



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

Mecanismo de acción de antiparasitarios (II).

Antihelmínticos.

Autora: Lorena Gregorio Illescas

Tutor: Juan José García Rodríguez

Convocatoria: Febrero 2019

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
GENERALIDADES	3
RESEÑA HISTÓRICA.....	6
MECANISMO DE ACCIÓN DE FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS	6
OBJETIVO.....	7
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
BENZIMIDAZOLES. FÁRMACOS QUE ALTERAN LA FUNCIÓN MICROTUBULAR.	7
<i>Descubrimiento</i>	7
<i>Características de los microtúbulos</i>	8
<i>Mecanismo de acción: inhibidores microtubulares.</i>	8
<i>Relación estructura-actividad</i>	9
IVERMECTINA. ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD AL Cl^-	10
<i>Descubrimiento</i>	10
<i>Mecanismo de acción</i>	10
PRAZIQUANTEL. ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD AL Ca^{2+}	11
<i>Descubrimiento</i>	11
<i>Mecanismo de acción: antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2B}.</i>	11
<i>¿Cómo se ha demostrado la nueva hipótesis?</i>	12
PIRANTEL. BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR DESPOLARIZANTE.	14
<i>Descubrimiento</i>	14
<i>Mecanismo de acción</i>	14
DIETILCARBAMAZINA. INHIBICIÓN DE LAS RUTAS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO.	15
<i>Descubrimiento</i>	15
<i>Mecanismo de acción</i>	16
NICLOSAMIDA. DESACOPLANTE DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA.....	17
<i>Descubrimiento</i>	17
<i>Mecanismo de acción</i>	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Introducción y antecedentes: La aparición de resistencias a los antihelmínticos hace indispensable el descubrimiento de nuevos fármacos eficaces en el tratamiento de las helmintiasis.

Materiales, métodos y objetivos: Se ha realizado una revisión bibliográfica con el objetivo de recopilar, resumir y actualizar la información acerca de los principales antihelmínticos, con especial interés en el mecanismo de acción y posibles dianas.

Resultados y discusión: Los derivados benzimidazólicos inhiben la polimerización de la tubulina en los microtúbulos. La ivermectina aumenta la permeabilidad al cloruro, cuya diana parece ser unos canales presentes sólo en invertebrados. El praziquantel tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2B}, alterando la permeabilidad al calcio. El pirantel actúa como bloqueante neuromuscular despolarizante del parásito. La dietilcarbamazina actúa de forma indirecta, aumentando la actividad del sistema inmunitario del hospedador. La niclosamida actúa como ionóforo de hidrogeniones desacoplando la fosforilación oxidativa.

Conclusiones: Los nuevos avances señalan que vuelve a estar en auge la búsqueda de las dianas de aquellos antihelmínticos cuyo mecanismo de acción era desconocido. Esto favorece el cribado racional de compuestos con actividad antihelmíntica e incluso con otras aplicaciones terapéuticas.

Palabras clave: antihelmínticos, benzimidazoles, ivermectina, praziquantel, pirantel, dietilcarbamazina, , niclosamida

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Generalidades

Las infecciones por helmintos o vermes parásitos, consituyen todavía un problema de salud pública a nivel mundial, siendo más frecuente en áreas económicamente desfavorecidas.

El control de la enfermedad se basa en educación higienico-sanitaria y mejora de las condiciones de saneamiento en áreas endémicas, donde la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto tratamientos en masa periódicamente.⁽¹⁾

Las parasitosis por nematodos gastrointestinales también amenazan a la salud del ganado, siendo muy habitual el uso indiscriminado de antihelmínticos.

El tratamiento con este tipo de fármacos de forma indebida se ha relacionado con la aparición de resistencias a los mismos, que puede suponer un riesgo para la población en las zonas afectadas y propiciar pérdidas económicas considerables en la industria ganadera.⁽²⁾

El coste que supone el desarrollo de un nuevo compuesto y bajo interés comercial de este grupo de fármacos, ha ralentizado la salida al mercado de nuevas opciones terapéuticas. Sin embargo, la necesidad de buscar alternativas a los tratamientos actuales es inminente, para lo cual es imprescindible conocer sus dianas y mecanismos de acción que permita realizar un cribado selectivo, usando preferentemente métodos rápidos, sencillos y baratos.

Actualmente, con menos de una decena de fármacos se pueden abordar todas las helmintiasis tratables. En la (Tabla 1) se resumen los tratamientos incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS para las helmintiasis más frecuentes.⁽³⁾

En terminos generales, el tratamiento de las infecciones por nematodos (gusanos redondos) intestinales está cubierto con benzimidazoles (albendazol, mebendazol), ivermectina, pamoato de pirantel, levamisol y niclosamida. En los extraintestinales la terapia se complica y se limita al uso de dietilcarbamazina (filariasis) e ivermectina (oncocercosis) principalmente. Para los cestodos (gusanos planos segmentados) el praziquantel es el fármaco de elección mientras que en trematodos (gusanos planos no segmentados), el albendazol es el más utilizado.⁽⁴⁾

FÁRMACOS INCLUIDOS EN LA LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES OMS Y HELMINTIASIS MÁS FRECUENTES						
EJEMPLOS		CARACTERÍSTICAS		TRATAMIENTO		
NEMATODOS INTESTINALES	Ascariasis <i>Ascaris lumbricoides</i>	Helmintiasis + prevalente en el mundo	1. Fase pulmonar (Sd Löffler) : tos, disnea, infiltrados pulmonares fugaces y autolimitados 2. Fase intestinal : obstrucción, pancreatitis		<ul style="list-style-type: none"> · Albendazol (c. masticables) 400 mg · Ivermectina (c..ranurados) 3mg · Levamisol (comprimidos) 50mg; 150mg (como clorhidrato). · Mebendazol (c. masticables) 100mg; 500mg · Nicosamida (c. masticables) 500mg · Praziquantel (comprimidos) 150mg; 600mg · Pirantel (líquido oral) 50mg/mL; (comprimidos masticables) 250mg 	
	Oxiuriasis <i>Enterobius vermicularis</i>	Helmintiasis + frc en nuestro medio Vía fecal-oral	<ul style="list-style-type: none"> · Prurito anal y perineal · Bruxismo, excoriaciones perianales 			
	Estrongiloidiasis <i>Strongyloides stercoralis</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Hiperinfestación en inmunodeprimidos, infiltrados pulmonares, fracaso multiorgánico, bacteriemia o meningitis por enterobacterias 				
	Triquinosis <i>Trichinella spiralis</i>	Carne cerdo cruda · Huésped accidental	1. Intestinal (gusano adulto) 2. Muscular (larvas): miositis , mialgias, miocarditis.			
NEMATODOS TISULARES	Filariasis Crecen en tejido sc y vasos linfáticos. Vía: artrópodos	Linfáticas: elefantiasis	Mosquito	<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Albendazol (c. masticables) 400mg · Dietilcarbamazina (comprimidos) 50mg; 100mg (dihidrogenocitrato) · Ivermectina (c.ranurados) 3mg 	
		Cavidades: serositis				<i>Mansonella perstans</i>
		Cutáneas Edema migratorio de Calabar	Tábano	<i>Loa loa</i>		
		Ceguera de los ríos	Mosca	<i>Onchocerca volvulus</i>		
TREMATODOS	Esquistosomiasis <i>Schistosoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> · África y Oriente Medio 	S. mansoni		<ul style="list-style-type: none"> · También en Centro-Suramérica 	Praziquantel
			S. haematobium			
	<i>Clonorchis sinensis</i> <i>Opisthorchis viverrini</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Pescado contaminado · Sudeste asiático 	Colangiocarcinoma (cáncer en vías biliares)		Praziquantel	
Fasciola hepática	<ul style="list-style-type: none"> · Berros o agua contaminada 	Fiebre, dolor abdominal, HMG, colangitis esclerosante		Triclabendazol		
CESTODOS	Cisticercosis	<ul style="list-style-type: none"> · <i>T. solium</i>: cerdo intermediario · <i>T. saginata</i>: bovino intermediario 	<ul style="list-style-type: none"> · Quistes calcificados en músculo y SNC (crisis epilépticas) · Hombre como hospedador definitivo de la tenia. 		Albendazol ± CC (graves)	
	Hidatidosis <i>Echinococcus granulosus</i> y <i>E.multilocularis</i>	Huésped definitivo: perros → huevos heces <ul style="list-style-type: none"> · Intermediario: ganado, ovejas, roedores · Accidental: niños 	<ul style="list-style-type: none"> · Pulmonar: hallazgo RX, tos + pellejos de uva, dolor torácico · Hepática: asintomática, leve dolor e hipersensibilidad abdominal ± masa/HMG · Complicaciones: rotura vía biliar (+ frc), sobreinfección, rotura a cavidad peritoneal, perforación intratorácica 		<ul style="list-style-type: none"> · Técnica PAIR: punción ECO-guiada + aspiración + inyección suero salino hipertónico · + albendazol 	

Tabla 1. Antihelmínticos incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS y helmintiasis más frecuentes.

Reseña histórica

Con objeto de clarificar los hechos históricos, se resume a continuación los tratamientos antihelmínticos a lo largo de la historia hasta llegar a los fármacos en los que se centra este trabajo (Fig. 1).

A principios del siglo XX se utilizaron para el tratamiento de helmintiasis compuestos de origen natural como el timol, colorantes (violeta de genciana), el extracto seco del rizoma de *Aspidium filix mas* y ascaridol, obtenido del aceite de la planta *Chenopodium ambrosioides* L. Sin embargo, los hidrocarburos halogenados como el tetracloruro de carbono, precursor del tetracloroetileno (con menor toxicidad hepática), fueron los más utilizados como vermífugos.

En 1938 se descubrió la actividad antihelmíntica de la fenotiazina, aunque se limitó su uso debido a los efectos adversos.

En los años 50, se empezaron a utilizar las sales de piperazina cuyo derivado, dietilcarbamazina es de primera elección actualmente para el tratamiento de filariasis.

En los años 60, un cribado realizado por los laboratorios Janssen dio con una molécula activa contra nematodos que fue la precursora del levamisol.

Sin embargo, no fue hasta el descubrimiento de los derivados benzimidazolicos, cuando se produjo un cambio drástico en la terapéutica antiparasitaria debido a su amplio espectro de acción y baja toxicidad. Esto impulsó la búsqueda de nuevas entidades químicas con actividad antihelmíntica ya que suponía un gran avance para la medicina humana y veterinaria y, sobretodo, un progreso económico por su implicación en la industria ganadera.⁽⁵⁾

Mecanismo de acción de fármacos antihelmínticos

Un antihelmíntico ideal sería aquel que actúa alterando funciones que resultan clave para la supervivencia del parásito, cuya diana sea diferente a la del hospedador o no esté presente en el mismo. La mayoría ejerce su efecto interfiriendo en la motilidad, metabolismo o función microtubular del helminto.

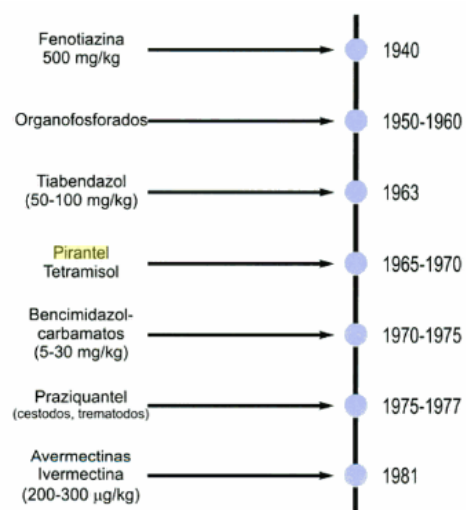


Figura 1. Evolución del desarrollo de antihelmínticos. Cronología aproximada.⁽⁴⁾

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es recopilar, resumir y actualizar la información que existe sobre los antihelmínticos más utilizados, haciendo especial hincapié en el mecanismo de acción con la intención de resultar útil para la búsqueda de nuevas entidades químicas con actividad antihelmíntica.

METODOLOGÍA

Para esta revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda pormenorizada de información a partir de fuentes terciarias constituida por libros, bases de datos (BotPlus) y artículos de revisión; fuentes secundarias disponibles en soporte electrónico como COCHRANE Library, Pubmed, que permite el libre acceso a la base de datos médica de la National Library Medicine (Medline) y BUCea, con acceso a bases de datos, colecciones electrónicas y documentos incluidos en el catálogo Cisne de la Biblioteca Complutense; y fuentes primarias con artículos originales y actualizados.

Las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de El Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA) también fueron consultadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

BENZIMIDAZOLES. Fármacos que alteran la función microtubular.

Descubrimiento

En 1950, el 5,6-dimetil-1-(D-ribofuranosil)-benzimidazol como parte de la estructura de la vitamina B12, reveló la importancia del anillo benzimidazólico como base para la síntesis de compuestos con actividad antihelmíntica.^(6, 7)

A partir del descubrimiento del 2-(4-tiazolil) benzimidazol (tiabendazol) en la década de los 60,^(8, 9) los fármacos derivados del benzimidazol se incluyeron en el tratamiento de la mayoría de helmintosis, especialmente por nematodos, suponiendo un cambio drástico en el control del parasitismo gastrointestinal por su menor toxicidad para el hospedador animal, y mayor espectro de acción en comparación con la terapia convencional.⁽⁶⁾

Características de los microtúbulos

Los microtúbulos son organelos que forman parte del citoesqueleto de células eucariotas y tienen gran importancia en la homeostasis debido a que están implicados en numerosas funciones celulares, como la formación del huso mitótico y transporte intracelular de nutrientes.

Están compuestos por 13 protofilamentos ensamblados alrededor de un núcleo hueco, formados por la polimerización de la tubulina, una proteína dimérica con dos subunidades denominadas α -tubulina y β -tubulina (Fig. 2).

Un aspecto esencial de los microtúbulos es su dinamismo, definido por ciclos de crecimiento y acortamiento debido a la fusión y deplección de dímeros de tubulina en los extremos que, en la fase estacionaria, se encuentran en equilibrio dinámico.⁽¹⁰⁾ Por este motivo, son estructuras con polaridad, es decir, con extremos diferenciados, uno positivo (+) donde se polimeriza y otro negativo (-) donde se produce el desensamblaje de tubulina.

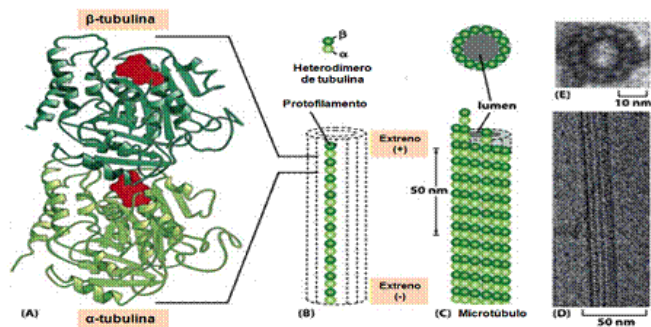


Figura 2. Estructura del microtúbulo.⁽⁸⁾

Mecanismo de acción: inhibidores microtubulares.

Este proceso puede verse afectado por los denominados inhibidores microtubulares, entre los que se encuentran los compuestos benzimidazólicos. Se unen competitiva y pseudoirreversiblemente a la β -tubulina por el extremo positivo (+) inhibiendo la elongación del microtúbulo que, unido a la despolimerización del otro extremo, se induce un acortamiento de estos organelos hasta su deterioro completo y, por tanto, pérdida de la homeostasis celular.^(2, 6, 11)

En diversos estudios se observó que este proceso ocurre de forma selectiva en la tubulina de helmintos, lo que supone unos niveles de toxicidad muy bajos para la tubulina de mamíferos.

Se concluyó que la selectividad es consecuencia de diferencias farmacocinéticas entre nematodos parásitos y mamíferos. Sin embargo, otros autores defienden que se debe a diferencias estructurales entre las tubulinas del helminto y hospedador.⁽¹²⁾

Al compartir el mismo mecanismo de acción que algunos antitumorales, se está buscando actualmente derivados benzimidazólicos con aplicación en la quimioterapia del cáncer colorrectal.

Relación estructura-actividad

Todos los fármacos de este grupo derivan de la estructura del benzimidazol, un sistema bicíclico, formado por condensación de un benceno y un imidazol (Fig. 3).

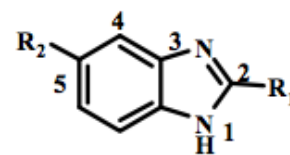


Figura 3. Benzimidazol

En la búsqueda de nuevas sustancias activas se sintetizaron miles de compuestos gracias a los cuales se demostró, que los sustituidos en las posiciones 2 y 5 tenían más actividad antihelmíntica⁽¹³⁾ (Tabla 2).

El radical R₁ puede ser un anillo aromático orto sustituido con un halógeno o heteroátomo, o puede ser un metil carbamato sin perder actividad. Estos últimos son menos tóxicos. Además, la sustitución en el átomo de nitrógeno (N) del anillo imidazólico modifica las propiedades ácido-base.⁽¹²⁾

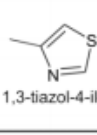
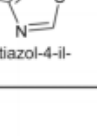
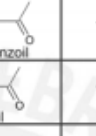

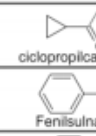
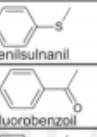
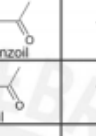
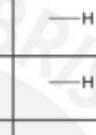





Tipo	R ₁	R ₂	R ₃	Nombre
Benzimidazoles tiazoles	 1,3-tiazol-4-il	—H	—H	Tiabendazol
		 propano-2-il-carbamato	—H	Cambendazol
Benzimidazoles metilcarbamatos	 metilcarbamato	 propilsulfanil	—H	Albendazol
		 ciclopropilcarbonyl	—H	Ciclobendazol
		 Fenilsulfanil	—H	Fenbendazol
		 4-fluorobenzoyl	—H	Flubendazol
		 benzoyl	—H	Mebendazol
		 propoxi	—H	Oxbendazol
		 butil	—H	Parbendazol
Benzimidazoles tioles halogenados		 Cloruro	 2,3 diclorofenoxi	Triclabendazol
 1H benzimidazol				

Tabla 2. Modificaciones en el anillo benzimidazólico.⁽¹⁴⁾

IVERMECTINA. Alteración de la permeabilidad al Cl^- .

Descubrimiento

En 1970 Satoshi Omura, un microbiólogo japonés, aisló una cepa de *Streptomyces avermitilis*, una especie hasta entonces desconocida que, gracias a la colaboración de los laboratorios Merck Sharpe and Dome (MSD), se demostró la actividad antiparasitaria de uno de sus productos de fermentación.

Los componentes activos resultaron ser un grupo de lactonas macrocíclicas a las que denominaron avermectinas. Producidas de forma natural consisten en una mezcla de cuatro componentes, avermectina A₁, A₂, B₁ y B₂ con sendas variables a y b. Cada una de estas designaciones corresponde a una variación en la estructura química, con consecuencias significativas en cuanto a su eficacia antiparasitaria. Todos los grupos tenían actividad antihelmíntica, sin embargo, la serie B (con -OH en C₅) presentó mayor eficacia y, a su vez el subgrupo B₁ mayor biodisponibilidad que B₂ por vía oral.

Esto ayudó a diseñar de forma racional la ivermectina (IVM) (Fig. 4), un derivado semisintético compuesto por una mezcla formada por un 80% de 22,23-dihidro-avermectina B_{1a} (o compuesto H₂B_{1a}) y alrededor de un 20% de 22,23-dihidro-avermectina B_{1b} (o compuesto H₂B_{1b}) (15, 16).

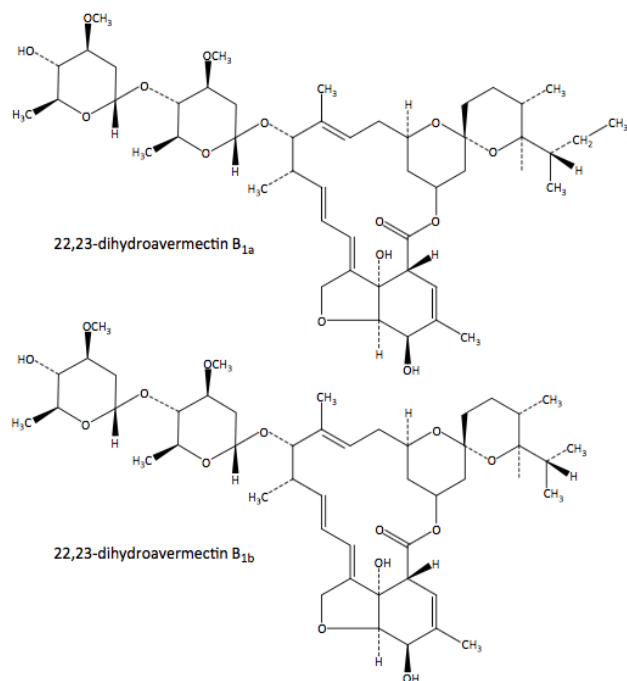


Figura 4. Estructura química de la Ivermectina. Mezcla de dos homólogos: 5-O-dimetil-22,23-dihidroavermectina B_{1a} y B_{1b} (80:20). (15)

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la IVM y derivados aún no está claro. Los estudios hasta el momento sugieren que este fármaco se une con gran afinidad a los canales del ión cloruro regulados por el glutamato (GluCl) que se localizan en células musculares y nerviosas de invertebrados, lo que explicaría la baja toxicidad que supone para el hospedador. (17)

Esta interacción conduce a un incremento de la permeabilidad al cloruro (Cl^-) que hiperpolariza la membrana, lo que implica parálisis y muerte del parásito por inanición.

No obstante, a muy bajas concentraciones, estos compuestos pueden interactuar con receptores presentes tanto en el parásito como en el hospedador, incluyendo receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina y nicotínicos de acetilcolina.^(15, 16)

La IVM tiene numerosos efectos en diferentes organismos. Además de su aplicación contra endoparásitos y ectoparásitos, se ha abierto un abanico de posibilidades por sus recientes descubrimientos. Por ejemplo, se ha demostrado que suprime la proliferación de células malignas en varios cánceres, regula los niveles de glucosa y colesterol en ratones diabéticos, , inhibe la replicación viral en varios flavivirus y reduce la supervivencia de vectores de la malaria y tripanosomiasis.⁽¹⁵⁾

PRAZIQUANTEL. Alteración de la permeabilidad al Ca^{2+} .

Descubrimiento

El praziquantel (PZQ) es un derivado racémico pirazinoisoquinolínico (Fig. 5) que fue descubierto en 1970 gracias a un amplio cribado realizado por un acuerdo entre dos empresas farmacéuticas alemanas, Bayer y Merk.⁽¹⁸⁾

Tras comprobar su actividad antihelmíntica, en 1979 realizaron los primeros ensayos clínicos en áreas endémicas en colaboración con la OMS.

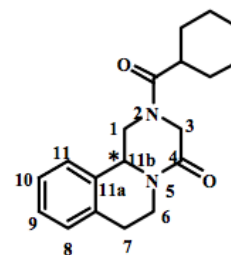


Figura 5. Estructura química del praziquantel.

Mecanismo de acción: antagonista del receptor de serotonina 5-HT2B.

Se trata de un antiparasitario con actividad frente a cestodos y trematodos, especialmente de la familia Schistosomidae, utilizado tanto en medicina humana como veterinaria.⁽¹⁹⁾

El efecto parasiticida del PZQ ocurre por un aumento de la permeabilidad celular al ión calcio (Ca^{2+}) que cursa con alteración del tegumento facilitando el ataque de enzimas proteolíticas y parálisis espástica al interferir con los mecanismos de contractilidad muscular.

Además algunos autores demostraron que la alteración del Ca^{2+} no es el único factor que contribuye a la eliminación del parásito, sino que además se producen cambios en enzimas parasitarias y alteraciones en el metabolismo de nucleótidos, hidratos de carbono y proteínas.⁽²⁰⁾

Se desconocía la diana del PZQ por la cual aumenta la concentración intracelular del Ca^{2+} aunque una serie de ensayos sugirieron que ésta podría ser la subunidad β de los canales de calcio voltaje dependiente del parásito ($\text{Ca}_v\beta$).⁽²¹⁾ Concretamente, parece ser que esta subunidad explicaría la actividad selectiva del PZQ por el parásito, ya que presenta características estructurales diferentes a las de otros invertebrados y mamíferos.⁽²²⁾

Sin embargo, un estudio reciente parece contradecir esta teoría. Han descubierto mediante modelos computacionales en 3D, que el isómero (R)-PZQ con actividad antihelmíntica es un antagonista parcial del receptor serotoninérgico 5-HT_{2B}R acoplado a proteína G (GPCR).

¿Cómo se ha demostrado la nueva hipótesis?

La interacción de PZQ con 5-HT_{2B}R se validó mediante la unión de radioligandos y ensayos funcionales (Fig. 6 y 7).

El análisis del desplazamiento del [3H] -LSD (dietilamida del ácido lisérgico) por (\pm) -PZQ reveló un desplazamiento completo de la unión específica de [3H] -LSD en 5-HT_{2B}R por (\pm) -PZQ sin marcar.

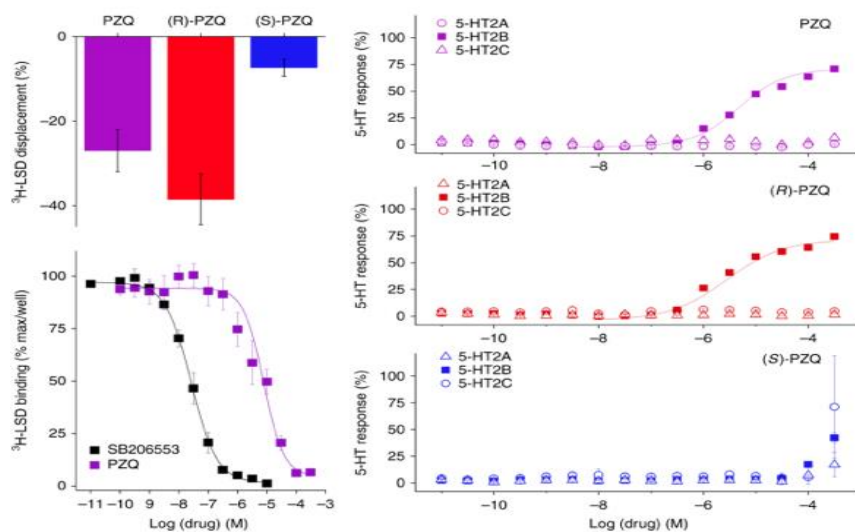


Figura 6. Desplazamiento de la unión de 3H-LSD en 5-HT_{2B}R humano por PZQ racémico ((\pm)-PZQ, púrpura), (R) -PZQ (rojo) y (S) -PZQ (azul). Curvas de desplazamiento de unión completas para el desplazamiento de 3H-LSD en 5-HT_{2B}R humano para SB206553 (negro) y (\pm) -PZQ. Ensayos funcionales. Ensayos de flujo de Ca^{2+} que muestran respuestas de células cargadas con fluo-4 que expresan de manera estable 5-HT_{2A}R, 5-HT_{2B}R o 5-HT_{2C}R frente a (\pm) -PZQ (púrpura, superior), (R) PZQ (rojo, medio) y (S) -PZQ (azul, inferior).⁽²³⁾

Para la actividad funcional, se realizaron ensayos de flujo de Ca^{2+} en cultivo de células que expresaban diferentes isoformas de 5HT₂R. El isómero (R) -PZQ provocó la liberación de Ca^{2+} en células que expresan 5-HT_{2B}R a concentraciones $> 1 \mu\text{M}$. La amplitud máxima de la

liberación de Ca^{2+} evocada por (R) -PZQ fue consistentemente menor que la provocada por 5-HT, lo que sugiere una acción como un agonista parcial de $5\text{-HT}_{2\text{BR}}$. No se observó actividad de liberación de Ca^{2+} utilizando (S) -PZQ en un rango de concentración comparable. No se observó actividad de liberación de Ca^{2+} en células no inducidas que carecen de expresión de $5\text{-HT}_{2\text{BR}}$, o células que expresan otras isoformas de este receptor, lo que indicó que la actividad (R) -PZQ fue específica y selectiva para el $5\text{-HT}_{2\text{BR}}$.

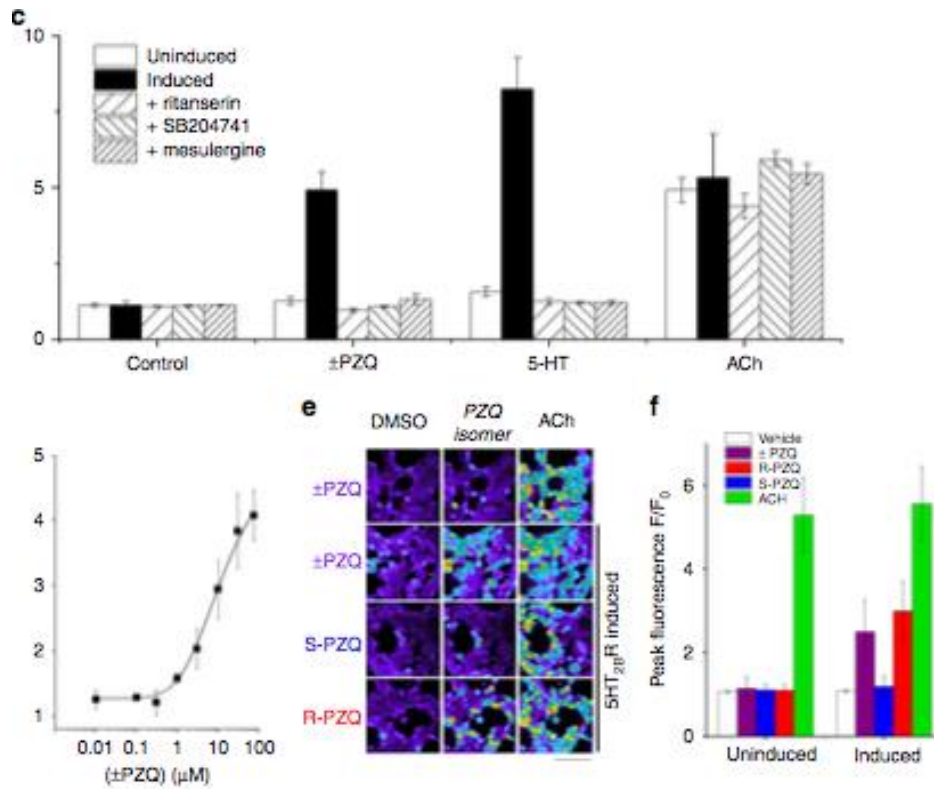


Figura 7. Relación de fluorescencia (F / F_0) de imágenes de Ca^{2+} acumuladas después de la adición del vehículo, (\pm) -PZQ, 5-HT o ACh sin inducir (barras abiertas) o líneas celulares inducidas (barras sólidas, rayadas). Se preincubaron antagonistas serotoninérgicos (ritanserina, SB204741 o mesulergina) con células inducidas antes de la adición de (\pm) -PZQ, 5-HT o ACh. Relación de dosis-respuesta para la eficacia de (\pm) -PZQ en células inducidas que expresan $5\text{-HT}_{2\text{BR}}$. Ensayos de imágenes de Ca^{2+} con (\pm) -PZQ y enantiómeros en líneas celulares no inducidas (fila superior) e inducidas por $5\text{-HT}_{2\text{BR}}$ (tres filas inferiores). Los experimentos se realizaron con PZQ racémico (\pm) -PZQ, y estereoisómeros individuales (S) -PZQ y (R) -PZQ. ⁽²³⁾

La actividad tanto en el receptor del parásito como en el receptor humano contribuyen probablemente a la eficacia clínica de la PZQ al combinar el efecto perjudicial sobre el parásito con efectos beneficiosos en el huésped que promueven la eliminación del gusano ya que al contraer los vasos mesentéricos en éste, aumenta la presión de perfusión favoreciendo el paso de los gusanos hasta el hígado. ⁽²³⁾

Este descubrimiento abre las puertas a una nueva generación de fármacos ya que, hasta la fecha, el PZQ ha sido el único antihelmíntico utilizado para tratar la esquistosomiasis.

La importancia de esto no solo reside en eliminar la parasitosis, sino que además ésta se ha asociado con otras enfermedades:

- La infección por *Schistosoma haematobium* se ha considerado carcinogénica por su relación con la aparición de cáncer vesical.
- Además, un equipo de investigación ha realizado un estudio caso-control anidado, a partir de una cohorte realizada con 2145 pacientes en Zambia. Esto ha permitido asociar las infecciones por esquistosoma con una mayor transmisión de el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en ambos sexos, la adquisición del VIH en mujeres y el aumento de la progresión a la muerte en mujeres VIH seropositivas (+). Proponen el tratamiento de la esquistosomiasis con PZQ como estrategia para reducir la incidencia del VIH y la muerte en personas VIH + que viven en áreas endémicas, por ser un fármaco económico, efectivo y seguro.⁽²⁴⁾

PIRANTEL. Bloqueante neuromuscular despolarizante.

Descubrimiento

El compuesto (E)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil)vinil]-pirimidina (pirantel), es un derivado tetrahidropirimidinico cuya actividad antihelmíntica se identificó por primera vez en 1966 a partir de un estudio realizado por la compañía Pfizer.⁽²⁵⁾

Normalmente se administra en forma de pamoato de pirantel (Figura) para favorecer su acción local en el tracto gastrointestinal evitando su absorción y consecuentes efectos adversos.

Está específicamente indicado para el tratamiento de infestaciones por *Enterobius vermicularis* (Oxiuriasis); *Ascaris lumbricoides* (Ascaridiasis); *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* (Uncinariasis); *Trichostrongylus colubriformis* y *T. Orientalis* (Tricostrongiliasis).⁽²⁶⁾

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción consiste en mimetizar la acción del neurotransmisor endógeno acetilcolina (ACh) en los receptores nicotínicos (nAChR) postsinápticos de la unión neuromuscular de nematodos.

La activación repetida del receptor conduce a una reducción progresiva de la respuesta de éste y a una pérdida de la excitabilidad muscular, cuya consecuencia es la parálisis espástica del parásito, que favorece su expulsión por peristaltismo.

Además el pirantel también inhibe la acetilcolinesterasa, enzima encargada de degradar la Ach, lo que favorece aún más al mecanismo de acción principal. (11, 27)

Los nAChRs de nematodos se ha dividido en tres subtipos (N, L y B) basados en la afinidad por diferentes fármacos. Los subtipo N y B son más sensibles al oxantel y befenio respectivamente, mientras que el subtipo L presenta más afinidad por el levamisol y pirantel (Fig. 8).

Esto ayuda a comprender las diferencias entre nematodos en cuanto al tratamiento y los posibles mecanismos de resistencia. El uso intensivo de un antihelmintico en particular puede dar lugar a la selección natural de parásitos que expresen subtipos de nAChR menos sensibles al fármaco en cuestión.(28)

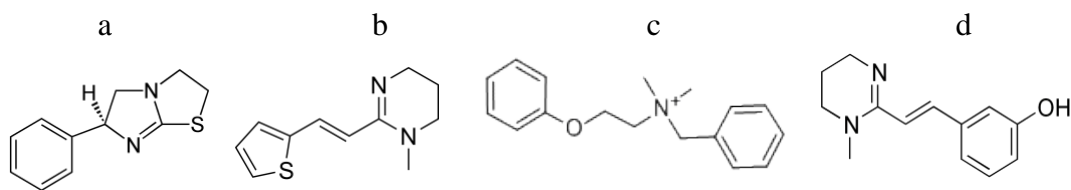


Figura 8. Estructura química de antihelmínticos agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina. Bloqueantes neuromusculares despolarizantes. a) Levamisol. b) Pirantel.,c) Befenio. d) Oxantel.

DIETILCARBAMAZINA. Inhibición de las rutas del ácido araquidónico.

Descubrimiento

La dietilcarbamazina (DEC), cuya estructura química deriva de la piperazina (*N,N*-dietil-4-metilpiperazina-1-carboxamida) (Fig. 9), es un antihelmíntico utilizado para el tratamiento de filariasis descubierto en 1947 por Hewitt y su equipo.

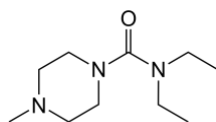


Figura 9. Estructura química de la dietilcarbamazina.

Observaron que tras administrar este compuesto, los pacientes presentaban una reacción de tipo alérgico que daba lugar a una reducción y desaparición del número de filarias.

El efecto filaricida de la DAC es mayor en las larvas (microfilaricida) que frente al gusano adulto (macrofilarias) y ocurre de forma inmediata *in vivo*. Sin embargo, esto no se ha observado *in vitro*.⁽²⁹⁾

Mecanismo de acción

A pesar de no ser conocida la diana ni el mecanismo de acción con precisión, se entiende que la DAC actúa de forma indirecta facilitando el ataque del sistema inmune contra las larvas.

Algunos estudios han defendido que este fármaco induce la movilización de los parásitos por un aumento de la acción de la ACh y, al llegar a la circulación general se adhieren a los capilares, facilitando el ataque de enzimas proteolíticas por degranulación.

Se ha observado *in vitro* un aumento de la adhesión de los eosinófilos (eosinofilia) y plaquetas propiciada por la administración de DAC.

Más tarde se demostró en ensayos *in vitro* que la DAC interviene en las vías oxidativas enzimáticas del ácido araquidónico, un producto de la degradación de fosfolípidos de membrana por la fosfolipasa A2 (Fig. 10).

Por un lado, podría inhibir a la enzima 5-lipooxigenasa y leucotrieno-4-sintetasa (LT4 sintetasa) evitando la formación de leucotrienos implicados en la inflamación y broncoconstricción.

Por otro lado, se ha descrito que afecta a la ruta de la ciclooxigenasa ya que inhibe la producción de prostaglandinas (PGE2 y PGI2), con acción vasodilatadora y anticoagulante. Sin embargo, no afecta a la producción plaquetaria de tromboxano A2 (TXA2), favoreciendo su efecto proagregante y vasoconstrictor.

El efecto antiparasitario de la DAC transcurre, por tanto, con un mecanismo paradójico ya que favorece la acción del sistema inmune respecto a los granulocitos y por otra, tiene un efecto antiinflamatorio por su acción sobre las vías del ácido araquidónico.

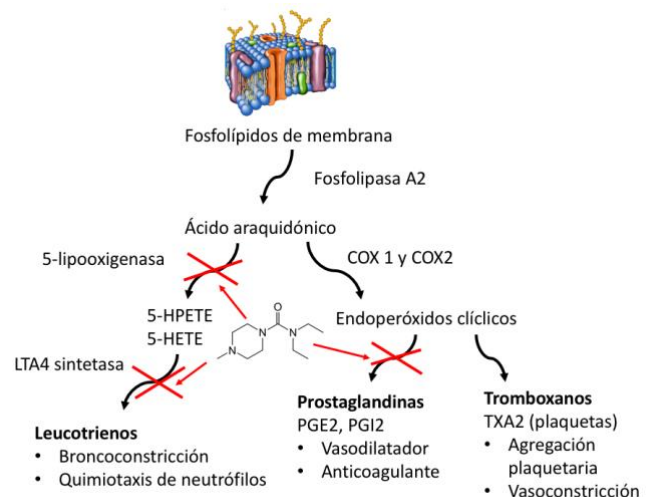


Figura 10. Influencia de la dietilcarbamazina las vías de degradación del ácido araquidónico.

Tras su administración, el proceso cursa con vasoconstricción, aumento de la adhesión endotelial y degranulación de las células polimorfonucleares (PMN, granulocitos), causante de los efectos adversos del fármaco.

La indagación sobre el mecanismo de acción de la DAC y su acción sobre el sistema inmune, ha dado pie a estudiar su aplicación como inmunomodulador en la actualidad. (17, 29)

NICLOSAMIDA. Desacoplante de la fosforilación oxidativa.

Descubrimiento

La 2',5-dicloro-4'-nitrosalicilanilida (niclosamida) es un compuesto tipo salicilanilida descubierto por Bayer en un cribado realizado en 1953 (Fig. 11).

Primeramente fue comercializado como molusquicida para eliminar el hospedador intermedio de la esquistosomiasis, el caracol.

En 1960 se demostró su actividad helminticida y dos años más tarde aprobaron su uso en seres humanos. Tras haber sido autorizado por la FDA, en 1982 la niclosamida fue incluida en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. (30)

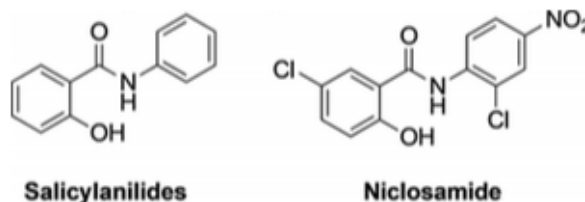


Figura 11. Estructura química de salicilanilidas y niclosamida.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción se desconoce pero la hipótesis más aceptada indica que la niclosamida actúa como ionóforo de hidrogeniones.

El gradiente de protones vuelve al espacio mitocondrial sin implicar al enzima ATPsintetasa, a lo que se denomina desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, impidiendo la producción de ATP. A esto se le une su acción estimulante de la adenosina trifosfatasa ($ATP \rightarrow ADP + P_i$) que acelera el proceso (Fig. 12).

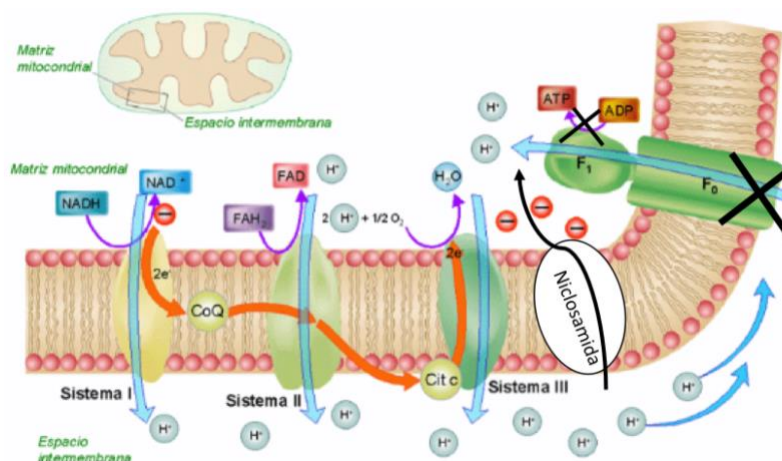


Figura 12. Niclosamida como ionóforo de hidrogeniones. Desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.

Se ha observado tanto *in vivo* como *in vitro*, con preparaciones de nematodos, cestodos y trematodos, una acción espástica y/o paralítica que podría deberse a algún mecanismo donde estén implicadas la Ach y 5-HT.

También se ha sugerido que la acción de las salicilanilidas en la fosforilación oxidativa a través de las ATPasas podría explicarse por sus efectos neurofarmacológicos sobre la liberación de neurotransmisores.⁽³¹⁾

La toxicidad selectiva por el parásito ocurre por la absorción sistémica mínima que favorece su acción local en el intestino que, en contacto directo con cestodos, destruye el scolex y proglótidas.⁽³²⁾

Se aconseja un tratamiento laxante-purgante tras la toma del antihelmíntico para reducir el riesgo de cisticercosis por apertura de los huevos.⁽³³⁾

Independientemente del mecanismo de acción, estudios recientes indican el potencial terapéutico anticancerígeno de la niclosamida, por inhibir la proliferación de células malignas en cáncer colorrectal con baja toxicidad para los tejidos no malignos. Además, induce la apoptosis de las células cancerosas en cáncer de próstata y mama.

CONCLUSIONES

1. La necesidad de buscar alternativas a los antihelmínticos por la aparición de resistencias ha vuelto a impulsar el estudio de sus mecanismos de acción.
2. Las dianas de los fármacos hasta entonces desconocidas abre las puertas a la búsqueda racional de nuevos compuestos con actividad antihelmíntica.

3. Lo descrito anteriormente ayuda también a buscar nuevas aplicaciones terapéuticas de este grupo de fármacos.
4. El tratamiento de las parasitosis puede utilizarse como prevención de otras enfermedades relacionadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Helminthiasis transmitidas por el suelo [Internet]. [citado 27 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
2. Lara, D. M. (2003). Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. Ciencia Y Tecnología Agropecuaria, 4(1), 55-71. https://doi.org/10.21930/rcta.vol4_num1_art:14
3. WHO Model List of Essential Medicines. 2017. [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1
4. Botplusweb.portalfarma.com. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos [Internet]. [citado 23 de enero de 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
5. Rubira ER. Medicamentos: Un Viaje a Lo Largo de la Evolucion Del Descubrimiento de Farmacos. Univ Santiago de Compostela; 2008.
6. López García ML, Bolas Fernández F, Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Departamento de Parasitología. Potenciación de la actividad antihelmíntica del albendazol mediante modificaciones en su biodisponibilidad y metabolismo. 2002. [Disponible en: <http://eprints.ucm.es/tesis/19911996/D/1/AD1023701.pdf>
7. Shah K, Chhabra S, Shrivastava SK, Mishra P. Benzimidazole: a promising pharmacophore. Med Chem Res. noviembre de 2013;22(11):5077-104.
8. Lanusse CE, Prichard RK. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. Vet Parasitol. 1 de septiembre de 1993;49(2):123-58.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en España., Plan Nacional de Formación Continuada. Farmacología y Farmacoterapia. Módulo VI, Farmacología de las Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Acción Médica. 1999.
10. Ferrer JP, Sanchez-Lamar A. Blancos mitóticos de drogas naturales y nuevas estrategias para la terapia anti-cáncer / Mitotic targets of natural drugs and new strategies for the anti-cancer therapy. Rev Cuba Cienc Biológicas. 2 de febrero de 2016;4(3):3-15.
11. Martin RJ. Modes of action of anthelmintic drugs. Vet J. julio de 1997;154(1):11-34.
12. García Rodríguez JJ, Bolas Fernández F, Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Departamento de Parasitología. Estudio Biofarmacéutico Y Parasitológico De Una Formulación De Albendazol En Hidroxipropil -[beta]- Ciclodextrina. 2008.
13. Sergeeva SA, Gulyaeva IL. Comparative Experimental Pharmacokinetics of Benzimidazole Derivatives. Bull Exp Biol Med. diciembre de 2008;146(6):750-2.
14. Vega Carrasco, ER. Modificación estructural de fármacos antiparasitarios tipo benzimidazolico mediante oxidación catalítica de grupos tioeter empleando como catalizador molibdeno soportado en nanoestructuras de carbono. 2013. Disponible en: <http://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/123456789/5042>
15. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks? Trends Parasitol. junio de 2017;33(6):463-72.
16. Fox LM. Ivermectin: uses and impact 20 years on. Curr Opin Infect Dis. 2006;(19):588–593.
17. Ramirez Mederos Y. Predicción de la actividad antihelmíntica empleando el método TOMOCOMD-CARD. 2007. [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://dspace.uclv.edu.cu/bitstream/handle/123456789/2874/Q07012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

18. International Strategies for Tropical Disease Treatments - Experiences with Praziquantel - EDM Research Series No. 026: Chapter 2: Bayer & E. Merck: Discovery and development of praziquantel*: Discovery process and initial testing of praziquantel [Internet]. [citado 24 de enero de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip48e/6.2.html>
19. Fernández CR, Larrea A. Praziquantel en medicina veterinaria. 2004. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2004/2/23/18640.pdf>
20. Emilia E Barrios, Jesús Rodríguez, Naim Richani, Wolfan Araque, Juan F Quintana, Lissen Sánchez. Efecto del tratamiento con praziquantel sobre la actividad de la fosfatasa alcalina, fosfatasa acida, superóxido dismutasa en extractos crudos y productos de excreción-secreción de gusanos de *Schistosoma mansoni*. *Salus Online* [Internet]. 2013;17. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/259803117_Efecto_del_tratamiento_con_praziquantel_sobre_la_actividad_de_la_fosfatasa_alcalina_fosfatasa_acida_superóxido_dismutasa_en_extractos_crudos_y_productos_de_excrecion-secrecion_de_gusanos_de_Schistosom
21. Aragon AD, Imani RA, Blackburn VR, Cupit PM, Melman SD, Goronga T, et al. Towards an understanding of the mechanism of action of praziquantel. *Mol Biochem Parasitol*. marzo de 2009;164(1):57-65.
22. Salvador-Recatalà V, Greenberg RM. Calcium channels of schistosomes: unresolved questions and unexpected answers. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*. 2012;1(1):85-93.
23. Chan JD, Cupit PM, Gunaratne GS, McCorvy JD, Yang Y, Stoltz K, et al. The anthelmintic praziquantel is a human serotonergic G-protein-coupled receptor ligand. *Nat Commun* [Internet]. 5 de diciembre de 2017 [citado 26 de enero de 2019];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716991/>
24. Wall KM, Kilembe W, Vwalika B, Dinh C, Livingston P, Lee Y-M, et al. Schistosomiasis is associated with incident HIV transmission and death in Zambia. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 13 de diciembre de 2018 [citado 24 de enero de 2019];12(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6292564/>
25. Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe S, Hope W, McCarthy JS, Mills J, et al. *Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition - Three Volume Set*. CRC Press; 2017. 4894 p.
26. :: CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 27 de enero de 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
27. Robertson AP, Bjørn HE, Martin RJ. Pyrantel resistance alters nematode nicotinic acetylcholine receptor single-channel properties. *Eur J Pharmacol*. 7 de abril de 2000;394(1):1-8.
28. Kopp SR, Kotze AC, McCarthy JS, Traub RJ, Coleman GT. Pyrantel in small animal medicine: 30 years on. *Vet J*. 1 de noviembre de 2008;178(2):177-84.
29. Ramírez GG. Efecto modulador de la dietilcarbamazina sobre la respuesta inmune humoral y celular del ratón BALB. 2003. Disponible en: <https://cd.dgb.uanl.mx/handle/201504211/2363>
30. Wei Chen, Robert A. Mook, Jr., Richard T. Premont, Jiangbo Wang. Niclosamide: Beyond an antihelminthic drug. *Cell Signal*. 2018 Jan; 41: 89-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628105/>
31. Satyavan Sharma. *Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs*. Vol. 25. 1997. 239-257 p.
32. Li Y, Li PK, Roberts MJ, Arend R, Samant RS, Buchsbaum DJ. Multi-targeted therapy of cancer by niclosamide: a new application for an old drug. *Cancer Lett*. 10 de julio de 2014;349(1):8-14.
33. Wood AJJ. *Antiparasitic Drugs*. *N Engl J Med*. 1996;334(18):7.