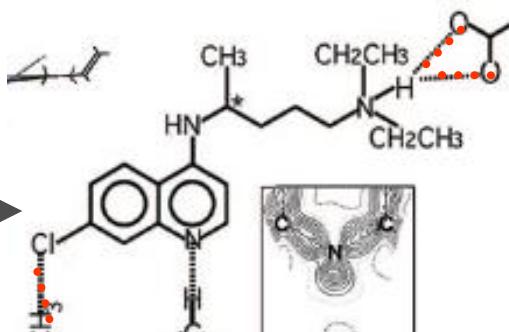
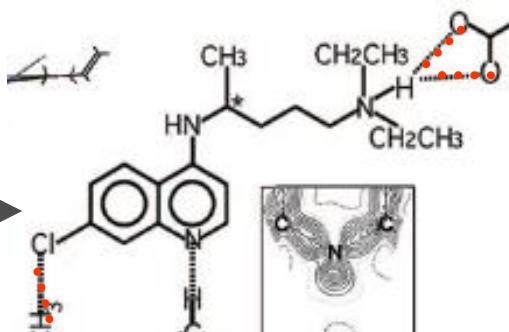
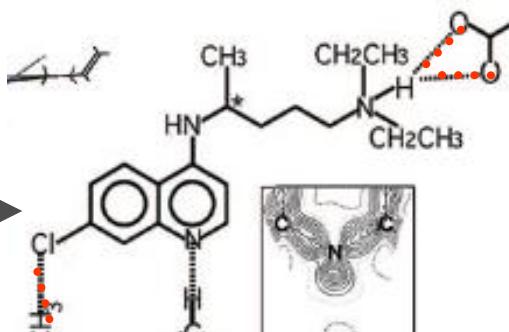
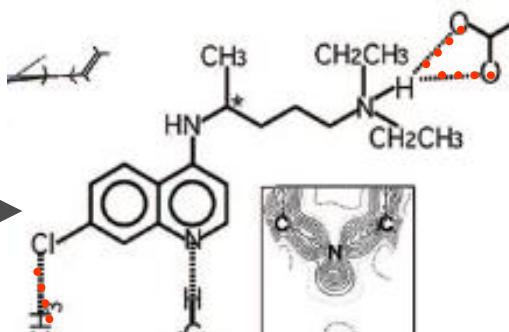
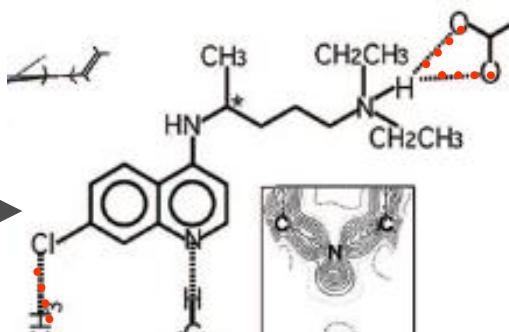
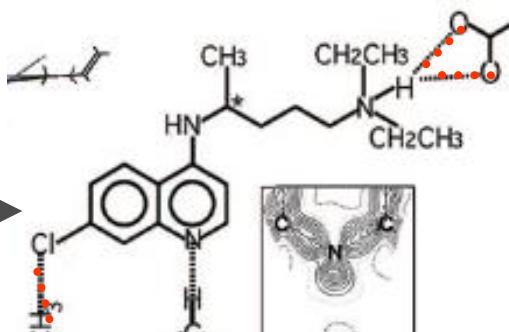
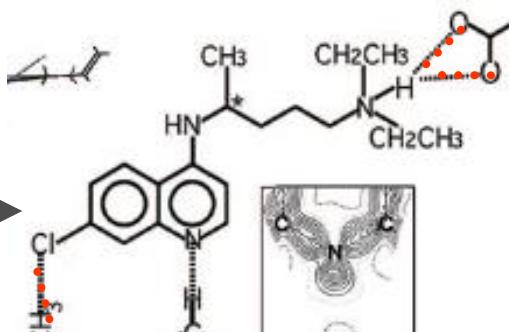
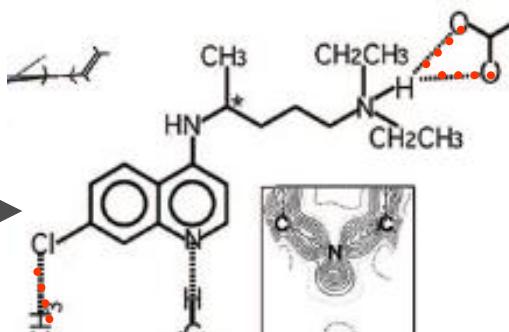
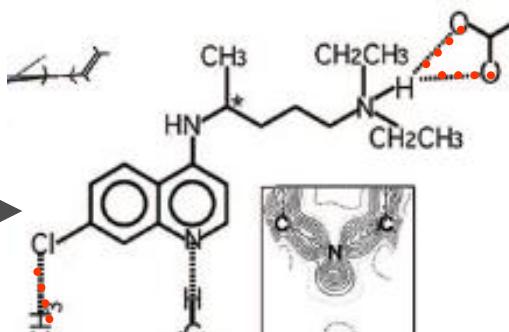
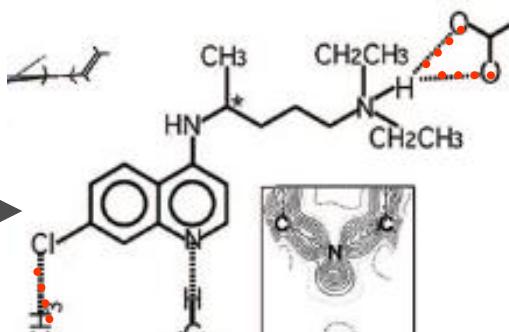
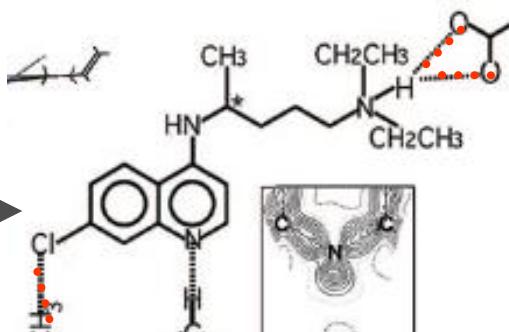
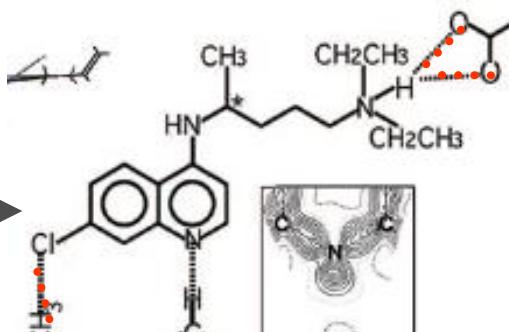
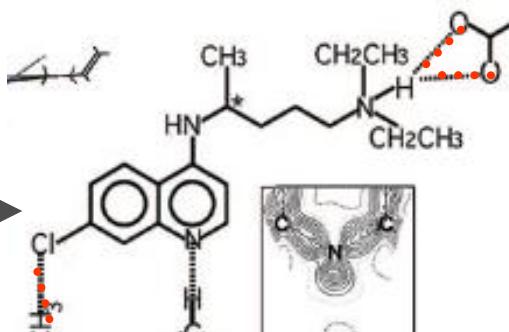
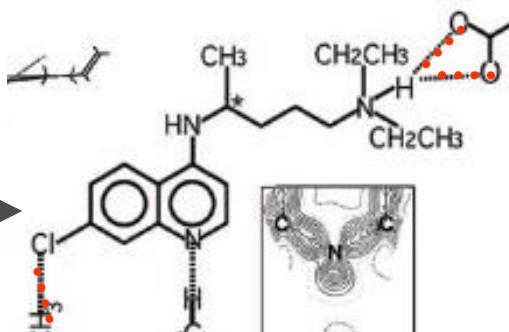
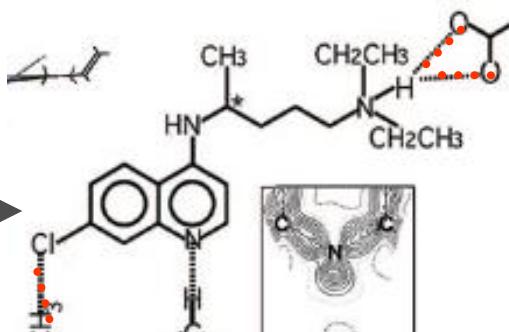
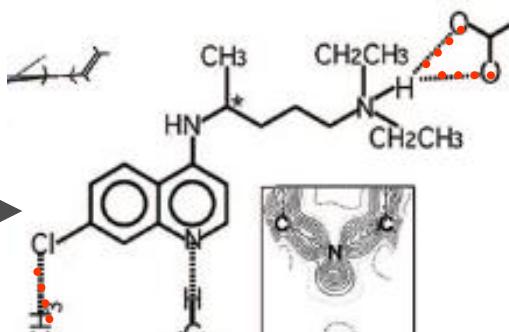
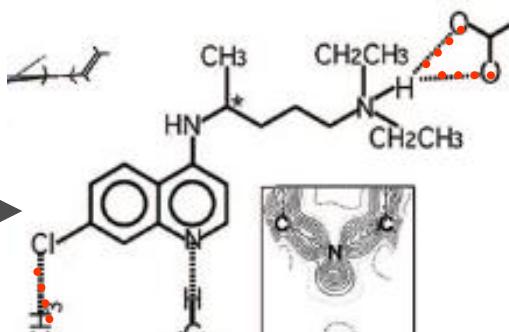
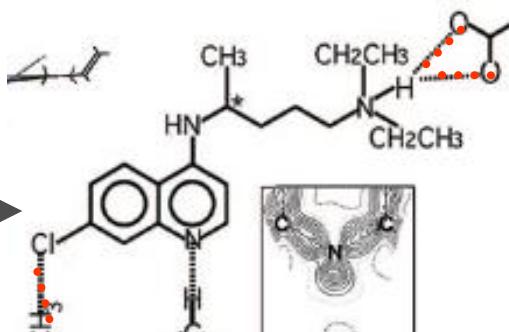
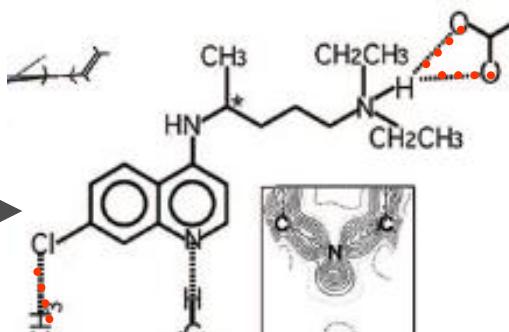
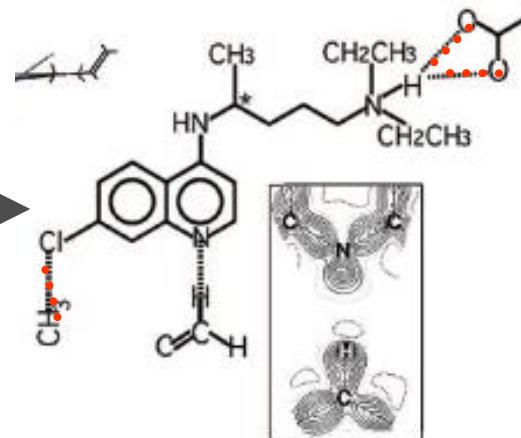
Parásitos
resistentes:menor
acumulación del
complejo hem-quinolina
en la vacuola digestiva



Cloroquina
(lipofílica)



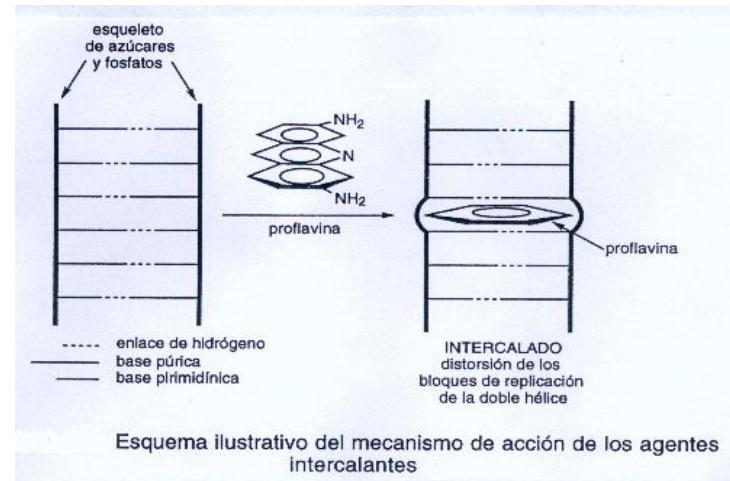
Cloroquina
protonada



Otros mecanismos de acción de cloroquina y artemisina

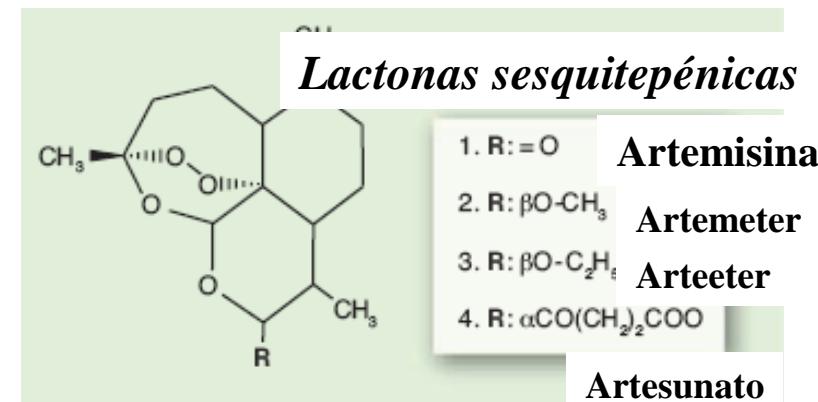
CLOROQUINA

- Unión al ADN e interferencia en su replicación (agente intercalante)
- Inhibición de la fusión de vesículas endocitadas con hemoglobina con la vacuola digestiva



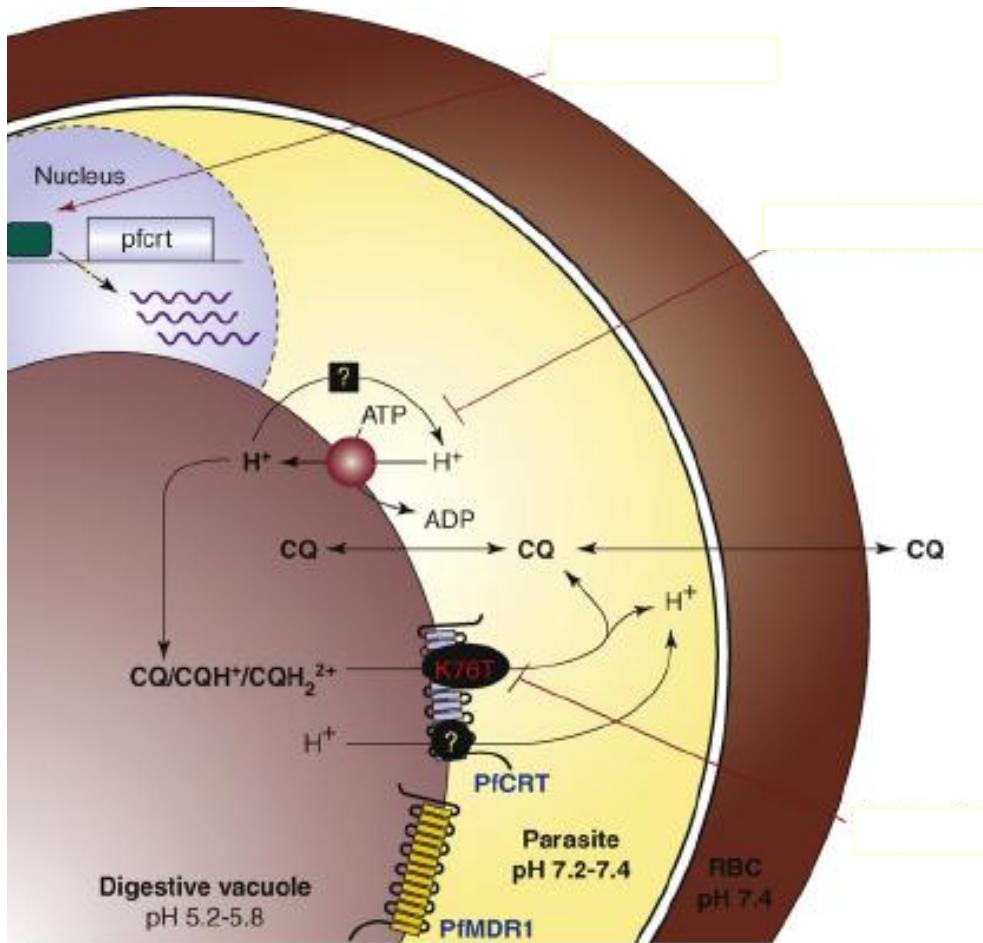
ARTEMISINA Y DERIVADOS SESQUITERPENICOS

- Alquilación por radicales centrados en C y O de proteínas parasitarias
- Daño membranas biológicas por radicales libres
- Inhibición de la endocitosis de la hemoglobina y de su proteólisis



Poseer varios blancos de acción dificulta la aparición de resistencia

Resistencia a cloroquina y mefloquina y transportadores de membrana en vacuola digestiva de *P. falciparum*



Mutación K76T en el transportador PfCRT (chloroquine resistance transporter) produce eflujo de la cloroquina protonada de la vacuola digestiva

Aumento de copias del gen multidroga-resistente *P.falciparum* (pfmdr1) determina sobreexpresión del transportador Pgh-1 (homólogo de P-glicoproteína) confiriendo resistencia a mefloquina (también asociado a resistencia a cloroquina y pérdida de eficacia de artemisina)

Estas alteraciones genéticas se usan en estudios poblacionales de resistencia

Detección de resistencia a antipalúdicos

- Epidemiológicamente: Aumento de casos a *Plasmodium falciparum* en una comunidad tratada con quimioprofilácticos
- Clínicamente: Cuando se trata a un paciente con dosis usuales o elevadas de antipalúdico y no se consigue su curación.
- Farmacológicamente: Medición de las concentraciones plasmáticas del antipalúdico
- Parasitológicamente:
 - . Evaluación del clearance de los parásitos *in vivo*
 - . Pruebas *in vitro* con los parásitos circulantes del paciente usando distintas concentraciones de droga
 - . Evaluación de marcadores genéticos de resistencia (mutación K76T PfCRT-nºcopias PfMDR1; mutaciones Kelch-13 propeller para artemisina

Fármacos de mayor uso en helmintosis

- Los antihelmínticos fueron en general desarrollados para uso veterinario y posteriormente adaptados para uso humano.**
- Un mismo fármaco puede servir para tratar más de un helminto**

1-Infecciones por nematodes

a. Benzimidazoles: Albendazol y mebendazol,

b. Pamoato de pirantel

d. Ivermectina

Ambos grupos: Nitazoxanida

2-Infecciones por platelmintos

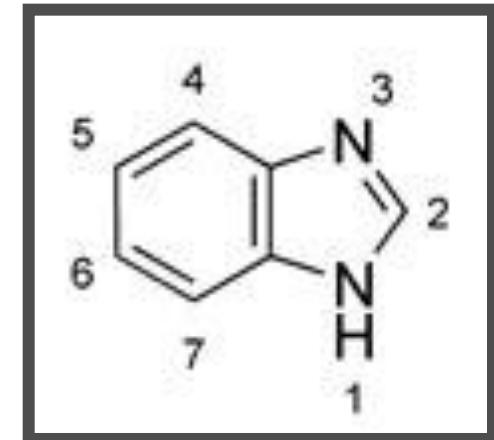
a. Praziquantel

b. Albendazol

Benzimidazoles: Albendazol y Mebendazol

Se emplean contra infecciones por nematodos intestinales y tisulares, cestodes tisulares y *Giardia intestinalis*.

Su blanco de acción son los microtúbulos y la alteración de los mismos afecta el transporte de glucosa

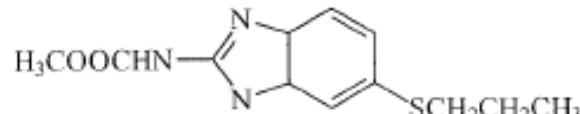


Elección del fármaco depende en gran medida de su farmacocinética: Albendazol mayor biodisponibilidad en tejidos que Mebendazol , el Albendazol se usa para nematodos y cestodes tisulares , el Mebendazol para la mayoría de los nematodos intestinales

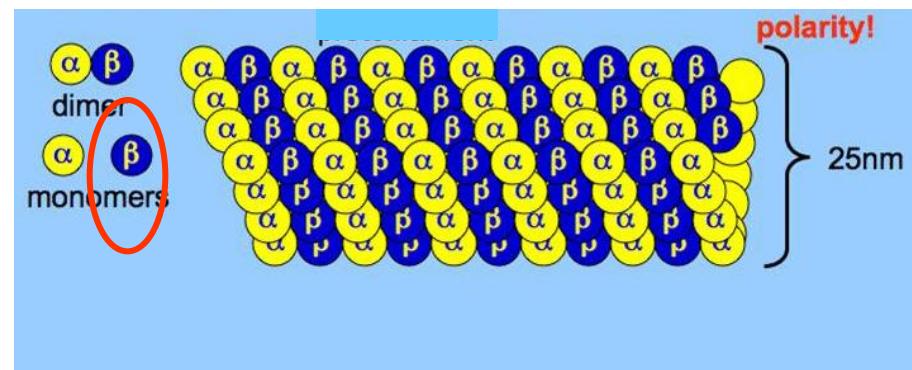
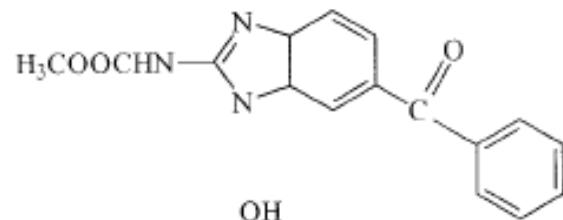
Se asocian los Bz con antiinflamatorios en neurocisticercosis, toxocariosis y triquinosis para limitar el daño por inflamación inducida por la destrucción de las larvas

Mecanismos de acción y *resistencia* de Benzimidazoles

Albendazol



Mebendazol



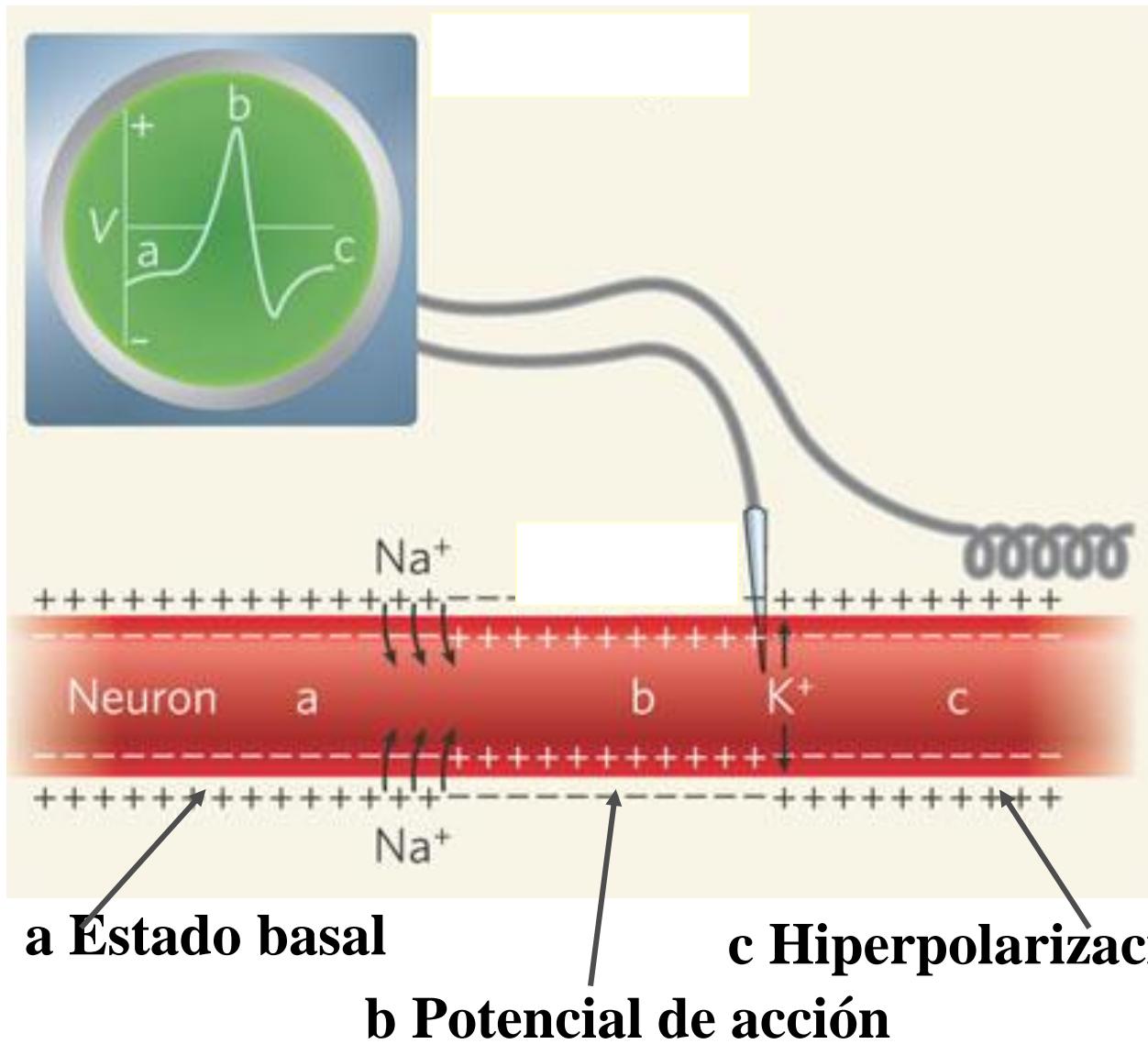
Bz se unen a beta-tubulina e inhiben la polimerización de los microtúbulos, afectando el citoesqueleto (similar en Giardia y nematodos) Giardia además daño por radicales libres (Albzl)

Resistencia a Bz (helmintos veterinaria): Mutación del aa 200 de la beta-tubulina

Monitoreo: Detección mutación por PCR

Bz inhiben secundariamente captación de glucosa

Relación entre flujo iónico, potencial de acción y contracción muscular



Depolarización sostenida
Parálisis espástica

↑

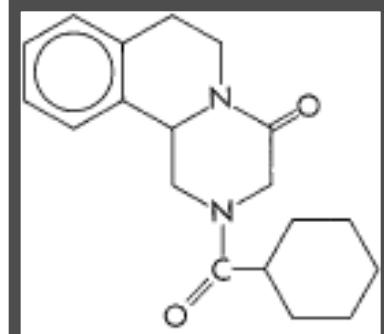
Alteración contractilidad muscular

↓

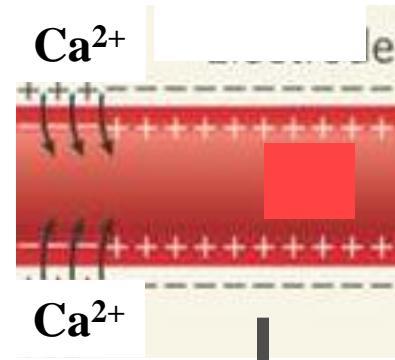
Hiperpolarización
Parálisis fláccida

Praziquantel para platelmintos

Derivado de Isoquinolina -pirazina



Praziquantel



Aflujo de Ca^{2+}
Estimulación de contracción tetánica muscular

Parálisis espástica

-Indicado para todas las cestodiosis intestinales y schistosomosis. Activo contra cestodes tisulares. Tratamiento del perro en hidatidosis. Sabor amargo poco soluble.

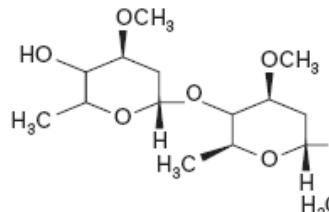
Daño al tegumento de platelmintos, induciendo:

- Aumento de permeabilidad al Ca^{2+} .**
- Mayor exposición de Ag de tegumento a respuesta inmune**

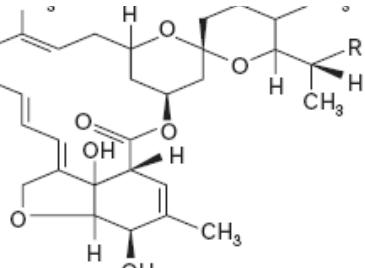
Se cree que en el influjo de calcio está además involucrado un canal iónico de calcio dependiente de voltaje

El daño al tegumento afecta la absorción de nutrientes disminuyendo el contenido de glucógeno y afectando el metabolismo energético

Fármacos que modifican el flujo iónico y la contractilidad en nemátodos



*Lactona macrocíclica
(símil macrólidos)*



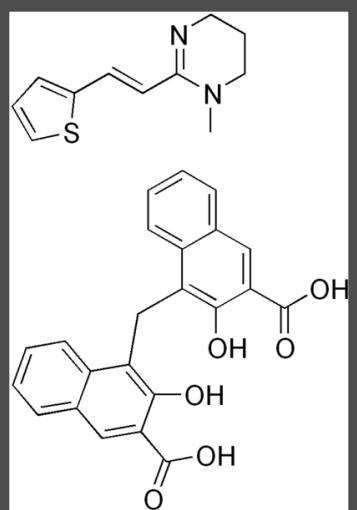
Component B_{1b}, R = CH₃

Ivermectina

Derivado de avermectinas (fermentación del actinomicete *Streptomyces avermectinii*)

Inhibe la contracción neuromuscular por activar canales de cloruro

**Estrongiloidosis. Oncocercosis.
2^a el larva migrans cutánea (oral).
ARTROPODOS: SARNA (oral)**



Agonista colinérgico, aumenta la contracción neuromuscular

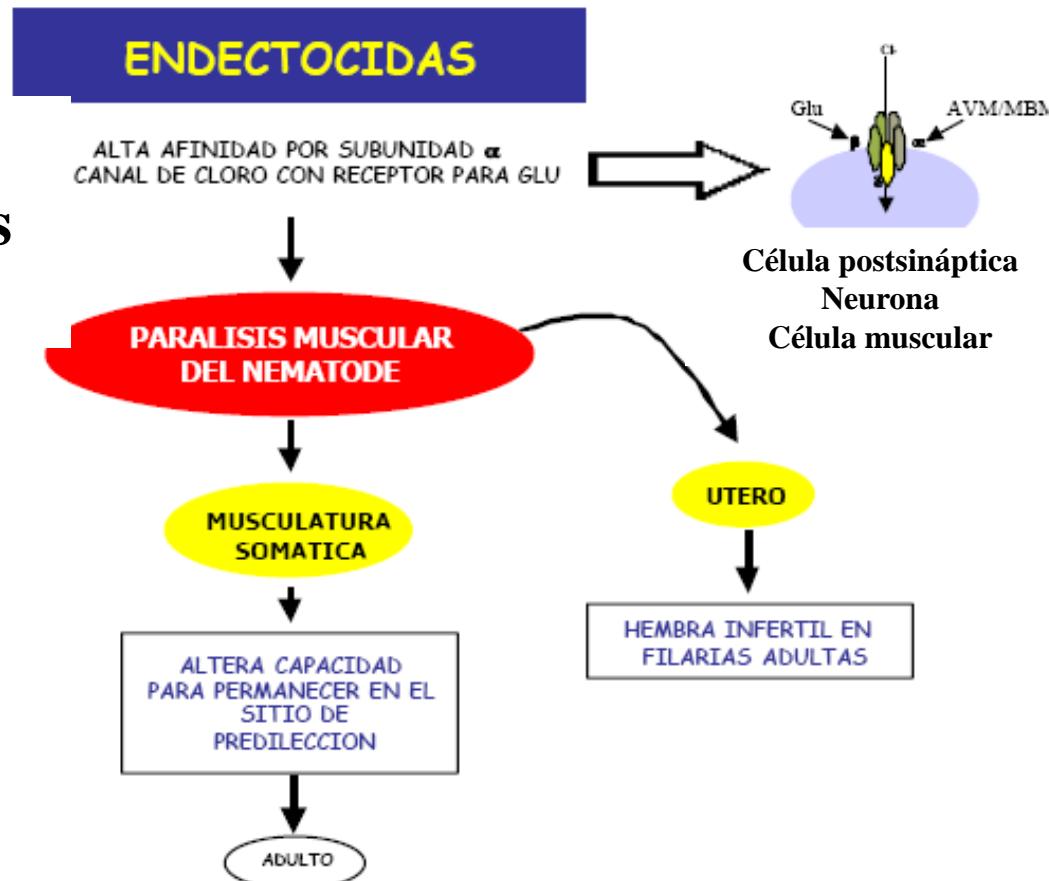
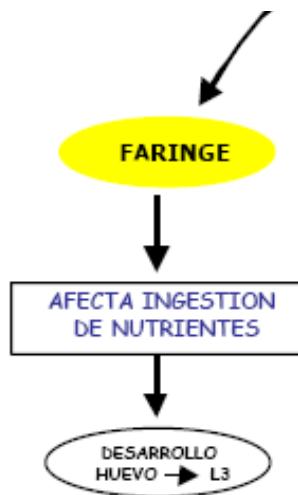
Ascariosis intensa (se prefieren a Bz porque paralizan y evitan migraciones erráticas del adulto). Enterobiosis.

Evaluación de Resistencia: Test de Parálisis larval: mide la parálisis de L3 obtenidas de cultivos fecales frente a distintas diluciones de esta clase de antihelmínticos

**Pamoato de pirantel
(Tetrahidropirimidina)**

Mecanismo principal de acción de ivermectina

Ivermectina
Uso en
estrongiloidosis
y en sarna



Influjo de aniones Cl^-
Hiperpolarización con
excitabilidad reducida



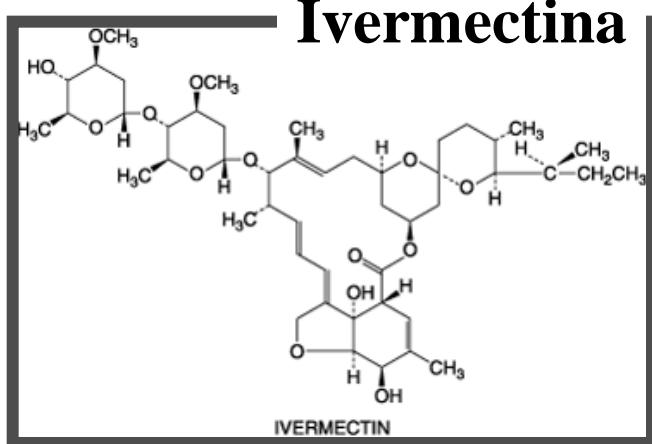
Relajación muscular

Parálisis fláccida

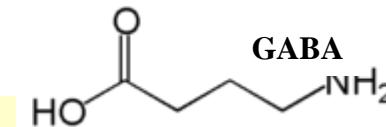
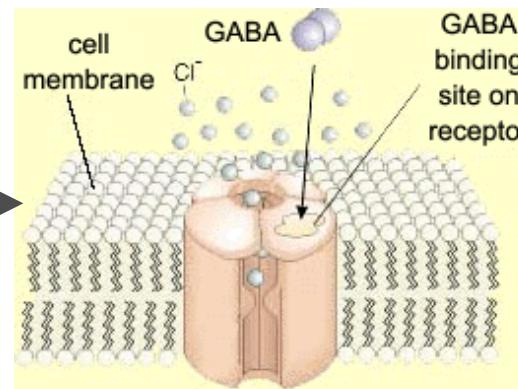


Canales de Cl^- sensibles a glutamato específicos de nematodos, ácaros e insectos

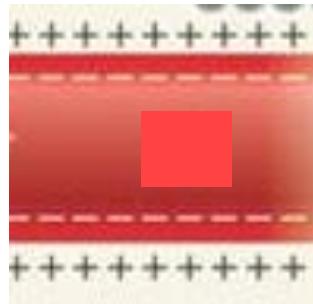
Mecanismo de acción de Ivermectina como agonista de GABA



GABA



Canales de Cl⁻ activados por GABA en neuronas y células musculares de nematodos (Rc inhibitorio)



**Influjo de aniones Cl⁻
Hiperpolarización con excitabilidad reducida**



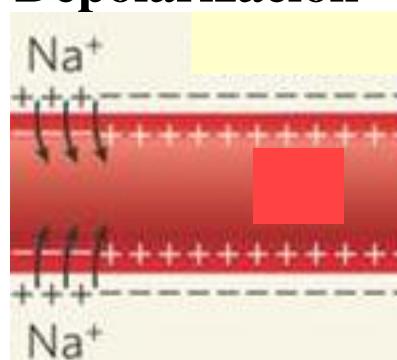
**Relajación muscular
Parálisis fláccida**

Ivermectina se une a canales de Cl⁻ GABA dependientes de cerebro de mamífero pero con afinidad 100 veces menor que a canales de nematodos

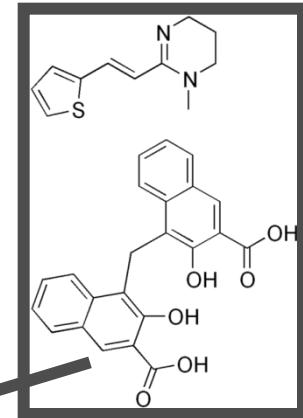
Mecanismo de acción y *resistencia* de Pamoato de pirantel

Rc nicotínico
membrana célula
muscular nematodes
con canal iónico
selectivo para
cationes (Na^+, K^+)

Aflujo de cationes
Depolarización



- AGONISTA COLINERGICO**
- Abre el canal de cationes del Rc nicotínico.
 - Libera acetilcolina, inhibiendo la acetilcolinesterasa del parásito.



Tetrahidropirimidina

Nematodes resistentes:
ALTERACION DEL RECEPTOR COLINERGICO NICOTINICO

- *disminución del número de receptores activos
- *receptores de baja afinidad con más sitios de unión y menor afinidad
- *menor duración de apertura de canales iónicos

Nematodes adultos con parálisis espástica
son expulsados por peristalsis intestinal



Fármacos de mayor uso contra pediculosis y/o sarna

Blancos de acción sistema nervioso

- Piretrinas: Permetrina, piretroides con butóxido de piperonilo (uso tópico)**
- Ivermectina (uso oral)**

-Organoclorados (DDT-lindano) **TOXICOS PROHIBIDOS POR ANMAT**
-Organofosforados (malatión)(inhibidores de acetilcolinesterasa) **TOXICO**

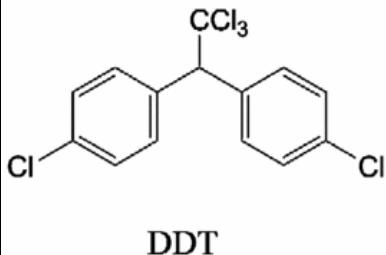
- Mayoría aplicación sobre el sitio donde está el artrópodo (piel)*
- Resistencia del huevo por sus envolturas se necesita tratamiento repetido*

Polisiloxanos en pediculosis

Aceites de silicona, envuelven al piojo en una película impermeable y lo ahogan

Mecanismo de acción y *de resistencia* de permetrina y DDT sobre neuronas de los insectos

Organoclorado



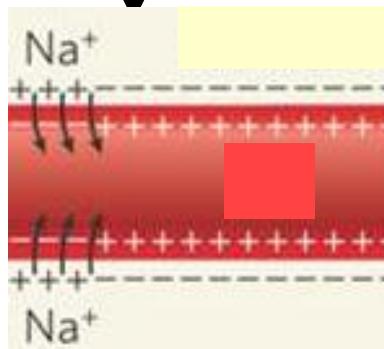
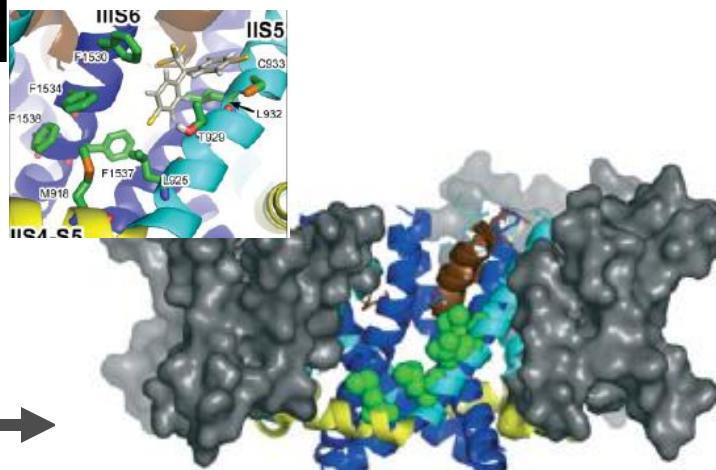
Control pulgas,
mosquitos; pediculosis
En desuso-Muy tóxico

Canal de Na⁺
activado por voltaje
(neuronas) →

Resistencia cruzada:
mutaciones en el canal

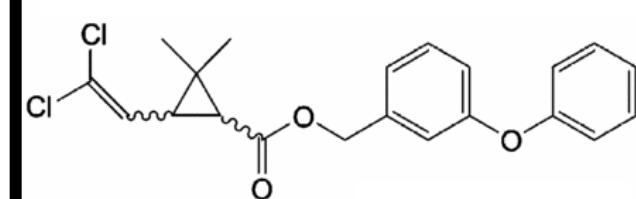
Influjo de Na⁺
Depolarización

DDT y permetrina se unen
por sitios diferentes al canal
de Na⁺ y lo mantienen
abierto



Resistencia: aumento esterasas
Piretrina

Ester del ácido crisantémico



Permetrina

Tópico
Poco tóxico
Ovicida 70%

Uso extenso en
sarna y pediculosis

Hiperexcitabilidad
Parálisis
Muerte

CONCLUSIONES

- Los fármacos antiparasitarios se caracterizan por su diversidad de blancos de acción; esto se asocia a la diversidad en características biológicas de los distintos grupos de parásitos.
- Existen fármacos cuyo espectro de acción es amplio y/o característico de un grupo taxonómico de parásitos; los blancos de acción pueden ser compartidos con bacterias u hongos.
- Las similitudes biológicas entre nemátodos y artrópodos hace que ambos grupos compartan como blanco de acción los canales iónicos de células musculares y nerviosas, blanco principal de acción en ambos grupos.
- La aparición de resistencia se asocia a interacción fármaco-parásito repetida y/o prolongada y a la posibilidad de que el parásito pueda modificar su biología lo suficiente para ser resistente y a la vez viable.
- La administración simultánea de fármacos con distintos blancos de acción (terapia combinada) o de un fármaco con más de un blanco de acción hace más difícil la aparición de resistencia.
- La aparición de efectos tóxicos suele asociarse a falta de selectividad del fármaco por su blanco de acción; los fármacos más selectivos son los que tienen como blanco moléculas presentes solamente en el parásito.

Bibliografía de consulta

-Libro Parasitos Humanos. Botero-Restrepo.
Tratamiento en los capítulos de los distintos parásitos. *No se incluyen dosis o tiempos de administración.*

-Libro Microbiología Médica. Murray y col. 5^a- 6^a Ed.
Capítulo 80: Fármacos Antiparasitarios.

Se recomienda emplear esta bibliografía como soporte escrito contrastándola con los contenidos desarrollados en esta clase y su texto adjunto, ya que estos textos incluyen fármacos no desarrollados en la misma y la clase contiene información que actualiza y completa la de los textos, existiendo discrepancias en la descripción de algunos mecanismos. Orientarse en el Murray por la nomenclatura química.