



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

Mecanismos de acción de antiparasitarios (I)

Antiprotozoarios

Autor: David Martín Jiménez

Fecha: Junio 2019

Tutor: Juan José García Rodríguez

INDICE

1	RESUMEN.....	3
2	INTRODUCCIÓN.....	3
3	OBJETIVO.....	5
4	METODOLOGÍA.....	5
5	RESULTADOS	5
5.1	FÁRMACOS SOBRE AMEBAS, GIARDIAS Y TRICOMONAS.....	5
5.1.1	YODOQUINOL:.....	5
5.1.2	PAROMOMICINA:.....	5
5.1.3	FUROATO DE DILOXANIDA:.....	6
5.1.4	NITROHETEROCICLOS, FAMILIA DE LOS NITROIMIDAZOLES:	6
5.2	FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIA.	8
5.2.1	ANTIMONIALES PENTAVALENTES:	8
5.2.2	ISETIONATO PENTAMIDINA.....	10
5.2.3	MILTEFOSINA IMPAVIDO	10
5.2.4	AMFOTERICINA B.....	11
5.3	FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS.....	11
5.3.1	DERIVADOS DE LA QUINOLINA	11
5.3.2	ATOVACUONA.....	15
5.3.3	BIGUANIDAS.....	15
5.3.4	DIAMINOPIRIMIDINAS.....	16
5.3.5	ARTEMISINA Y DERIVADOS: ARTEMETER, ARTESUNATO	16
5.3.6	HALOFANTRINA Y LUMEFANTRINA.....	17
5.4	FÁRMACOS FRENTE A LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO.....	18
5.4.1	SURAMINA	18
5.4.2	MELARSOPROL.....	18
5.4.3	EFLORNITINA	19
5.5	FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE TOXOPLASMOSIS.....	19
5.5.1	PIRIMETAMINA	19
6	CONCLUSIONES.....	19
7	BIBLIOGRAFÍA.....	20

1 RESUMEN

Las enfermedades parasitarias son una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Muchas de ellas son causadas por protozoos, algunas tan importantes como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de chagas, la leishmaniasis, la disentería amebiana o la toxoplasmosis.

Muchas veces el tratamiento resulta complicado debido a la falta de medios económicos y sanitarios de los países en vías de desarrollo que padecen dichas enfermedades. También se debe a los mecanismos de resistencia generados por los propios parásitos. En la mayoría de las patologías se emplean terapias combinadas, como en la malaria, para aumentar la eficacia y disminuir los efectos adversos que pueden causar algunos fármacos que resultan peligrosos.

Muchos de los mecanismos de acción de los fármacos empleados en la terapéutica actual no se conocen con exactitud, algunos de ellos llevan usándose desde hace muchos años y su eficacia está más que justificada. No obstante es importante conocer el mecanismo mediante el cual los medicamentos ejercen su acción para ser capaces de tener un mayor conocimiento sobre cómo mejorar los fármacos ya existentes o encontrar otras alternativas que permitan abordar el problema.

2 INTRODUCCIÓN

El parasitismo es una asociación heterotípica, entre dos especies diferentes, negativa de explotación, temporal o permanente, externa o interna, entre el parásito y el hospedador.

El parásito es la especie de menor nivel zoológico, es más pequeño y menos organizado, depende tanto metabólicamente como evolutivamente del hospedador, vive a sus expensas provocando modificaciones importantes del equilibrio homeostático y del sistema inmunitario del huésped. Cuando se rompe dicho equilibrio se produce la parasitosis o enfermedad parasitaria.

El término protozoo engloba a una gran cantidad de grupos eucariotas unicelulares muy distantes en su etiología, lo que hace que existan grandes diferencias moleculares y genéticas entre ellos, llegando incluso en algunos casos a superar las diferencias que puedan existir entre un animal superior y una planta verde (1)(2).

La gran mayoría son heterótrofos con reproducción asexual, aunque algunos tienen fases sexuales en su ciclo de reproducción dando lugar a cigotos diploides. Se sabe que hay más de 1000 especies distintas, en su mayoría son endoparásitos, pero algunos de ellos son ectoparásitos (2)(3).

Las enfermedades que originan los protozoos son muy diferentes entre sí en cuanto al mecanismo patológico, síntomas, duración y gravedad. Algunas de las enfermedades más importantes son la disentería amebiana, leishmaniasis, paludismo, toxoplasmosis, la enfermedad del sueño y el chagas entre otras.

Muchas de ellas existen únicamente en determinadas poblaciones por sus características climáticas, sin embargo otras han conseguido extenderse por todo el planeta. El cambio climático puede desencadenar en una alteración radical de los mapas mundiales que existen hoy en día sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad.

Es muy común que sean capaces de afectar al hombre y a diversos animales al mismo tiempo. El hecho de que sólo los seres de una especie se vean involucrados facilita mucho el control de la enfermedad. El problema es que muchas de estas patologías afectan a otros animales, los cuales hacen el papel de reservorio o de vector transmisor. La vía de transmisión es muy diferente entre unas especies y otras, desde el contacto fecal-oral en las disenterías amebianas causadas por *Giardia* y *Entamoeba* hasta la picadura de un insecto como en la enfermedad de sueño.

La preocupación creciente por estas enfermedades y sus consecuencias ha servido para muchos como puntos de partida en sus investigaciones científicas. Uno de los investigadores más reseñables fue Carlos Chagas, nombrado como responsable de dirigir la profilaxis de malaria en los obreros que trabajaban en la construcción de una vía ferroviaria. Se instaló en Lassance, una población acosada por el paludismo, parásitos intestinales, bocio, cretinismo endémico y otros síndromes. Chagas puso toda su atención sobre unos insectos hematófagos que rondaban las chozas de barro y paja. Estudió el contenido intestinal de las chinches encontrándose parásitos flagelados activos. Gracias a la colaboración de Oswaldo Cruz descubrió formas de *Trypanosoma* muy diferentes a las ya conocidas por el paludismo. En su honor Chagas llamó al parásito *T. Cruzi*.

La enfermedad ahora denominada con su nombre estuvo muchos años en el olvido. Se detectaba en la fase crónica y se confundía con bocio y cretinismo endémico. Gracias a esto se puso nombre y apellidos a una enfermedad hasta entonces desconocida (4).

Después de descubrir las enfermedades y su mecanismo patológico es necesario el descubrimiento del abordaje terapéutico. Existen innumerables medidas profilácticas como el saneamiento de aguas, control de insectos o la utilización de autotests rápidos de diagnóstico en zonas endémicas. Surgieron diversos fármacos para el tratamiento de las diferentes enfermedades parasitarias. El gran problema con el que nos encontramos a día de hoy es que la inmensa mayoría de ellos fueron creados en los años 60. Esta falta de nuevos medicamentos ha generado una elevada cantidad de resistencias y una disminución de la eficacia de los tratamientos conocidos hasta ahora. El conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos es fundamental en la búsqueda de nuevos medicamentos o la mejora de los ya existentes.

Como ejemplo de resistencias a fármacos podemos destacar aquellas frente a los medicamentos utilizados para tratar la malaria. Se han visto cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina en el sudeste asiático, partes del subcontinente indio, América del sur, África y Oceanía. También existen cepas de *P. vivax* resistentes en Nueva Guinea Papúa e Indonesia. Además en algunas zonas existe una resistencia cruzada con amodiaquina. Para subsanar este problema se recurre a la quinina, hasta ahora sin resistencias, sin embargo la prevalencia de cepas resistentes está aumentando en áreas del sudeste asiático y América del sur. Debe recurrirse siempre que se pueda a una terapia combinada, las que contienen derivados de artemisina son las de elección a día de hoy (5).

3 OBJETIVO

El principal objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los mecanismos de acción, descritos de forma detallada, de los fármacos más importantes utilizados en el tratamiento de las enfermedades más relevantes provocadas por protozoos.

4 METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han consultado varias fuentes científicas como artículos publicados en PubMed y sciELO, fichas técnicas publicadas en la AEMPS y agencias de diversos países, el Formulario Modelo realizado por la OMS o libros de química farmacéutica. Además se han hecho búsquedas en PubChem para obtener información sobre estructuras y propiedades químicas.

Cabe destacar también el uso de material y conocimientos obtenidos a lo largo del Grado de Farmacia y la utilización del programa informático ChemDraw con el que se han dibujado varios mecanismos.

5 RESULTADOS

A continuación se desarrollan los mecanismos de acción de los fármacos más relevantes en la terapéutica antiparasitaria contra los protozoos.

Su clasificación resulta difícil debido a que la gran mayoría de ellos tienen más de una indicación para diferentes protozoos o incluso helmintos y bacterias. En esta revisión se ordenan los compuestos en función de su indicación principal atendiendo a la clasificación propuesta por la OMS en su Formulario Modelo realizado por un comité de expertos, este documento contiene un listado y descripción de los medicamentos esenciales según la organización para cubrir todas las necesidades sanitarias de un país, donde están incluidos los medicamentos antiparasitarios.

5.1 FÁRMACOS SOBRE AMEBAS, GIARDIAS Y TRICOMONAS.

5.1.1 YODOQUINOL:

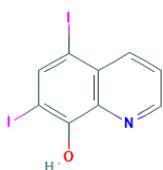


Ilustración 1:
Yodoquinol.

La diyodohidroxiquinoleína es una hidroxiquinoleína halogenada. Su acción amebicida es de acción local en el intestino siendo ineficaz en el caso de amebiasis extraintestinal.

Es selectiva frente a los trofozoitos de *Entamoeba histolytica* aunque su mecanismo de acción exacto se desconoce. Se piensa que está relacionado con su capacidad para quelar el hierro, elemento necesario en gran cantidad para la multiplicación y desarrollo del parásito (6)(7)(8).

5.1.2 PAROMOMICINA:

Este medicamento es un antibiótico perteneciente al grupo de los aminoglucósidos derivados del 1,3-diaminoinositol. Tiene un amplio espectro de acción siendo efectivo frente a bacterias Gram negativas, protozoos y helmintos. Se utiliza principalmente para el tratamiento de amebiasis intestinales causadas por *Entamoeba histolytica* (9).

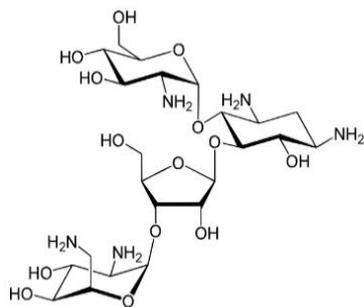


Ilustración 2: Paromomicina.

La paromomicina es un inhibidor de la síntesis de proteínas bacterianas al tener la capacidad de unirse a la subunidad 30S ribosomal, en el surco mayor, dificultando la lectura del código que contiene el ARN mensajero para la correcta síntesis de proteínas. Este error en la lectura se traduce en una finalización repentina del proceso o en la generación de proteínas anormales en las bacterias. Sin embargo se desconoce el mecanismo exacto que explique su acción amebicida y antihelmíntica (9).

5.1.3 FUROATO DE DILOXANIDA:

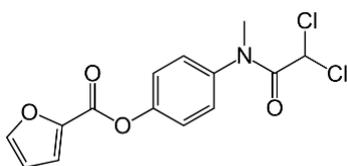


Ilustración 3. furoato de diloxanida.

la Diloxanida tiene una acción amebicida directa probada en estudios in vitro en los que se ha descubierto que la forma no absorbida es la que posee la actividad amebicida.

Se desconoce el mecanismo exacto de acción, pero se sabe que el compuesto es hidrolizado por esterasas en la luz intestinal dando lugar al ácido furoico y la diloxanida. El 90% de la diloxanida se absorbe y tan solo el 10% ejerce su acción amebicida en la luz intestinal (10).

5.1.4 NITROHETEROCICLOS, FAMILIA DE LOS NITROIMIDAZOLES:

Todos estos compuestos tienen en común la presencia de un grupo nitro, el cual será reducido por diferentes vías generando radicales libres dañinos para el parásito.

Los grupos nitro se reducen a amina por la adición de 6 electrones. Al adicionar el primero se forma una especie intermedia con gran estabilidad captodativa (compuesto 1). Esta estabilidad se explica por la deslocalización del electrón, mostrada en la siguiente ilustración, sobre el nitrógeno, los oxígenos donadores y el anillo aromático aceptor.

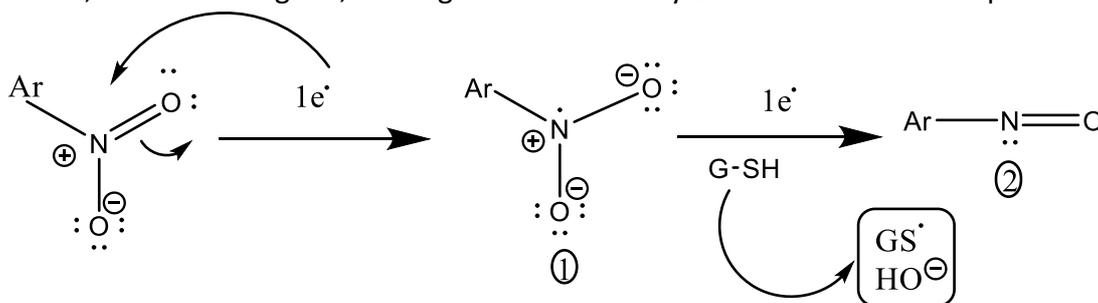


Ilustración 4: adición del primer electrón al grupo nitro. Ilustración realizada con el programa ChemDraw.

Esta gran estabilidad explica la facilidad con la que se llega a dicho compuesto. A partir del mismo se originan radicales libres que provocan daño en el ADN, pero el proceso es diferente en función de si el medio es aeróbico o anaeróbico.

En un medio aeróbico, debido a la presencia de oxígeno, se revierte la reacción al nitroderivado de partida originando un radical superóxido. Este radical libre contribuye al estrés oxidativo que sufrirá el parásito.

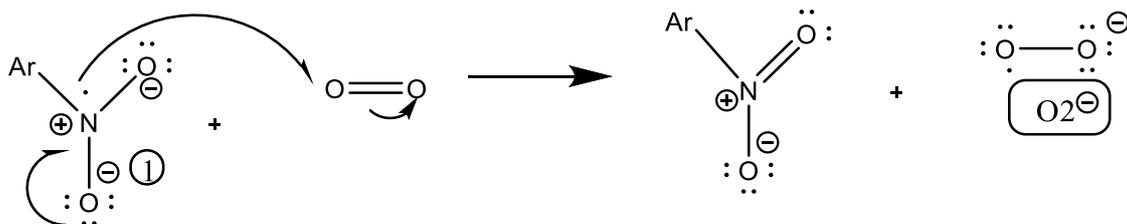


Ilustración 5: Comportamiento en medio aeróbico. Ilustración realizada con el programa ChemDraw.

En cambio en un medio anaeróbico el compuesto 1 de alta estabilidad puede continuar reduciéndose tras la adición de dos electrones y un protón. En este proceso se produce el radical nitróxido, una especie muy reactiva.

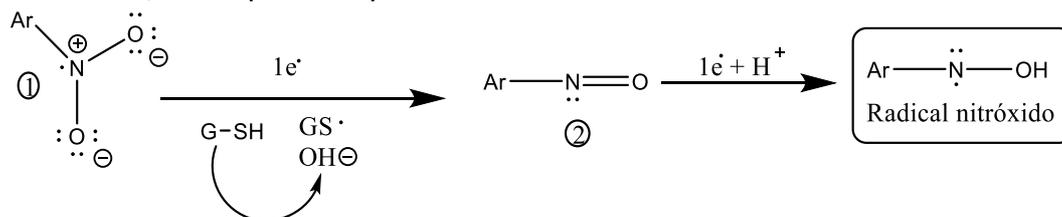


Ilustración 6: Comportamiento en medio anaeróbico. Ilustración realizada con el programa ChemDraw.

Además, debido al carácter básico del compuesto 1 se puede protonar, y a continuación se fragmentará homolíticamente de dos formas distintas originando diferentes radicales.

En una de las rutas la escisión se produce en el enlace entre el nitrógeno y el grupo alcohol, generando un radical hidroxilo y el nitroderivado 2, que mediante el proceso mencionado anteriormente forma un radical nitróxido.

En la otra ruta la ruptura tiene lugar entre el nitrógeno y el anillo aromático, por lo que se formará el radical arilo y una molécula de óxido nítrico.

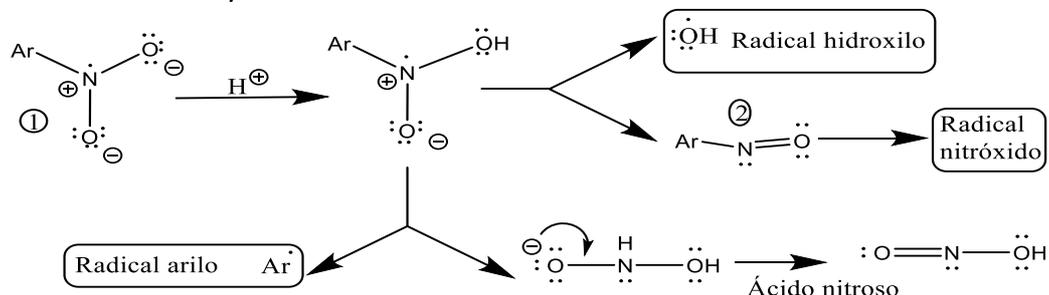


Ilustración 7: Comportamiento en medio aeróbico del compuesto 1 tras la protonación. Ilustración realizada con el programa ChemDraw.

Todas estas especies radicalarias mencionadas son más tóxicas que el radical superóxido obtenido en medios aeróbicos, por eso estos fármacos se usan en infecciones anaerobias como bacterias y protozoos.

Dentro de este grupo inmenso de fármacos hay varios subgrupos en función de sus diferencias estructurales:

5.1.4.1 5-NITROIMIDAZOLES: METRONIDAZOL.

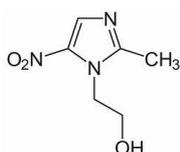


Ilustración 8:
Metronidazol.

El metronidazol es el representante más importante de la familia de los 5-nitroimidazoles. Está indicado para el tratamiento de la uretritis y vaginitis causada por *Trichomonas vaginalis*. Además está indicado contra *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y algunas infecciones bacterianas anaerobias (11).

5.1.4.2 2-NITROIMIDAZOLES: BENZNIDAZOL.

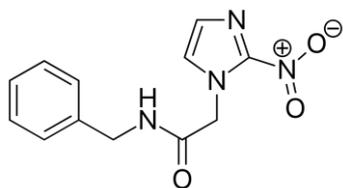


Ilustración 9: Benznidazol.

Es un fármaco derivado del N-bencil-2-nitroimidazol, fármaco muy antiguo con una alta tasa de resistencias. Está indicado para el tratamiento del Chagas causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Es una enfermedad olvidada difícil de tratar y que suele cronificar.

Su acción antiparasitaria se explica mediante el mecanismo de genotoxicidad radicalaria explicado con anterioridad. Se va a dañar el ADN del kinetoplasto del parásito, masa de ADN circular extranuclear que se encuentra dentro de una gran mitocondria, contiene ADN mitocondrial.

Esta diana sólo está presente en los organismos de la clase Kinetoplastea, entre los que se incluye *Trypanosomas cruzi*. Esto conlleva a la destrucción del parásito intracelular (12).

El tratamiento frente a la enfermedad de Chagas es controvertido porque los dos fármacos disponibles, nifurtimox y benznidazol, son muy tóxicos, pueden ser cancerígenos y tienen mala eficacia contra la etapa crónica de la patología (13).

5.1.4.3 OTROS COMPUESTOS: ALBENDAZOL.

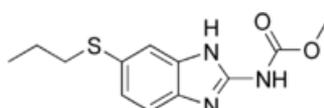


Ilustración 10: Albendazol.

Este fármaco es un carbamato benzoimidazólico derivado del bezimidazol. Tiene efectos frente a parásitos tisulares e intestinales como helmintos o protozoos como giardia.

Se piensa que su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la polimerización de la β -tubulina.

La β -tubulina es una proteína que forma parte de los microtúbulos de las células, implicada en los movimientos de orgánulos, moléculas y la división celular. De esta manera se consigue bloquear la mitosis, el metabolismo del parásito, disminuyendo su energía y movilidad. Esto hace que sea imposible su supervivencia (14).

5.2 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIA.

5.2.1 ANTIMONIALES PENTAVALENTES:

Son fármacos considerados de primera línea para el tratamiento de la leishmaniosis, pero presentan una eficacia limitada, cierta toxicidad y efectos adversos a tener en cuenta. Destacan los complejos de antimonio trivalentes como el tartrato emético, antimoniato de bis-catecol-3,5-disulfonato sódico (Stibophen®) y el tioglicolato de sodio y antimonio.

Estos compuestos presentaron una gran cantidad de efectos adversos graves como la cardiotoxicidad y alta intolerancia gastrointestinal, por ello se desarrollaron los antimoniales pentavalentes como el antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) (15).

Teniendo en cuenta el potencial de reducción del Sb en los complejos pentavalentes, cuando entra en los sistemas biológicos se metaboliza a trivalente mediante un mecanismo de oxidación-reducción. No obstante se piensa que los compuestos trivalentes están más relacionados con la toxicidad que con la terapéutica (16).

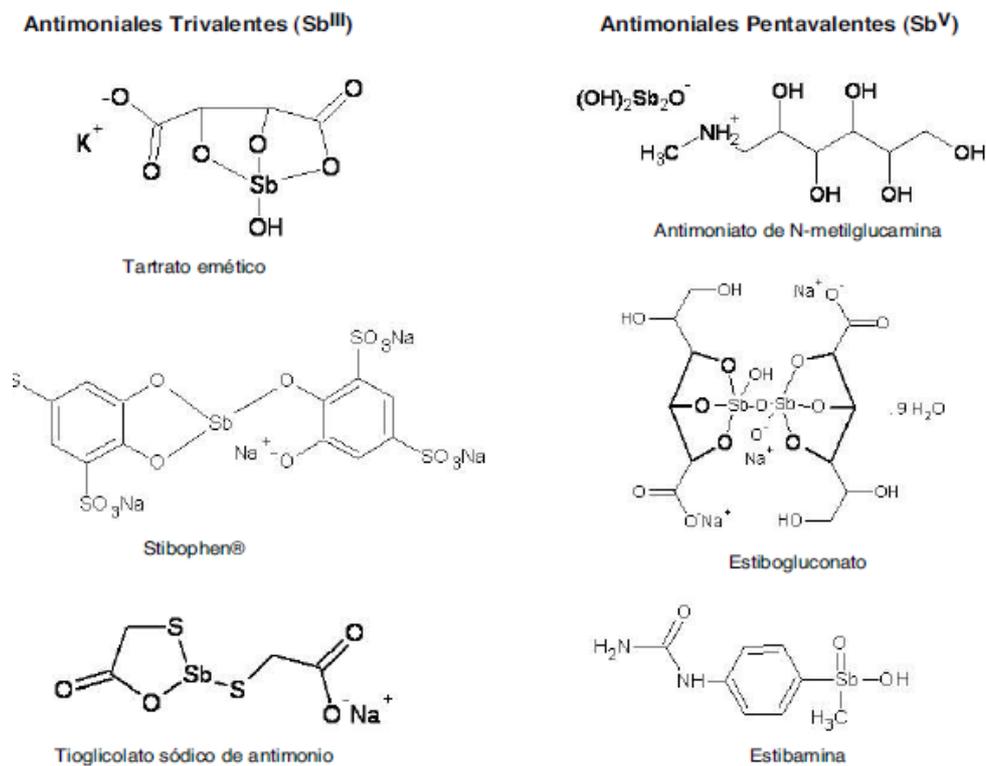


Ilustración 11: estructura química de los antimoniales leishmanicidas. (15).

Además del mecanismo anterior se ha visto que los complejos pentavalentes tienen la capacidad de formar aductos con nucleótidos alterando su metabolismo e inhibiendo la topoisomerasa del parásito, impidiendo de esta manera la correcta formación del ADN (17). Esta teoría está muy relacionada con la estructura de los nucleótidos y polinucleótidos, contienen muchos grupos funcionales con átomos de oxígeno y nitrógeno, esto les convierte en ligandos potenciales de iones metálicos.

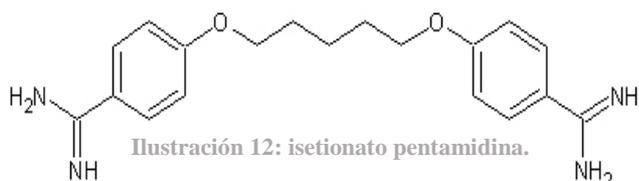
Una de las grandes diferencias entre protozoos y mamíferos es que los protozoos no son capaces de sintetizar purinas, tienen sistemas de transformación de purinas preformadas. Las uniones que se producen entre los complejos de Sb (V) y las purinas tienen consecuencias fatales para la formación correcta de ADN y viabilidad del parásito (18).

Además esta teoría se apoya en los estudios de cinética de formación de complejos entre estos fármacos y derivados de la adenina. Se ha demostrado que se forman complejos entre los antimoniales pentavalentes y los residuos de ribosa, por tanto cabe la posibilidad de que haya interacciones con otras biomoléculas importantes para el parásito que contengan ribosa, como por ejemplo la guanina, uracilo, citosina, hipoxantina y algunos dinucleótidos (17).

Otro posible mecanismo de acción está relacionado con la formación de complejos con glicoconjugados ricos en manosa formados por el parásito y distribuidos en abundancia por las superficies celulares del mismo. De esta manera podría explicarse una modificación en la virulencia del parásito (18).

Por último se ha visto que estos compuestos son capaces de inhibir la enzima superóxido dismutasa (SOD), muy activa e importante en ciertos parásitos infecciosos y de esta manera desencadenar un aumento importante en el nivel de radicales superóxido llevando al parásito a la muerte (19).

5.2.2 ISETIONATO PENTAMIDINA



Se ha visto en estudios in vitro que este compuesto interfiere en el metabolismo nuclear de los parásitos, inhibiendo la síntesis de ADN, ARN, fosfolípidos y proteínas.

Está indicado para la leishmaniasis cutánea y neumonía debida a *Pneumocystis jiroveci*. Además también está indicado para la fase temprana de la enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana causada por *Trypanosoma brycei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

Una de las teorías más aceptadas sobre su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la topoisomerasa mitocondrial del parásito (20).

Otra hipótesis está relacionada con la interferencia de diamidinas aromáticas (como la pentamidina) sobre los sistemas de transporte de poliaminas, moléculas de gran importancia en la fisiología celular (21). Estos compuestos inhiben de manera no competitiva la captación de poliaminas como la arginina, putrescina, espermina... y además inhiben de forma directa la S-adenosilmetionina descarboxilasa (SAMDC), comprometiendo esta enzima en la biosíntesis de la espermidina. La potencia en la inhibición de la captación de poliaminas es proporcional a la distancia entre los grupos amino en la molécula de amidino (15).

5.2.3 MILTEFOSINA IMPÁVIDO

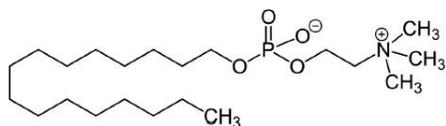
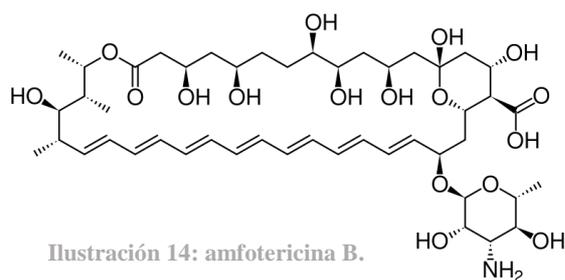


Ilustración 13: miltefosina impávido.

La indicación en la leishmaniasis de este medicamento fue descubierta por casualidad, en un primer momento se utilizaba para tratar el cáncer, pero se vió que los pacientes que tenían las dos patologías se curaban de ambas. Está indicado para el tratamiento de la leishmaniasis visceral causada por *L. donovani* y cutánea causada por *L. braziliensis complex* o *L. mexicana complex*.

No se conoce el mecanismo exacto de acción, pero se piensa que puede inhibir entre otros al metabolismo de los fosfolípidos en las membranas celulares de los parásitos (22).

5.2.4 AMFOTERICINA B



Antibiótico macrólido poliénico y antifúngico derivado de una cepa de *Streptomyces nodosus* indicado para el tratamiento de micosis sistémicas graves, tratamiento empírico de micosis en pacientes con neutropenia grave y en leishmaniasis visceral que no ha respondido positivamente a los antimoniales.

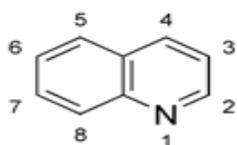
El mecanismo de acción se piensa que pueda estar relacionado con la unión del fármaco a esteroides presentes en la membrana de los hongos, esto hace que se modifique la permeabilidad de la membrana y permite que salgan pequeñas moléculas al exterior.

La amfotericina B presenta alta toxicidad, se ha visto en ensayos de fase II que su forma liposomal produce menos nefrotoxicidad que la forma inyectable convencional (23).

El mecanismo y la toxicidad están estrechamente ligados a la formación de poros artificiales en la membrana celular, tanto del parásito como del huésped, alterando la permeabilidad selectiva de cationes (15)(24). Además también interfiere de manera significativa en la síntesis de ergosterol, componente fundamental de la membrana celular (15)(24)(25).

5.3 FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS

5.3.1 DERIVADOS DE LA QUINOLINA



Los derivados de la quinolina son una familia muy extensa de fármacos, todos ellos tienen en común la presencia de un grupo quinolínico y se dividen en aminoquinolinas (cloroquina, hidroxiclороquina, primaquina, amodiaquina) y en metenolquinolinas (quinina, quinidina, mefloquina).

Tienen un mecanismo de acción común. El parásito causante del paludismo entra en los eritrocitos y degrada la hemoglobina. El grupo hemo es tóxico para él, y mediante una serie de reacciones lo transforman en otros compuestos hasta llegar a la hemozoina, conocido como pigmento malárico que carece de toxicidad. Estos fármacos impiden esta transformación al ser capaces de formar complejos con las porfirinas del grupo hemo.

La digestión de la hemoglobina se produce en la vacuola alimentaria de *Plasmodium falciparum* en su fase sanguínea.

Estos compuestos contienen un nitrógeno terciario y un sistema aromático plano que se unirá por enlace iónico y fuerzas hidrofóbicas con los precursores de la hemozoina. El hierro del grupo hemo que permanece en el medio generará radicales hidroxilo mediante la reacción de fenton, originando un daño considerable al parásito.

Estos compuestos son bases débiles selectivas del parásito, tienen dos centros básicos, el nitrógeno de la posición 1 y el grupo amino. En sangre la molécula se encuentra no ionizada, pero cuando entra en la vacuola ácida alimentaria del parásito los nitrógenos se protonan produciéndose una trampa iónica.

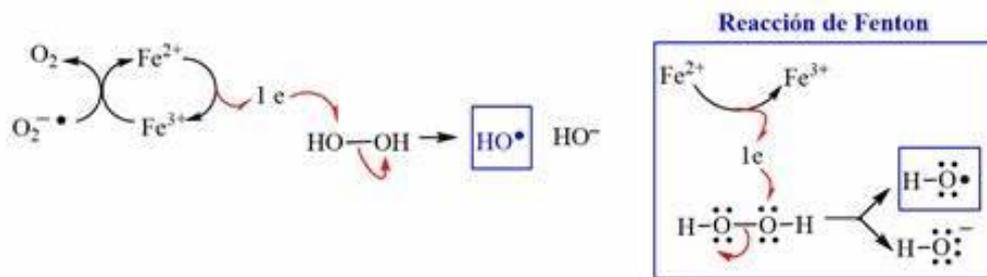


Ilustración 16: reacción de fenton obtenida en internet (49)

5.3.1.1 4-AMINOQUINOLINAS

5.3.1.1.1 CLOROQUINA

La cloroquina es un claro representante del grupo de las 4-aminoquinolinas. Actúan inhibiendo las proteasas que intervienen en la degradación de la hemoglobina. Los parásitos pueden presentar resistencias por la aparición de canales en la vacuola ácida que expulsan el fármaco al exterior. Estos canales de resistencia pueden ser inhibidos por bloqueantes de calcio como el verapamilo (26).

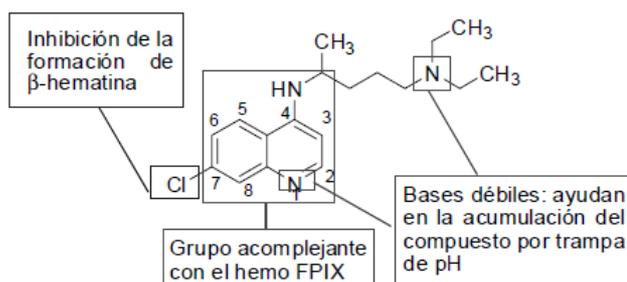


Ilustración 17: relación estructura-actividad para los compuestos relacionados con la cloroquina (50)

Este medicamento está indicado en la profilaxis y tratamiento del paludismo excepto en cepas resistentes, así como en otras infecciones protozoarias o por helmintos (lambliasis, amebiasis extraintestinal, distoma hepático o leishmaniosis mucosa americana). También está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, tanto en la forma juvenil como en la espondiloartritis, y en enfermedades del colágeno como el lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, sarcoidosis, rosácea y dermatitis herpetiforme maligna (27).

La cloroquina y derivados son capaces de unirse a la hemina y/o a la β-hemina, intermediarios del metabolismo de la hemoglobina, formando un complejo insoluble impidiendo la formación de hemozoina. El hierro presente en el medio forma radicales por la reacción de fenton que lesionan las membranas del parásito al promover la peroxidación de fosfolípidos (27).

También interfiere en el desarrollo de las formas sexuadas o gametocitos de *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* y las formas inmaduras de *Plasmodium falciparum*. Si se combina con derivados de la emetina es eficaz también para la amebiasis extraintestinal (27).

5.3.1.1.2 AMODIAQUINA

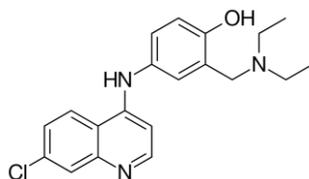


Ilustración 18: amodiaquina.

El mecanismo de acción es similar al de la cloroquina. Estos tratamientos producen una gran cantidad de efectos secundarios peligrosos. Se ha visto que la amodiaquina presenta tiempos más cortos de eliminación de la parasitemia y de resolución de la fiebre (21)(28)(29).

5.3.1.2 METENOLQUINOLINAS

5.3.1.2.1 QUININA

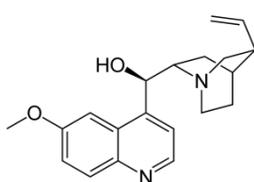


Ilustración 19: quinina.

Este compuesto es un alcaloide obtenido de la corteza del árbol de la quina. La quinidina es su isómero óptico y es utilizado como antiarrítmico (26). Se puede aplicar por cualquier vía y tiene una acción esqintocida y gametocida, pero no es activo frente a formas hepáticas.

La quinina tiene efectos en la placa motora del músculo esquelético y prolonga el periodo refractario. Al igual que la quinidina, es un bloqueador de los canales de sodio. El mecanismo de acción de la quinina como antiparasitario no está del todo claro, puede interferir en la función lisosomal o la síntesis de ácidos nucleicos en el parásito (30).

5.3.1.2.2 MEFLOQUINA

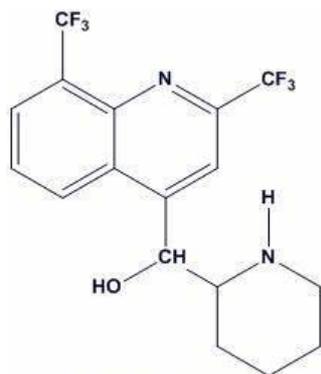


Ilustración 20: mefloquina.

Cabe destacar que este compuesto antipalúdico no tiene efecto en el tratamiento contra las formas hepáticas ni contra los gametocitos maduros de *Plasmodium falciparum*, así como tampoco es eficaz contra las formas tisulares de *Plasmodium vivax* (26).

Es eficaz contra parásitos de malaria que presenten resistencias a otros antipalúdicos como la cloroquina, proguanil o la pirimetamina y a las combinaciones entre pirimetamina y sulfonamida. Además también está indicado en la quimiopprofilaxis recibida por viajeros cuyo destino sean zonas en las que haya cepas de *Plasmodium falciparum* multirresistentes (31).

Este fármaco no se acumula en la vacuola alimentaria como los vistos con anterioridad. Se piensa que puede actuar formando complejos tóxicos con el grupo hemo libre que dañan las membranas e interaccionan con otros componentes del plásmido (26).

Es muy importante no administrar halofantrina, otro medicamento antipalúdico, en combinación con la mefloquina ni en las quince semanas siguientes a la última dosis. Esto se debe al riesgo potencialmente mortal causado por la prolongación del intervalo QTc (31).

5.3.1.3 8-AMINOQUINOLINAS

5.3.1.3.1 PRIMAQUINA

La primaquina es el único fármaco en uso para la erradicación de los hipnozoítos, fase hepática del paludismo, y en combinación con un agente esquizonticida constituye el tratamiento de elección para la erradicación de la enfermedad causada por *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* (32).

Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se piensa que los productos del metabolismo hepático del fármaco son capaces de producir un daño oxidativo importante en el parásito (32) (33). La primaquina se metaboliza en los medios biológicos en 3 metabolitos, la 5-hidroxiprimaquina, la 5-hidroxdimetilprimaquina y la 5,6-dihidroxi-8-aminoquinolina.

Estos tres compuestos son capaces de generar peróxido de hidrógeno e iminoquinona mediante una reacción de oxidación, tóxicos para el parásito (32).

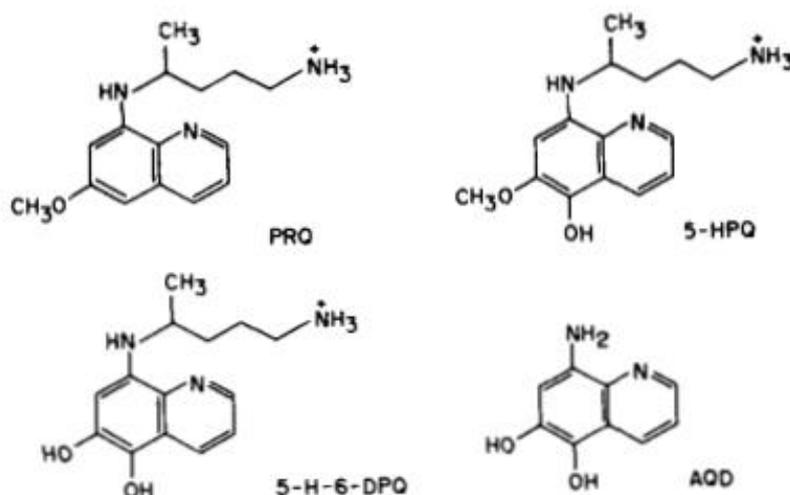


Ilustración 21: Estructura química de la primaquina (PRQ) y sus metabolitos hidroxilados 5-hidroxiprimaquina (5-HPQ), 5hidroxidimetilprimaquina (5-H-6-DPQ) y 5,6-dihidroxi-8-aminoquinolina (AQD). (24).

Para poder comenzar un tratamiento con primaquina hay que asegurarse de que el paciente no presenta un déficit en la enzima Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G6PDHG). Existen test rápidos para detectar la carencia enzimática antes de la administración del fármaco.

La falta o alteración de la actividad de esta enzima se asocia con procesos de hemólisis severos que pueden provocar la muerte del paciente. Es una patología de origen genético y suele pasar desapercibida, siendo asintomática en la mayoría de los casos, pero hay ciertas situaciones en las que se puede manifestar anemia hemolítica o ictericia neonatal.

Estas personas son incapaces de reducir el glutatión oxidado, principal molécula de defensa frente al estrés oxidativo. El glutatión se oxida reduciendo al sistema, y mediante esta enzima es capaz de regenerarse convirtiéndose de nuevo a su forma reducida que vuelve a iniciar el ciclo antioxidante. Al ser incapaces de reducir el glutatión el fármaco afectará tanto al parásito como a los eritrocitos del paciente, desencadenando una hemólisis acusada característica (34).

5.3.2 ATOVACUONA

La atovacuona está indicada para el tratamiento y en mayor medida la profilaxis del paludismo no complicado. Suele emplearse en combinación con proguanil.

Estos compuestos interfieren en dos rutas diferentes implicadas en la biosíntesis de pirimidinas que son necesarias para la replicación de los ácidos nucleicos. Son fármacos complementarios por sus mecanismos de acción, ambos dificultan la formación de bases nucleicas de *Plasmodium*.

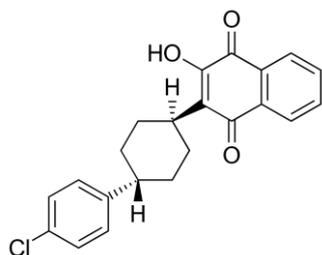


Ilustración 22: atovacuona.

La gran ventaja que presentan es que actúan frente a las formas eritrocitarias y exoeritrocitarias, formas hepáticas.

La atovacuona presenta un núcleo de tipo naftoquinónico en su estructura que lo hace similar a la ubiquinona. Debido a esta estructura tan característica es una molécula que presenta gran capacidad resonante, lo que favorece el comportamiento redox.

De esta manera este fármaco puede competir con otros sistemas naturales similares como la ubiquinona.

La atovacuona inhibe el transporte electrónico mitocondrial a nivel del complejo 3 del citocromo bc-1, tanto en eucariotas como una serie de protozoos parásitos (35).

Algunas enzimas de gran importancia metabólica en los microorganismos están ligadas a la cadena de transporte electrónico mitocondrial a través de la ubiquinona. Así se consigue provocar una inhibición indirecta de dichas enzimas. Esto se traduce en una inhibición de la síntesis de ATP y de ácidos nucleicos del protozoo (26).

5.3.3 BIGUANIDAS

La familia de las biguanidas está claramente representada por la metformina, fármaco de referencia para el tratamiento de la diabetes, sin embargo otros compuestos, como el proguanil, son utilizados con frecuencia en el tratamiento o prevención del paludismo.

5.3.3.1 PROGUANIL

El proguanil al ingresar en el organismo sufre una metabolización convirtiéndose en cicloguanil mediante la isoenzima CYP-2-C19 del citocromo P-450.

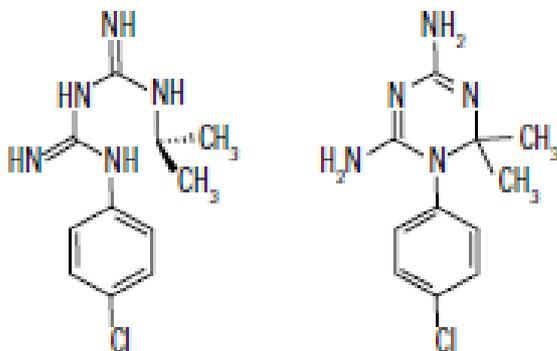


Ilustración 23: estructura del proguanil a la izquierda, y cicloguanil a la derecha.

El cicloguanil actúa como inhibidor de la dihidrofolato-reductasa, interrumpiendo de esta manera la síntesis de deoxitimidilato. Este compuesto tiene cierta coincidencia estructural con el núcleo pteridínico del ácido fólico, con el que compite como sustrato de la enzima, por lo que la configuración diamonitriazínica parece ser determinante para ejercer la acción antiprotozoaria (35).

Además el proguanil, sin la necesidad de metabolizarse en cicloguanil, es capaz de potenciar la capacidad de la atovacuona para colapsar el potencial de membrana, explicándose así el sinergismo entre estos dos medicamentos que se utilizan en combinación con frecuencia. (35).

5.3.4 DIAMINOPYRIMIDINAS

Dentro de este grupo nos encontramos con dos representantes clave, la pirimetamina y la sulfadoxina. Actúan de la misma manera que el proguanil, inhibiendo la dihidrofolato-reductasa implicada en la activación biológica del ácido fólico. Son utilizados siempre en combinación con otros fármacos, porque en monoterapia tienen poca eficacia (26).

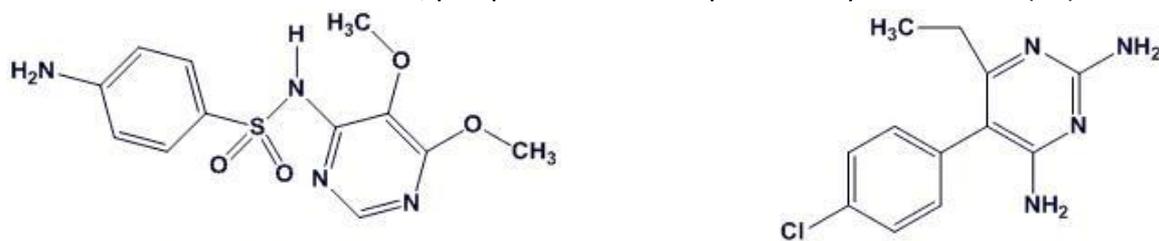


Ilustración 24: estructura de la sulfadoxina a la izquierda, y de la pirimetamina a la derecha.

5.3.5 ARTEMISINA Y DERIVADOS: ARTEMETER, ARTESUNATO

En la actualidad son la clave del tratamiento en combinación de la malaria. La artemisina es una lactona compleja obtenida a partir de extractos del ajeno silvestre, usada en la medicina tradicional china durante siglos.

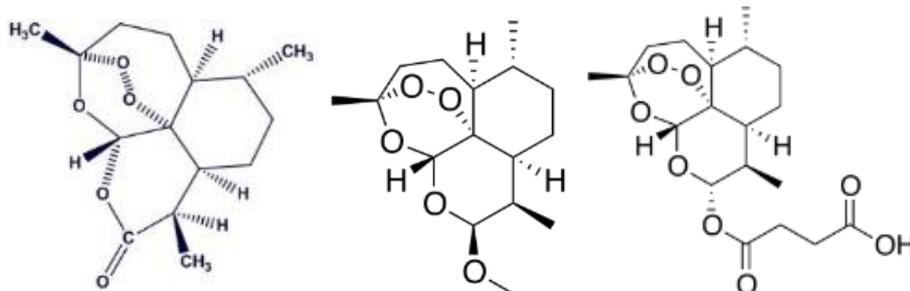


Ilustración 25: Estructura de la artemisina seguida de sus derivados artemeter y artesunato (de izquierda a derecha).

La estructura de estos fármacos es un sesquiterpeno tetracíclico, todos ellos tienen un grupo peróxido (R-O-O-R) que forma parte de un anillo, es el grupo farmacóforo, necesario para su acción antiparasitaria. Todos ellos ejercen su acción dentro de la vacuola digestiva del parásito.

Su acción depende de la ruptura del puente endoperóxido, reacción catalizada por el átomo de hierro del grupo hemo de la hemoglobina, lo que provoca la aparición de radicales libres que alteran diversos componentes del parásito, especialmente las proteínas de membrana.

El hierro cede un electrón a la molécula y hace que se rompa el enlace oxígeno-oxígeno del peróxido. Se van a poder formar dos radicales diferentes (A y B) que tras una serie de transformaciones se convierten en C-radicales muy altilantes. Provocarán la alquilación de proteínas de la membrana del parásito llevándolo a la muerte.

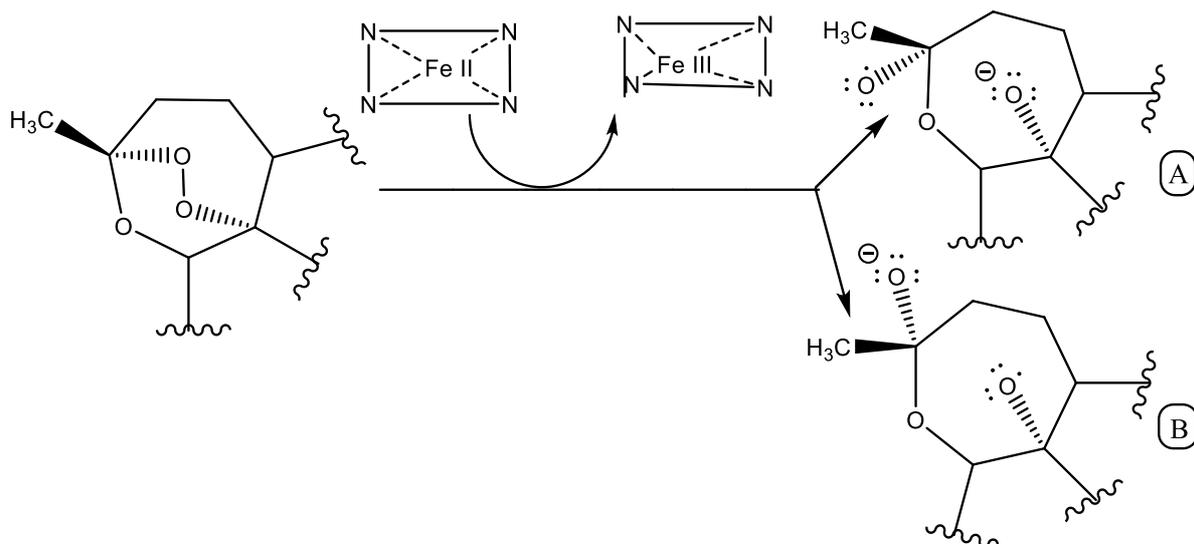


Ilustración 26: ruptura del enlace endoperóxido de la artemisina y derivados. Ilustración realizada con el programa ChemDraw.

A continuación se muestran los dos mecanismos moleculares de formación de los dos C-radicales posibles:

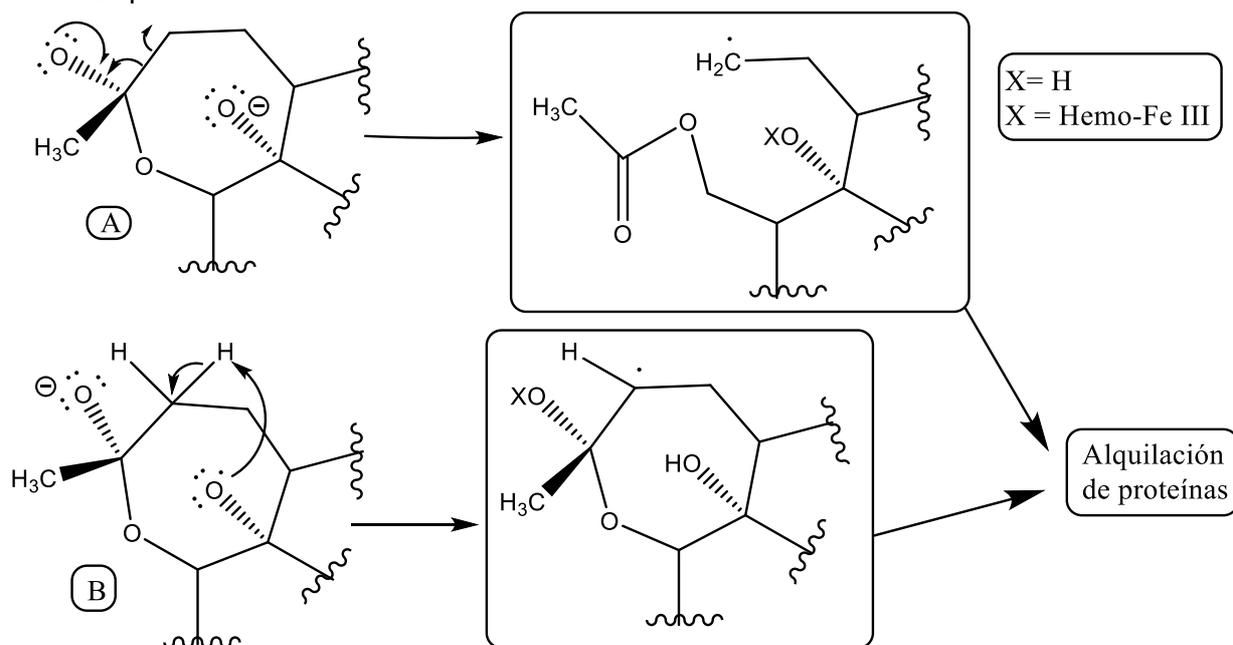


Ilustración 27: formación de los C-radicales. Ilustración realizada con el programa ChemDraw.

El oxígeno se puede unir tanto a hidrógenos como al grupo hemo, como se explica en la imagen anterior. Estos fármacos pueden ir en combinación con lumefantrina (Riamet®)(36).

5.3.6 HALOFANTRINA Y LUMEFANTRINA

Estos compuestos son derivados fenantrénicos que guardan relación con las metanolquinolinas como la quinina y la mefloquina. Su acción es esquintozida rápido frente a la fase hemática. Son fármacos de gran valor en el tratamiento de *P. falciparum* multirresistente. Su uso está muy limitado por tener un alto riesgo de cardiotoxicidad debido al alargamiento de los intervalos PR y QT (26).

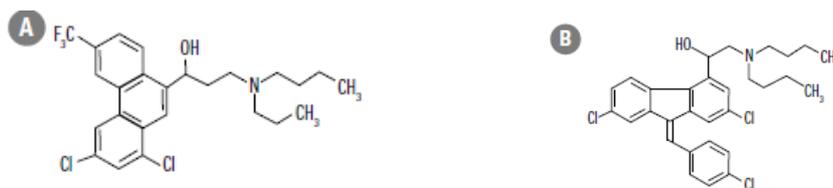


Ilustración 28: la figura A corresponde a la lumefantrina, y la figura B a la halofantrina (21).

5.4 FÁRMACOS FRENTE A LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO

5.4.1 SURAMINA

La suramina es una naftulurea polisulfonada utilizada para el tratamiento de la enfermedad en la fase temprana provocada por *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Debido a la gran cantidad de cargas que contiene no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por tanto no es efectiva la fase encefálica.

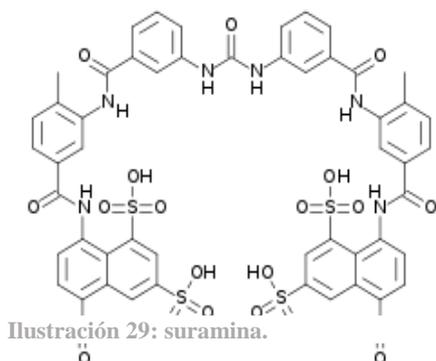


Ilustración 29: suramina.

Su mecanismo de acción es tóxico y debe administrarse bajo supervisión médica, inhibe enzimas esenciales del parásito relacionadas con el metabolismo induciendo la destrucción de sus orgánulos y su lisis (10).

5.4.2 MELARSOPROL

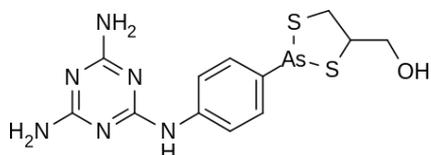


Ilustración 30: melarsoprol.

El melarsoprol es un fármaco perteneciente a la familia de los derivados arsenicales trivalentes. Funciona como profármaco, cuando es activado produce óxido de melarsen (MeIOx).

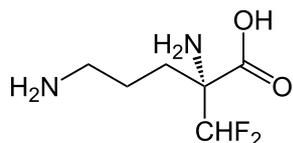
La acumulación del fármaco en el parásito se produce tras la entrada por el P2-aminoporina permeasa (TbAT1) (10)(37)(38)(39), transportador identificado mediante estudios de competición. En ellos se demostró que los nucleósidos de purina pueden ser captados por dos mecanismos distintos, mediante P1 y P2 (29).

P1 transporta los nucleósidos de purina de forma general, y P2 sólo la adenosina y adenina. El melarsoprol actúa obstaculizando la captación de la adenina por el mecanismo P2, mediante el transportador TbAT1 (13)(40)(41).

Este compuesto es capaz de inhibir enzimas glucolíticas y de la vía de las pentosas fosfato. Puede formar aductos con la tripanotona (glutation-espermidina), principal tiol en tripanosomas con un mecanismo antioxidante similar al del glutatión en humanos. Estos aductos son capaces de bloquear la tripanotona reductasa, enzima específica del parásito que mantiene la tripanotona en su forma reducida. Al no tener mecanismos antioxidantes suficientes el parásito muere por estrés oxidativo (42).

Existen resistencias al melarsoprol debido a una mutación en el transportador TbAT1 (43)(37).

5.4.3 EFLORNITINA



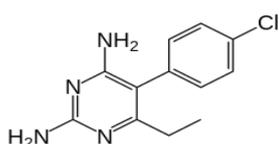
Originalmente la eflornitina se desarrolló como terapia contra el cáncer. A comienzos de los 80 se empezó a utilizar en la enfermedad del sueño. Se denominó la droga de la resurrección debido a la capacidad de curar y revertir a los pacientes comatosos (44).

Ilustración 31: eflornitina.

Se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes en etapa tardía, pero se requiere una alta dosis porque tiene dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica. El fármaco llega a la sangre y entra en el parásito mediante transportadores de aminoácidos. Una vez dentro actúa inhibiendo de forma irreversible la ornitina-descarboxilasa (13)(45). La clave de la selectividad por el parásito frente al paciente es la fuerza de unión fármaco-enzima. En los mamíferos la unión es mucho más débil, se degrada rápidamente y la enzima funciona con una actividad normal. En el parásito esta unión es más fuerte, la enzima se regenera lentamente y frena la formación de putrescina (10)(46)(47). Finalmente el parásito deja de crecer y cesa la enfermedad.

5.5 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE TOXOPLASMOSIS.

5.5.1 PIRIMETAMINA



Este fármaco está indicado en España para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* siempre en combinación con sulfadiazina o sulfaleno y otro antimalárico. También está indicado para el tratamiento de la toxoplasmosis, uso mayoritario,

Ilustración 32: pirimetamina. siempre en combinación con un medicamento sinérgico.

La pirimetamina actúa sobre el metabolismo del ácido fólico en los parásitos *Plasmodium* y *Toxoplasma*, inhibe de forma competitiva la dehidrofolato-reductasa con mayor afinidad en el parásito que en mamíferos. Se recomienda además añadir ácido fólico en la terapéutica del paciente para contrarrestar la acción antifolato. Se suele combinar con sulfadiazina debido a su sinergismo, ambos compuestos inhiben enzimas relacionadas con la biosíntesis del ácido folínico en los parásitos (48).

6 CONCLUSIONES

1. Muchos de los mecanismos de acción de los medicamentos que se utilizan en la actualidad no son conocidos con exactitud.
2. Es difícil realizar una clasificación de los fármacos en cuestión debido a que son muy distintos en cuanto a estructura y origen. Además suelen tener indicación para diversas patologías, algunas nada tienen que ver con enfermedades parasitarias.
3. Los mecanismos de resistencia han originado problemas en la terapéutica convencional y ha sido necesario el uso de tratamientos combinados.
4. Es necesario un uso racional de los medicamentos para evitar la formación de resistencias y evitar efectos adversos indeseados graves como la hemólisis causada por la primaquina.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Curtis H. Biología. Médica Panam 4ª Edición México. 1985;
2. Rodriguez D, Olivares J., Arece J. Evolución de los protozoos. Rev Salud Anim. 2010;
3. Sánchez Acedo C. Origen y evolución del parasitismo. Discurso Ingr Leído Por La Acad Electa. 2000;112.
4. Romaña C. Epidemiología y distribución geográfica de la enfermedad de Chagas. Bol la Of Sanit Panam. 1961;390–403.
5. OMS. Fármacos y sus interacciones. Formul Model la OMS 2004. 2004;
6. CARRANZA RR. VADEMÉCUM ACADÉMICO DE MEDICAMENTOS 6ª EDICIÓN. 6ª EDICIÓN MCGRAW HILL. 2015.
7. Butt MS, Akhter Z, Bolte M, Siddiqi HM. 5,7-Diiodoquinolin-8-ol. Acta Crystallogr Sect E Struct Reports Online. 2007;
8. AEMPS. Prospecto yodoquinol. Agencia española Medicam y prod Sanit. [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima>
9. Paromomicina - Salud.es [Internet]. [cited 2019 May 22]. Available from: <https://salud.es/medicamento/paromomicina/>
10. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Formulario Nacional de Medicamentos. CUBA. INFOMED. 2018.
11. AEMPS. Ficha técnica Metronidazol. Agencia española Medicam y Prod Sanit [Internet]. 2016;1–8. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs//ft/62223/FT_62223.pdf
12. Dir.Téc NIJ. Benznidazol 50 mg Benznidazol 100 mg. Lab Elea-Abarax ®. 2012;2.
13. Wilkinson SR, Kelly JM. Trypanocidal drugs: Mechanisms, resistance and new targets. Vol. 11, Expert Reviews in Molecular Medicine. 2009.
14. CIMA.AEMPS.ES. Ficha Técnica Eskazole 400 mg comprimidos. :1–9. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60407/FichaTecnica_60407.html.pdf
15. Gil ES, Cunha LC, Goncalves ALS, Souza AR, Valderrama Negrón AC. The importance of inorganic compounds in leishmaniasis treatment. [Spanish] Importancia de los compuestos inorgánicos en el tratamiento de la leishmaniasis. Lat Am J Pharm [Internet]. 2007;26(3):454–61. Available from: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/3/LAJOP_26_3_4_1_02SLC5N5JH.pdf

16. Dzamitika SA, Falcão CAB, De Oliveira FB, Marbeuf C, Garnier-Suillerot A, Demicheli C, et al. Role of residual Sb(III) in meglumine antimoniate cytotoxicity and MRP1-mediated resistance. *Chem Biol Interact.* 2006;
17. Demicheli C, Frézard F, Lecouvey M, Garnier-Suillerot A. Antimony(V) complex formation with adenine nucleosides in aqueous solution. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2002;
18. Chai Y, Yan S, Wong ILK, Chow LMC, Sun H. Complexation of antimony (SbV) with guanosine 5'-monophosphate and guanosine 5'-diphospho-D-mannose: Formation of both mono- and bis-adducts. *J Inorg Biochem.* 2005;
19. Raychaudhury B, Banerjee S, Gupta S, Singh RV, Datta SC. Antiparasitic activity of a triphenyl tin complex against *Leishmania donovani*. *Acta Trop.* 2005;
20. Kramp KL, DeWitt K, Flora JW, Muddiman DC, Slunt KM, Houston TA. Derivatives of pentamidine designed to target the *Leishmania* lipophosphoglycan. *Tetrahedron Lett.* 2005;
21. Basselin M, Coombs GH, Barrett MP. Putrescine and spermidine transport in *Leishmania*. *Mol Biochem Parasitol.* 2000;
22. CIMA.AEMPS.ES. Ficha Técnica miltefosina. Available from: <https://cima.aemps.es/cima.pdf>.
23. Rath S, Augusto Trivelin L, Imbrunito TR, Tomazela DM, De Jesús MN, Calvo Marzal P, et al. Antimonials employed in the treatment of leishmaniasis: The state of the art | Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: Estado da arte. *Quim Nova.* 2003;
24. Cohen B. Amphotericin B toxicity and lethality: a tale of two channels. *Int J Pharm.* 2002;
25. Gupta R, Maurya R, Saxena AM. Two new species of the genus *Pallisentis* Van Cleave, 1928 (Acanthocephala: Quadrigyridae) from the intestine of *channa punctatus* (Bloch, 1793) from the river Gomti at Lucknow, India. *Iran J Parasitol.* 2015;
26. Cu S. Aspectos farmacológicos de antiparasitarios y antisépticos 4.
27. Hahn FE. Chloroquine (Resochin). In: *Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents.* 2012.
28. Sinclair D, Gogtay N, Brand F, Olliaro PL. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria . In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011.

29. Olliaro P, Nevill C, LeBras J, Ringwald P, Mussano P, Garner P, et al. Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet*. 1996;
30. CIMA.AEMPS.ES. Ficha Técnica quinina. Available from: <https://cima.aemps.es/cima.pdf>.
31. CIMA.AEMPS.ES. Ficha Técnica mefloquina. Available from: <https://cima.aemps.es/cima.pdf>.
32. García J, Seijo A, Benchetrit A, Couto E, Echazarreta S, Lloveras S, et al. Malaria por *Plasmodium vivax* y falla al tratamiento radical. *Rev Chil infectología*. 2016;
33. Vasquez-Vivar J, Augusto O. Hydroxylated metabolites of the antimalarial drug primaquine. Oxidation and redox cycling. *J Biol Chem*. 1992;
34. Monteiro WM, Franca GP, Melo GC, Queiroz ALM, Brito M, Peixoto HM, et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: Systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malar J*. 2014;
35. CIMA.AEMPS.ES FICHA TÉCNICA MALARONE. :1–14. Available from: <https://cima.aemps.es/cima.pdf>.
36. FICHA TÉCNICA RIAMET [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63764/FT_63764.html.pdf
37. Matovu E, Geiser F, Schneider V, Mäser P, Enyaru JCK, Kaminsky R, et al. Genetic variants of the TbAT1 adenosine transporter from African trypanosomes in relapse infections following melarsoprol therapy. *Mol Biochem Parasitol*. 2001;
38. Njiru ZK, Mikosza ASJ, Matovu E, Enyaru JCK, Ouma JO, Kibona SN, et al. Mechanisms of Arsenical and Diamidine Uptake and Resistance in *Trypanosoma brucei*. *Eukaryot Cell*. 2003;
39. Carter NS, Fairlamb AH. Erratum: Arsenical-resistant trypanosomes lack an unusual adenosine transporter (*Nature* (1993) 361, (173-175)). *Nature*. 1993.
40. Tye CK, Kasinathan G, Barrett MP, Brun R, Doyle VE, Fairlamb AH, et al. An approach to use an unusual adenosine transporter to selectively deliver polyamine analogues to trypanosomes. *Bioorganic Med Chem Lett*. 1998;
41. A. B, G.J. B, M.L. S, V. Y, R. B, M.P. B, et al. Design and synthesis of a series of melamine-based nitroheterocycles with activity against trypanosomatid parasites. *J Med Chem*. 2005;

42. Fairlamb AH, Henderson GB, Cerami A. Trypanothione is the primary target for arsenical drugs against African trypanosomes (chemotherapy). *Biochemistry*. 1989.
43. Fairlamb AH, Carter NS, Cunningham M, Smith K. Characterisation of melarsen-resistant *Trypanosoma brucei brucei* with respect to cross-resistance to other drugs and trypanothione metabolism. *Mol Biochem Parasitol*. 1992;
44. Van Nieuwenhove S. Gambiense sleeping sickness: Re-emerging and soon untreatable? *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;
45. Willert EK, Phillips MA. Regulated expression of an essential allosteric activator of polyamine biosynthesis in African trypanosomes. *PLoS Pathog*. 2008;
46. Phillips MA, Coffino P, Wang CC. Cloning and sequencing of the ornithine decarboxylase gene from *Trypanosoma brucei*. Implications for enzyme turnover and selective difluoromethylornithine inhibition. *J Biol Chem*. 1987;
47. Tabor H, Tabor CW, Rosenthal SM. The Biochemistry of the Polyamines: Spermidine and Spermine. *Annu Rev Biochem*. 2003;
48. Medicamento NDEL. FICHA TÉCNICA PIRIMETAMINA. :1–9. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/19625/FT_19625.html.pdf
49. N-ACETILCISTEÍNA, EL ANTIOXIDANTE MÁS POTENTE | Power Explosive [Internet]. [cited 2019 May 22]. Available from: <https://powerexplosive.com/n-acetilcisteina-el-antioxidante-mas-potente/>
50. ESTRUCTURA DERIVADOS CLOROQUINA [Internet]. [cited 2019 May 22]. Available from: <http://www.scielo.org.co/img/revistas/unsc/v13n3/v13n3a10f14.jpg>