



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**FÁRMACOS QUE CONTIENEN EL GRUPO NITRO:  
ANTIPARASITARIOS**

**Autor:** María Isabel Camarero Alonso

**Fecha:** Julio de 2020

**Tutor:** María Loreto Salazar Martínez de Pisón

## Índice de contenido:

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN .....	3
2.1 Generalidades del grupo nitro.....	3
2.2 Bioactivación por reducción enzimática.....	4
2.2.1 Bioactivación mediada por la nitrorreductasa tipo II .....	4
2.2.2 Bioactivación mediada por la nitrorreductasa tipo I .....	6
2.3 Toxicidad de los nitroderivados.....	6
2.4 Relación estructura-actividad-toxicidad.....	7
3. OBJETIVOS .....	8
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1 Nitroderivados como tratamiento de la enfermedad de Chagas .....	9
5.1.1 Nifurtimox .....	9
5.1.2 Benznidazol .....	11
5.2 Nitroderivados como tratamiento de amebiasis, tricomoniasis y giardiasis. ....	12
5.2.1 Metronidazol .....	13
5.2.2 Tinidazol .....	15
5.2.3 Nitazoxanida.....	17
5.2.4 Secnidazol.....	16
5.3 Perspectivas futuras .....	19
6. CONCLUSIONES .....	20
7. BIBLIOGRAFÍA .....	20

## 1. RESUMEN

Existen muchos fármacos que contienen el grupo nitro que han sido aprobados para el tratamiento de enfermedades parasitarias, pero el interés en este grupo funcional ha disminuido considerablemente en las últimas décadas debido a la preocupación sobre su posible toxicidad.

Estos fármacos requieren una bioactivación por reducción enzimática del grupo nitro, y esta reacción generalmente está mediada por nitrorreductasas dependientes de flavina que usan NADH o NADPH como agentes reductores. Estas pueden ser de dos tipos: tipo I, independientes de oxígeno que catalizan la transferencia de dos electrones al grupo nitro, y tipo II, sensibles al oxígeno y aportando un único electrón.

El resultado de esta bioactivación es la formación de radicales libres, que interactúan con moléculas esenciales del parásito, ocasionando así la muerte celular. Sin embargo, este mecanismo es también la causa de los posibles efectos adversos y toxicidad de este grupo de fármacos, razón que ha llevado en muchos casos a evitarlos.

En esta revisión bibliográfica se analizan los fármacos nitroaromáticos más destacados para el tratamiento de diversas infecciones protozoarias, distinguiendo sus respectivas ventajas e inconvenientes, así como sus características farmacológicas.

**Palabras clave:** nitroaromático, antiparasitario, nitrorreductasa, toxicidad, metronidazol

## 2. INTRODUCCIÓN

El grupo nitro posee una gran relevancia en la química terapéutica, siendo utilizado principalmente para la síntesis de fármacos antimicrobianos, antiparasitarios y anticancerosos (1).

### 2.1 Generalidades del grupo nitro

Un grupo nitro es un grupo funcional que contiene un átomo de nitrógeno unido a dos átomos de oxígeno. El átomo de nitrógeno tiene carga positiva, y los dos átomos de oxígeno poseen una carga negativa. Comúnmente, el grupo se abrevia como  $-NO_2$ .

Un compuesto nitroaromático es una molécula en la cual uno o más grupos nitro están unidos directamente a un sistema de anillo aromático. Ejemplos de compuestos nitroaromáticos son el nitrobeneno, el 2-nitrofurano y 5-nitroimidazol.

Este grupo funcional es un fuerte aceptor de electrones con alta electronegatividad (efecto inductivo  $-I$ ), proveniente de la acción combinada de los dos átomos de oxígeno unidos al átomo de nitrógeno parcialmente positivo. Cuando se une a un anillo aromático el grupo nitro puede deslocalizar los electrones  $\pi$  del anillo para satisfacer su propia deficiencia de carga.

Esto proporciona deficiencia de carga a la molécula, de manera que, a nivel biológico, los compuestos nitrados pueden interactuar con nucleófilos como proteínas, aminoácidos o ácidos nucleicos (1).

## 2.2 Bioactivación por reducción enzimática

Los fármacos que contienen el grupo nitro pueden actuar como profármacos, bioactivándose mediante una reducción enzimática del grupo funcional, generalmente mediada por nitrorreductasas dependientes de flavina que usan NADH o NADPH como agentes reductores (1). Se han identificado dos tipos de estas enzimas, principalmente en bacterias y parásitos: las nitrorreductasas tipo I y tipo II.

Las nitrorreductasas tipo II catalizan la reducción de grupos nitro mediante transferencia de un solo electrón produciendo un anión radical nitro. Estas enzimas son sensibles al oxígeno, produciendo una reacción diferente en función de si el ambiente es aerobio o anaerobio.

En contraste, las nitrorreductasas tipo I son insensibles al oxígeno. Actúan mediante la transferencia de dos electrones, catalizando así dos reducciones consecutivas dependientes de NAD(P)H, que conducen a la formación de un derivado nitroso y, posteriormente, de una hidroxilamina (2).

Se cree que la diferencia en la distribución de las nitrorreductasas es la base de la especificidad de la mayoría de los profármacos nitroaromáticos antiparasitarios. La nitrorreductasa tipo I se encuentra principalmente en bacterias y está ausente en la mayoría de los organismos eucariotas, excluyendo un pequeño grupo de hongos y protozoos. Aunque algunas enzimas de mamíferos, como la NAD(P)H quinona oxidoreductasa y la óxido nítrico sintasa, pueden mediar reacciones de reducción de dos electrones similares a las que lleva a cabo la nitrorreductasa tipo I, la realidad es que la acción de la nitrorreductasa tipo II predominan en la mayoría de las células (3).

### 2.2.1 Bioactivación mediada por la nitrorreductasa tipo II

El proceso completo de bioactivación conlleva la formación de un anión radical nitro, un derivado nitroso, un radical nitroxilo y una hidroxilamina, para finalmente poder llegar a la formación de una amina primaria. Cada uno de estos intermedios diferentes puede contribuir a la toxicidad (4).

El primer paso consiste en la adición de un electrón al grupo nitro por parte de la nitrorreductasa tipo II, produciendo un anión radical nitro inestable (Figura 1) (5).

De esta manera, el fármaco "activado" es capaz de originar radicales libres, que van a poder unirse covalentemente al ADN o a otros componentes celulares esenciales, lo que da como resultado daños en los mismos (pérdida de estructura, rotura de hebras, función alterada...) y, posteriormente, la muerte celular. Sin embargo, el proceso es diferente en función de si el medio es aeróbico o anaeróbico (6).

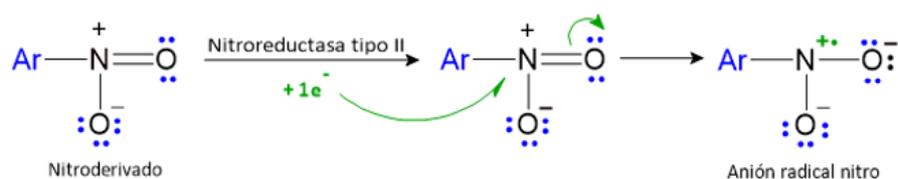


Figura 1. Adición de un electrón por la nitrorreductasa tipo II.

En condiciones aeróbicas, el anión radical se vuelve a oxidar al grupo nitro original mediante oxígeno molecular, que a su vez se reduce para formar un anión superóxido reactivo. Este proceso se denomina "ciclo inútil" y, en algunos casos, es responsable de los efectos tóxicos de los compuestos nitro (Figura 2) (5).

Esto ocurre porque el oxígeno, aceptor final original de la cadena transportadora de electrones, se convierte en un inhibidor competitivo del fármaco. La pérdida del electrón del metabolito activo (anión radical nitro) hace que se regenere el compuesto original gracias a la reducción del oxígeno a radicales superóxido (7).

Estos radicales van a generar estrés oxidativo por la formación de especies reactivas de oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo) (4). El inconveniente es que, aunque se consiguen disminuir los efectos parasitoides en las células aerobias del hospedador, esto produce un aumento de los efectos secundarios derivados de la administración del fármaco (7).

Por tanto, el oxígeno puede generar tanto una disminución en la activación reductora de un fármaco nitroderivado, como un aumento en el reciclaje catalítico del fármaco activado (6).

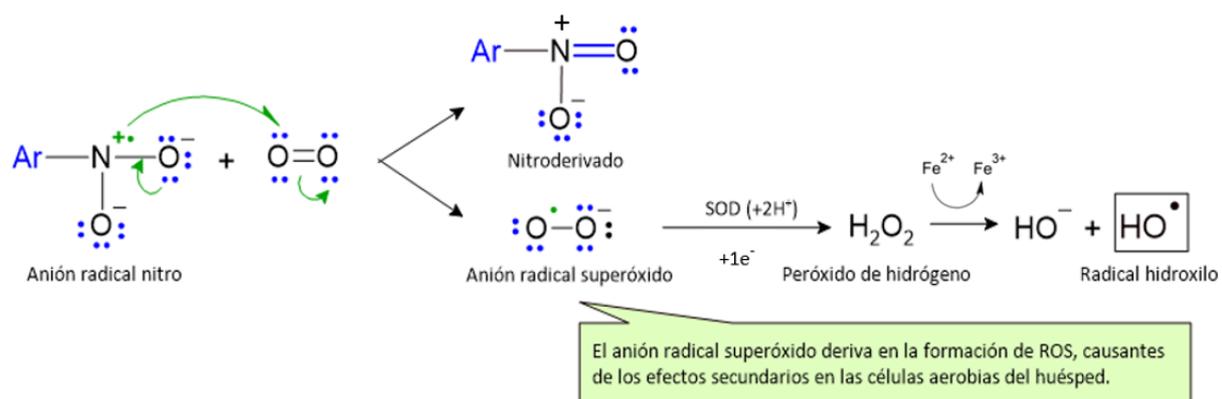


Figura 2. El anión radical nitro revierte al nitroderivado en presencia de oxígeno.

En cambio, en ausencia de oxígeno, el anión radical nitro puede sufrir una reacción de protonación para formar el radical nitróxido, una especie muy reactiva que puede fragmentarse de dos formas diferentes originando radicales distintos.

Si la ruptura se realiza entre el nitrógeno y el hidroxilo, se genera un nitroso derivado y un radical hidroxilo. Además, el nitroso derivado puede continuar su ruta transformándose en una hidroxilamina, capaz de reaccionar con las biomoléculas para producir efectos tóxicos y mutagénicos. La otra opción es que la ruptura tenga lugar entre el nitrógeno y el anillo aromático, lo que formará un radical arilo y una molécula de ácido nitroso (Figura 3) (5).

Para la eficacia del fármaco como citotoxina hipóxica, la formación de un producto reactivo a partir de la reducción del fármaco en anaerobiosis tiene que ser más perjudicial que la formación de radicales superóxidos en tejidos bien oxigenados (8).

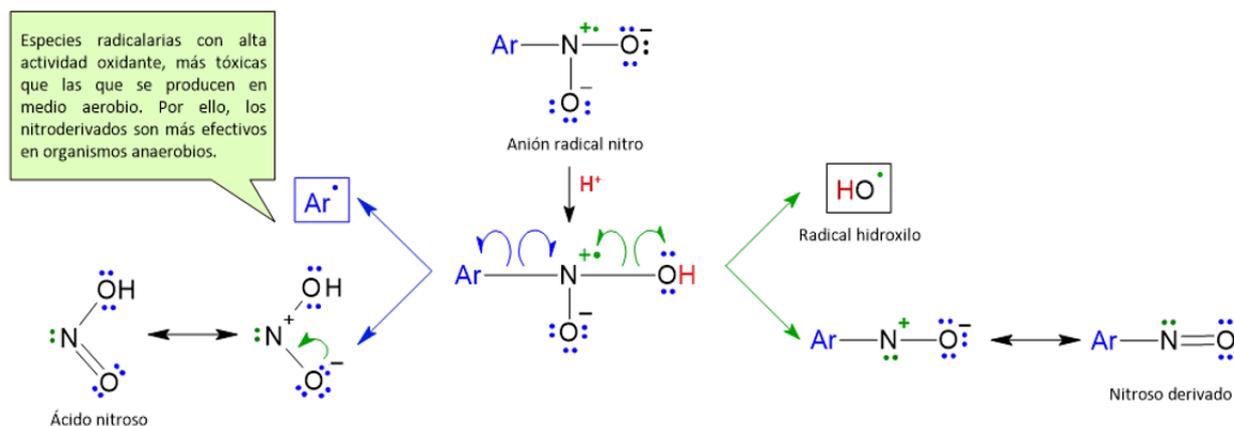


Figura 3. Metabolismo del anión radical nitro en condiciones anaerobias.

### 2.2.2 Bioactivación mediada por la nitrorreductasa tipo I

La reacción de reducción se basa en la transferencia de dos electrones, formando un nitroso intermedio antes de la conversión a una hidroxilamina. Esta hidroxilamina es capaz de transformarse hasta formar un compuesto suficientemente electrófilo como para ser alquilado por el ADN u otros componentes esenciales del parásito (Figura 4) (1).

La reducción del grupo nitro al grupo nitroso es el paso determinante de la velocidad (9).

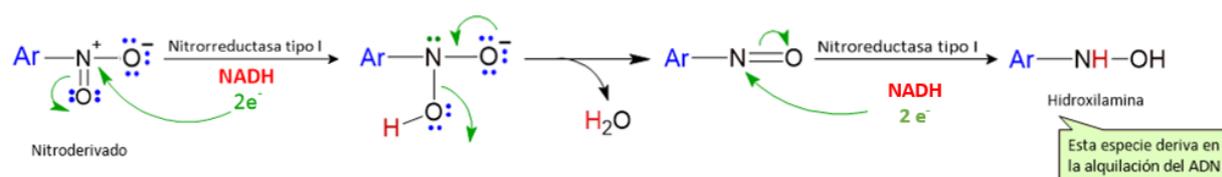


Figura 4. Reacción de la nitrorreductasa tipo I con 2 electrones en cada paso para formar la hidroxilamina.

### 2.3 Toxicidad de los nitroderivados

Muchos nitroaromáticos requieren bioactivación para ejercer su acción. Sin embargo, la bioactivación no deseada también puede causar efectos secundarios tóxicos. Esta posible toxicidad es indudablemente la razón que lleva en muchos casos a evitarlos (1).

Sin embargo, al mismo tiempo, este grupo funcional es necesario para la actividad biológica deseada, entre otras, actividad anticancerosa, antimicrobiana o antiparasitaria (10).

La identificación de las enzimas humanas que activan las drogas nitro pueden proporcionar estrategias para reducir la toxicidad. Por ejemplo, el nifurtimox es un sustrato de la alcohol deshidrogenasa 2 (ALDH2), y se ha propuesto que la administración conjunta con inhibidores de ALDH2 podría reducir la toxicidad (5).

La toxicidad relacionada con estos compuestos ha sido atribuida a ciertos productos intermedios de la reacción de reducción enzimática. Por ejemplo, las hidroxilaminas están asociadas a la aparición de metahemoglobinemia (4) pero, aunque es un potente mutágeno

in vitro, este compuesto no es cancerígeno. La mayoría de las mutaciones inducidas por la hidroxilamina son mutaciones puntuales que son fácilmente reversibles y probablemente surgen como resultado de un cambio en un nucleótido o un par de nucleótidos en el ADN de doble cadena (11).

Por otro lado, la actividad mutagénica y cancerígena de estos fármacos puede deberse a la combinación de aniones radicales nitro, derivados nitrosos o hidroxilamina esterificada con macromoléculas celulares (4). Los aniones superóxidos, peróxidos de hidrógeno y radicales hidroxilo formados durante la reacción redox del anión radical nitro también pueden conducir a carcinogénesis (1).

Las respuestas a las preguntas sobre el potencial carcinogénico y teratogénico de los fármacos que contienen el grupo nitro aún se están discutiendo. A menudo se plantea la cuestión de si fármacos como el nifurtimox o el benznidazol, indicados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, son realmente seguros en periodos de administración tan prolongados como ocurre en este caso. Se sabe que causan reacciones tóxicas frecuentes y a veces graves, como hipersensibilidad, polineuropatía y trastornos psíquicos.

También se plantea esta duda en el caso del metronidazol y sus derivados, ya que cuando se prescriben se llegan a alcanzar concentraciones séricas del fármaco bastante elevadas. Sin embargo, estos fármacos son generalmente bien tolerados a las dosis recomendadas. En general, en los casi 60 años que ha estado en uso el metronidazol, han sido pocas las consecuencias importantes que se han asociado con su uso clínico. Hasta la fecha, no hay evidencia sustancial de que las dosis terapéuticas de metronidazol o sus derivados representen riesgo significativo de carcinogénesis en humanos (6).

Debido a su uso extendido como agentes terapéuticos en humanos, los fármacos nitroderivados se han estudiado ampliamente en células de mamíferos, y continúan utilizándose, a pesar de su mutagenicidad demostrada en bacterias, porque su actividad en las células aeróbicas de los mamíferos es significativamente diferente (4).

#### **2.4 Relación estructura-actividad-toxicidad**

En cuanto a la relación estructura toxicidad, cabe destacar que no todos los fármacos que contienen un grupo nitro son mutagénicos y que hay muchos factores estructurales que influyen en ello.

Varias investigaciones sobre estos principios activos implican el reemplazo bioisostérico del grupo nitro, en un intento de resolver el problema de toxicidad. Sin embargo, este enfoque ha arrojado resultados contradictorios en términos de mejorar la bioactividad y atenuar la toxicidad, dependiendo del fármaco que se investigase, por lo que no se ha podido llegar a ninguna conclusión (1).

Se ha demostrado que la acción mutagénica de los derivados de metronidazol [(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etanol)] varía al cambiar los distintos sustituyentes del anillo de imidazol. Se estudió una serie de imidazoles con un grupo nitro en posiciones 4 o 5, algunos

de ellos sustituidos por un grupo metilo en 2. Por último, en posición 1, diferentes cadenas de 3 átomos de carbono, análogas a la cadena del metronidazol.

Los resultados de este estudio demuestran que la posición del grupo nitro es importante, siendo los derivados 5-nitro los que muestran efectos genotóxicos, mutagénicos o ambos, pero también el efecto tóxico depende de los sustituyentes presentes en las posiciones 1 y 2 (10).

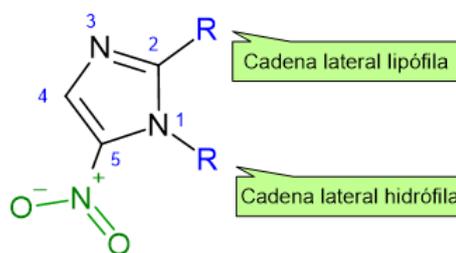


Figura 5. Estructura básica de 5-nitroimidazol 1,2-disustituido

Si hablamos ahora de la relación estructura-actividad de los 5-nitroimidazoles se sabe que se necesita una estructura básica de 5-nitroimidazol 1,2 disustituido, ya que la protección estérica del grupo nitro por los sustituyentes en las posiciones 1 y 2 parece ser necesaria (Figura 5) (6).

Centrándonos en las propiedades hidrofílicas/lipofílicas de la molécula, vitales para la entrada del fármaco en la célula anaerobia, la importancia recae sobre las posiciones N1, C2 y C5. Se supone que si el grupo nitro se coloca en la posición 5, y en la posición 2 una cadena hidrofóbica (generalmente un metilo), o viceversa, el fármaco poseería unas buenas condiciones de lipofilia necesarias para la actividad.

Además, el equilibrio ácido/base puede verse afectado por el grupo nitro en la molécula, ya que, debido a su alta afinidad electrónica, puede aumentar la acidez del compuesto. Esto se evita mediante la sustitución en la posición N1 que se ha mencionado anteriormente, evitándose la desprotonación del anillo (6).

Aunque existen muchas hipótesis, la investigación activa en este área aún no ha sacado conclusiones definitivas para explicar la actividad o toxicidad de estos compuestos. Por lo tanto, todavía se necesitan más estudios para dilucidar la relación entre la actividad, la genotoxicidad y la mutagenicidad de los nitroimidazoles, ya que los resultados que actualmente tenemos demuestran que el grupo nitro no es el único responsable de esto (10).

### 3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es recopilar, revisar y resumir la información que existe sobre los fármacos nitroderivados más utilizados en el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos, centrándome especialmente en su mecanismo de acción, problemas de toxicidad y posibles alternativas terapéuticas.

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar esta revisión bibliográfica, se han consultado varias fuentes de ámbito científico, entre las que se encuentran artículos publicados en PubMed, libros especializados de parasitología, farmacología y química farmacéutica, incluidos en el catálogo de la Biblioteca Complutense, y otras bases de datos.

Las estructuras químicas y los mecanismos de reacción han sido dibujados mediante el programa ChemSketch y se ha utilizado la base de datos DrugBank, así como las fichas técnicas, como fuente de información sobre las características de los fármacos seleccionados.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Nitroderivados como tratamiento de la enfermedad de Chagas

El agente causante de la enfermedad de Chagas es *Trypanosoma cruzi*, un protozoo flagelado transmitido por las picaduras de los insectos de la familia Reduviidae.

La etapa inicial aguda de la enfermedad de Chagas, con el parásito en forma de tripomastigotes en la sangre y en forma de amastigotes en las células fagocíticas, es relativamente leve y el patógeno puede ser parcialmente eliminado del organismo por el sistema inmune.

La etapa crónica puede ser asintomática durante años o desarrollar complicaciones sintomáticas, como cardiomiopatía chagásica, insuficiencia cardíaca, megacolon, y en casos extremos, la muerte.

Los antitripanosomiásicos ideales deberían ser activos frente a todas las cepas o subespecies, con buena biodisponibilidad oral, corta duración de tratamiento, seguros, eficaces y de bajo coste (7). Por tanto, el tratamiento para esta enfermedad está aún por resolver, ya que los fármacos que se prescriben actualmente no son suficientemente eficaces o producen importantes efectos secundarios (12).

Casi 50 años después de su introducción, el benznidazol y el nifurtimox siguen siendo los únicos medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (6). Estos nitroderivados exhiben poca actividad en la fase crónica, pueden provocar efectos adversos graves y su eficacia es limitada contra ciertas cepas del parásito (10).

Estos fármacos, que se desarrollaron contra las infecciones tempranas de *Trypanosoma cruzi* en humanos, afectan tanto a las etapas de tripomastigote en sangre como a las de amastigote en varios tejidos del huésped (6).

#### 5.1.1 Nifurtimox

Uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento de la enfermedad de Chagas es el nifurtimox (Figura 6), un nitrofurano eficaz frente a las formas de tripomastigotes y amastigotes de *Trypanosoma cruzi* (7). Es útil en los casos agudos, pero en el periodo crónico su eficacia disminuye (12).

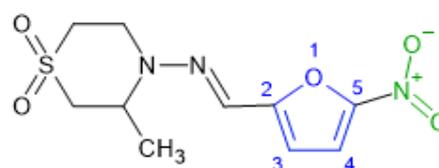


Figura 6. Estructura química del nifurtimox

El tratamiento con nifurtimox oral puede durar desde 80 hasta 120 días (6).

#### Farmacocinética:

Los principales datos farmacocinéticos del nifurtimox, divididos según las fases de absorción, distribución, metabolismo y eliminación se han descrito en la siguiente tabla (Tabla 1).

<b>Absorción</b>	T <sub>máx</sub>	3 h
<b>Distribución</b>	Unión a proteínas	39%
<b>Metabolismo</b>	En el huésped	Hepático
	En el parásito	Nitrorreductasas y P450
	Vía principal	Renal y biliar
<b>Eliminación</b>	Vida media de eliminación	3h
	Dosis inalterada en orina	1%

Tabla 1. Características farmacocinéticas del nifurtimox (6).

### Mecanismo de acción:

La nitrorreductasa tipo I tripanosómica, independiente de oxígeno, reduce el nifurtimox hasta formar un derivado insaturado de cadena abierta con un grupo nitrilo (Figura 7). Este sistema conjugado resultante es muy electrófilo, por lo que es un buen aceptor de Michael, interaccionando con grupos nucleófilos pertenecientes a macromoléculas esenciales (ADN, proteínas...). De esta manera, se interrumpe el crecimiento del parásito y acaba desembocando en la muerte de este.

Además, la nitrorreductasa tipo II dependiente de oxígeno también ayuda a la acción tripanocida del nifurtimox, generando radicales libres y aumentando el estrés oxidativo del parásito (13). Los radicales libres interactúan con las macromoléculas y conducen al daño celular (peroxidación lipídica, destrucción de la membrana, daño al ADN, inactivación enzimática...) (6). Como el sistema antioxidante de este es menos evolucionado que el del huésped, se consigue cierta selectividad en la acción (13).

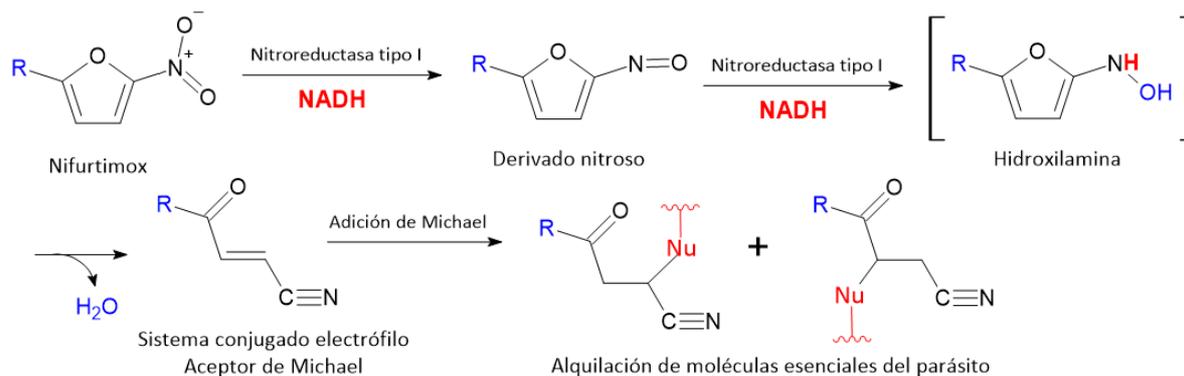


Figura 7. Mecanismo de acción del nifurtimox en el parásito.

### Efectos tóxicos:

Este compuesto se administra por periodos tan prolongados que su principal problema es que produce toxicidad hasta en el 70% de los casos (12).

Esto ocurre porque el nifurtimox, además de causar daño a *T. cruzi*, también daña los tejidos del huésped por la formación de especies reactivas de oxígeno, producto de la acción de la nitrorreductasa II en presencia de oxígeno (6).

### 5.1.2 Benznidazol

El benznidazol (Figura 8) pertenece al grupo de compuestos orgánicos de los 2-nitroimidazoles (7).

En 2017 la FDA otorgó al benznidazol la aprobación para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en niños de 2 a 12 años (1). Este fármaco es un agente tripanocida que mata al organismo causante de esta enfermedad, *Trypanosoma cruzi* (13).

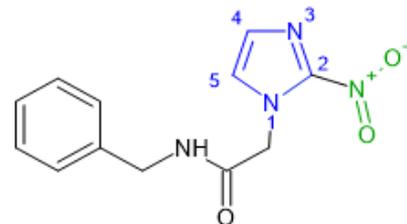


Figura 8. Estructura química del benznidazol

Este tratamiento dura 60 días y ha obtenido cierto éxito terapéutico, ya que es mejor tolerado que su alternativa, el nifurtimox, pero puede provocar la aparición de resistencias o reacciones adversas (12).

El tratamiento con benznidazol dio como resultado una tasa de curación a largo plazo del 70%. Sin embargo, su eficacia en la enfermedad en etapa crónica sigue siendo controvertida, ya que varios estudios han demostrado que su eficacia no llega al 10% en estos casos (7).

#### Farmacocinética:

Los principales datos farmacocinéticos del nifurtimox, divididos según las fases de absorción, distribución, metabolismo y eliminación se han descrito en la siguiente tabla (Tabla 2).

<b>Absorción</b>	Biodisponibilidad	91,7%
	T <sub>máx</sub>	2-4 h
<b>Distribución</b>	Volumen de distribución	39,2 L
	Unión a proteínas	44%
<b>Metabolismo</b>	En el huésped	Hepático
	En el parásito	Nitrorreductasas y P450
<b>Eliminación</b>	Vía principal	Orina y heces
	Vida media de eliminación	13 h
	Aclaramiento plasmático	2 L/h
	Dosis inalterada en orina	20%
	Metabolitos en orina	2-amino-imidazol 2-hidroxi-imidazol

Tabla 2. Características farmacocinéticas del benznidazol (6, 14).

### Mecanismo de acción:

El benznidazol se reduce a varios metabolitos muy electrófilos por las nitrorreductasas tipo I presentes en *Trypanosoma cruzi*. Estos metabolitos son capaces de unirse a proteínas, lípidos, ADN y ARN, haciendo que pierdan su función y provocando la muerte del parásito (13).

En este caso, una serie de transformaciones no enzimáticas convierten el intermedio de hidroxilamina en un 4,5-dihidro-4,5-dihidroxiimidazol, que se desplaza hacia la formación de glioxal y un derivado de guanidina.

El glioxal es un dialdehído altamente reactivo y tóxico que es capaz de modificar químicamente proteínas, lípidos y nucleótidos. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que el glioxal es responsable de la acción tripanocida del benznidazol. Sin embargo, la producción de glioxal a partir de dihidro-dihidroxiimidazoles es una reacción bastante lenta, lo que significa que es poco probable que este sea el único mecanismo citotóxico del fármaco (Figura 9) (5).

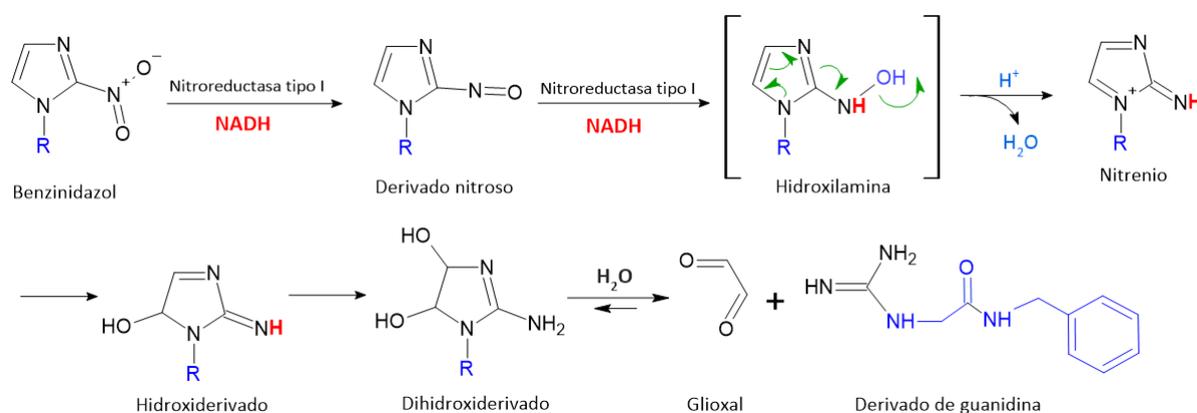


Figura 9. Mecanismo de acción del benznidazol en el parásito.

### Efectos tóxicos:

A dosis clínicamente relevantes, el benznidazol puede producir hepatotoxicidad, neuropatía periférica y angioedema (14).

## 5.2 Nitroderivados como tratamiento de amebiasis, tricomoniasis y giardiasis.

### Amebiasis intestinal por *Entamoeba histolytica*:

*Entamoeba histolytica* es el parásito causante de la mayoría de los casos de amebiasis en humanos. Se produce a través de la ingestión de quistes al tomar agua o alimentos que no se han hervido o preparado adecuadamente. La manifestación clínica de la enfermedad intestinal grave se caracteriza por una disentería amebiana fulminante, también conocida como colitis, debido a que los trofozoítos invasivos se mueven activamente a través de las capas mucosas del intestino.

La amebiasis extraintestinal puede ocurrir cuando los trofozoítos pasan al sistema linfático o a las vénulas mesentéricas e invaden otros tejidos del cuerpo, especialmente el hígado, donde pueden causar un absceso hepático.

Los fármacos del grupo de los 5-nitroimidazoles tienen una acción tanto tisular como luminal, pero penetran en mucho mayor grado en los tejidos que en la luz intestinal, por lo que afectan mayoritariamente a las etapas extraintestinales de *E.histolytica* (6).

En pacientes con amebiasis invasiva, generalmente se prescribe metronidazol durante los primeros días para erradicar los trofozoítos tisulares. Dado que este fármaco no alcanza una concentración adecuada dentro de la luz del intestino y es menos efectivo contra los quistes, a menudo se recomienda un tratamiento posterior con amebicidas lumbinales (7).

#### Giardiasis por *Giardia duodenalis*:

Aunque *Giardia duodenalis* es comensal en muchas personas, puede ser particularmente patógena en pacientes debilitados e inmunodeprimidos, y es una causa común de diarrea esteatorreica y síndrome de malabsorción en viajeros (6).

No hay un tratamiento específico para la giardiasis, por lo que el uso indiscriminado de fármacos antiparasitarios ha hecho que aparezcan cepas resistentes. Sin embargo, el tratamiento de elección incluye fármacos nitroheterocíclicos (12).

#### Tricomoniasis por *Trichomonas vaginalis*:

*Trichomonas vaginalis* es un protozoo anaeróbico flagelado de transmisión sexual que puede causar tricomoniasis tanto en hombres (uretritis) como en mujeres (vaginitis) (7).

En mujeres se suelen desarrollar los síntomas de una vulvovaginitis y se pueden encontrar trofozoítos móviles en el flujo vaginal espumoso. En los hombres es más habitual que la enfermedad no muestre síntomas (6).

Los nitroimidazoles son la única clase de medicamentos aprobados para tratar la tricomoniasis en los Estados Unidos. Una opción para tratar a las parejas sexuales, ya que ambos deben tratarse si uno solo desarrolla la enfermedad, se llama terapia de pareja acelerada, en la cual se pueden proporcionar medicamentos a los pacientes para que se los den a sus parejas sin que el médico los examine (7).

### 5.2.1 Metronidazol

El metronidazol (Figura 10) es un fármaco de uso común que pertenece a la familia de los 5-nitroimidazoles. Es el más utilizado para tratar infecciones parasitarias anaerobias como la tricomoniasis, la giardiasis, y la amebiasis (15).

A partir de su estructura se han desarrollado multitud de derivados del 5-nitroimidazol. Aunque estos medicamentos pueden diferir algo en sus propiedades farmacológicas, no lo hacen con respecto a sus efectos antiparasitarios o a su toxicidad selectiva (6).

La tasa de curación media con este fármaco es del 92%, siendo la duración del tratamiento de una semana (6). La administración intravenosa de metronidazol da como resultado tasas de curación similares, pero con menos efectos secundarios que con los regímenes orales. Sin embargo, esta vía de administración no se usa comúnmente ya que es menos práctica en comparación con la dosificación oral. También está disponible un gel intravaginal de

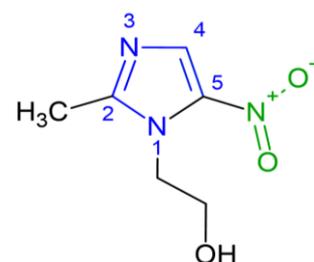


Figura 10. Estructura química del metronidazol

metronidazol, pero no es tan utilizado debido que su tasa de curación es ligeramente inferior a la de su forma oral (7).

**Farmacocinética:**

Los principales datos farmacocinéticos del metronidazol, tras la administración de una dosis estándar vía oral, divididos según las fases de absorción, distribución, metabolismo y eliminación se han descrito en la siguiente tabla (Tabla 3).

<b>Absorción</b>	Biodisponibilidad	> 90%
	T <sub>máx</sub>	25 min - 4 h
<b>Distribución</b>	Volumen de distribución	0,5-1 L/Kg
	Unión a proteínas	20%
<b>Metabolismo</b>	En el huésped	Hepático
	En el parásito	Nitrorreductasas y P450
<b>Eliminación</b>	Vía principal	Orina y heces
	Vida media de eliminación	6-10 h
	Aclaramiento plasmático	2,1-6,4 L/h
	Dosis inalterada en orina	0,1-1%
	Metabolitos en orina	Producto de oxidación de cadena lateral Producto de conjugación con glucurónido

*Tabla 3. Características farmacocinéticas del metronidazol (14).*

**Mecanismo de acción:**

El metronidazol entra en el trofozoíto por difusión pasiva (12).

En el citoplasma se reduce fácilmente por acción de la nitrorreductasa tipo I, que reduce el compuesto hasta la hidroxilamina, un agente alquilante del ADN (15).

El producto resultante de la protonación de la hidroxilamina es un catión nitrenio que, al ser un buen aceptor de Michael, puede interaccionar con estructuras celulares básicas, como puede ser la doble hélice de ADN, haciendo que pierda su estructura y causando la muerte de la célula (Figura 11) (12).

Además, la acción de la nitrorreductasa tipo II, sobre todo en condiciones anaerobias, también contribuye al formar especies radicalarias que aumentan el estrés oxidativo del parásito (15).

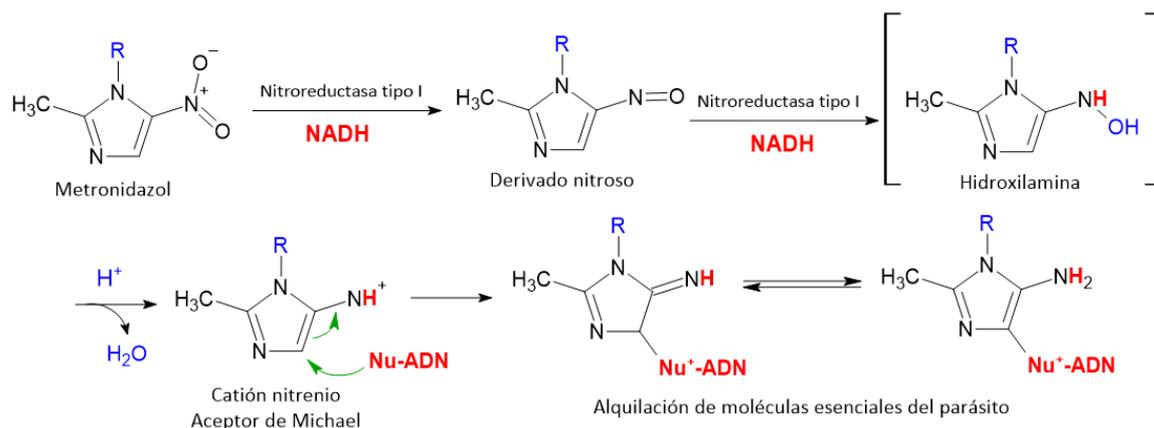


Figura 11. Mecanismo de acción del metronidazol en el parásito.

### Toxicidad y reacciones adversas:

Actualmente, este fármaco ha sido desplazado en ciertas situaciones por la aparición de cepas resistentes a metronidazol, así como por las reacciones adversas importantes que ha podido provocar su administración.

Está contraindicado en embarazadas, lactantes o personas que toman alcohol, ya que su administración conjunta produce el síndrome del acetaldehído (12).

El metronidazol es cancerígeno en ratas, pero la relevancia de este efecto en humanos es desconocida. Se recomienda administrar metronidazol solo cuando sea clínicamente necesario y solo para sus indicaciones aprobadas (14).

### 5.2.2 Tinidazol

El tinidazol (Figura 12) es otro de los fármacos del grupo de los 5-nitroimidazoles que se usan en el tratamiento de tricomoniasis, amebiasis y giardiasis, que son todas enfermedades causadas por parásitos anaerobios (7).

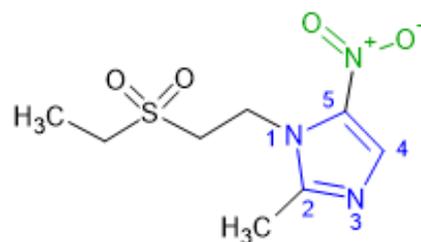


Figura 12. Estructura química del tinidazol

Se recomienda el tratamiento con tinidazol cuando no se tolere el metronidazol o no sea efectivo. La cadena lateral de etilsulfonietilo del tinidazol hace que este tenga una vida media más larga (12–14 h) y una mejor distribución de tejido que el metronidazol.

Es especialmente útil en el caso de *Trichomonas vaginalis* resistente a metronidazol, ya que se obtiene una concentración del fármaco en las secreciones vaginales comparable a los niveles que se alcanzan en plasma, por lo que la acción es más localizada (7).

El fármaco tiene una eficacia del 95-100%, se tolera mejor que el metronidazol y la duración del tratamiento es de 3-5 días (12).

### Farmacocinética:

Los principales datos farmacocinéticos del tinidazol, tras la administración de una dosis estándar vía oral, divididos según las fases de absorción, distribución, metabolismo y eliminación se han descrito en la siguiente tabla (Tabla 4).

<b>Absorción</b>	T <sub>máx</sub>	2 h
<b>Distribución</b>	Volumen de distribución	50 L
	Unión a proteínas	12%
<b>Metabolismo</b>	En el huésped	Hepático
	En el parásito	Nitrorreductasas y P450
<b>Eliminación</b>	Vía principal	Orina y heces
	Vida media de eliminación	12-14 h
	Dosis inalterada en orina	20-25 %
	Metabolitos en orina	2-hidroximetil tinidazol

**Tabla 4.** Características farmacocinéticas del tinidazol (8) (16)

### Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción del tinidazol es igual al anteriormente descrito para el metronidazol.

### Efectos tóxicos:

El 11% de los pacientes en tratamiento con tinidazol dice experimentar reacciones adversas de tipo digestivo o nervioso (14).

En comparación con el metronidazol, el tinidazol solo se asoció significativamente con una mayor incidencia de náuseas. Además, es el único fármaco de nitroimidazol con una tasa de curación más alta que el metronidazol (16).

### 5.2.3 Secnidazol

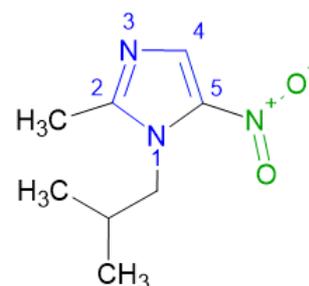
El secnidazol (Figura 13) es un fármaco perteneciente al grupo de los 5-nitroimidazoles, junto al metronidazol y el tinidazol, aunque muestra una absorción oral mejorada y una vida media de eliminación más prolongada respecto a ellos.

El secnidazol es selectivo frente a muchos parásitos anaerobios como es el caso de *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia duodenalis*.

Después del tratamiento con una dosis única de secnidazol se logran tasas de curación parasitológica de un 80-100% (17).

### Farmacocinética:

Los principales datos farmacocinéticos del secnidazol, tras la administración de una dosis estándar vía oral, divididos según las fases de absorción, distribución, metabolismo y eliminación se han descrito en la siguiente tabla (Tabla 5).



**Figura 13.** Estructura química del secnidazol.

<b>Absorción</b>	Biodisponibilidad	99%
	T <sub>máx</sub>	4 h
<b>Distribución</b>	Volumen de distribución	45 L
	Unión a proteínas	5-15%
<b>Metabolismo</b>	En el huésped	Hepático (CYP450)
<b>Eliminación</b>	Vía principal	Orina
	Vida media de eliminación	17-29 h
	Aclaramiento total	25 ml/min
	Dosis inalterada en orina	15%

Tabla 5. Características farmacocinéticas de la nitazoxanida (16)

#### Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción del secnidazol es igual al anteriormente descrito para el metronidazol.

#### Efectos tóxicos:

El secnidazol generalmente se tolera bien, sin diferir notablemente de otros 5-nitroimidazoles.

El secnidazol es tan efectivo como el metronidazol y el tinidazol en la erradicación de *G. lamblia*, *T. vaginalis* y *E. histolytica*. Raramente se desarrolla resistencia protozoaria a este fármaco (17).

#### 5.2.4 Nitazoxanida

La nitazoxanida (Figura 14) es un fármaco derivado de 5-nitrotiazol activo frente a un amplio espectro de infecciones parasitarias (6).

Este fármaco, aun siendo bastante similar al metronidazol, no acarrea los problemas de resistencias que tiene este (18).

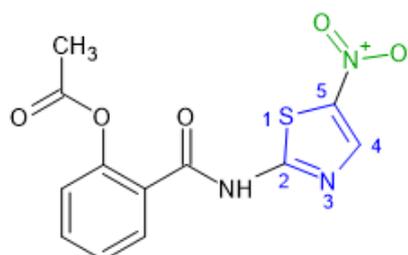


Figura 14. Estructura química de la nitazoxanida

En el caso de amebiasis intestinal o portadores asintomáticos se deben usar fármacos con acción intraluminal, para evitar que queden quistes tras el tratamiento. Se han observado muy buenos resultados con el uso de la nitazoxanida, fármaco que también parece que responde bien ante un cuadro de amebiasis extraintestinal, siendo bien tolerado y produciendo menos efectos secundarios que el metronidazol (12).

Aproximadamente el 70–90% de los pacientes tratados con nitazoxanida habían resuelto la diarrea y los síntomas asociados 7 días después del inicio de la terapia, cuya duración es de 3 días (6).

### Farmacocinética:

Los principales datos farmacocinéticos de la nitazoxanida, tras la administración de una dosis estándar vía oral, divididos según las fases de absorción, distribución, metabolismo y eliminación se han descrito en la siguiente tabla (Tabla 6).

<b>Absorción</b>	T <sub>máx</sub>	3 h
<b>Distribución</b>	Unión a proteínas	99%
<b>Metabolismo</b>	En el huésped	Hepático
<b>Eliminación</b>	Vía principal	Orina (33%), bilis y heces (66%)
	Vida media de eliminación	7,3 h
	Dosis inalterada en orina	0%
	Metabolitos en orina	Tizoxanida (desacetil-nitazoxanida) Tizoxanida conjugada con glucurónido

*Tabla 6. Características farmacocinéticas de la nitazoxanida (6) (14) (19).*

### Mecanismo de acción:

No se conoce el mecanismo de acción exacto de la nitazoxanida. Los estudios muestran que el grupo nitro debe reducirse en el parásito, observándose en este fármaco un potencial redox al menos 3,3 veces menor que el observado para el metronidazol (18).

La nitazoxanida interfiere con la reacción de transferencia de electrones dependiente de la piruvato ferredoxina oxidorreductasa (PFOR), una reacción esencial para el metabolismo energético anaeróbico de varios parásitos (14).

En los protozoos anaerobios, los electrones derivados de la descarboxilación oxidativa del piruvato (catalizado por PFOR) se transfieren a la ferredoxina que, posteriormente, dona electrones a NAD<sup>+</sup>, regenerando los depósitos intracelulares de NADH y de ferredoxina oxidada. En el proceso de reducción de la ferredoxina se genera acetil-CoA a partir de piruvato y CoA reducido (CoASH) (Figura 15).

Alternativamente, la ferredoxina tiene un potencial redox suficientemente bajo para reducir el metronidazol (MTZ) activándolo en su forma de nitro radical tóxico (20).

A diferencia del metronidazol y sus derivados, la nitazoxanida parece interactuar directamente con la PFOR. Las diferencias en los mecanismos de acción y de resistencia pueden explicar la eficacia terapéutica de la nitazoxanida frente a los organismos que muestran resistencia a los 5-nitroimidazoles, especialmente el metronidazol (21).

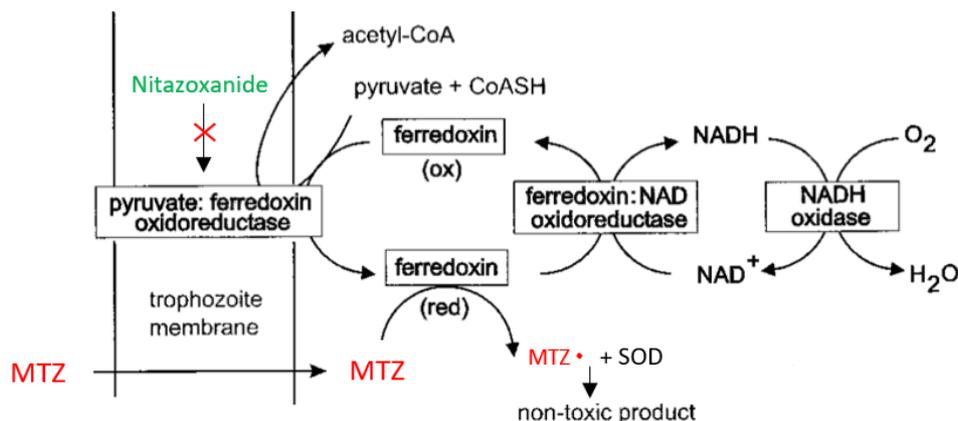


Figura 15. Metabolismo fundamental de los protozoos anaerobios (20)

### Toxicidad y reacciones adversas:

En general, se tolera bien y los efectos adversos han sido leves y transitorios, principalmente relacionados con el tracto gastrointestinal. No se ha detectado que la nitazoxanida cause más efectos secundarios que otros fármacos utilizados para las mismas patologías (6).

En menos de un 1% de los casos de administración de nitazoxanida aparecen reacciones adversas sistémicas o relacionadas con el sistema nervioso central (14).

### **5.3 Perspectivas futuras**

Muchos fármacos nitroheterocíclicos han sido aprobados para el tratamiento de enfermedades infecciosas, pero el interés en esta clase ha disminuido considerablemente debido a las preocupaciones sobre la posible toxicidad del grupo nitro.

Estas preocupaciones han llevado a que se desarrolle un "nitroescepticismo" en torno a estos compuestos, ya que gran parte de la comunidad científica considera a este grupo un toxicóforo, incluso en agentes cuya toxicología nunca ha sido evaluada.

Sin embargo, esto no ha impedido que continuara la investigación en torno a los compuestos nitroaromáticos ya que, a medida que aumenta el predominio de cepas resistentes a determinados fármacos, ha habido que valorar otras posibles alternativas. (22)

El enfoque a corto plazo para la investigación de nuevos tratamientos se basa en reutilizar fármacos ya autorizados para otras patologías o que habían sido descartados, estrategias que permiten ahorrar tiempo, ya que los datos de seguridad y farmacocinética en humanos a menudo ya se conocen.

Las estrategias a largo plazo se centran en el descubrimiento de nuevas clases químicas, ya sea desde cero, mejorando la estructura de las ya existentes o creando moléculas híbridas de distintos fármacos (23).

Conociendo el mecanismo molecular por el cual estos principios activos eliminan de forma selectiva a los parásitos, ha sido posible enfocar mejor la investigación a cerca de la actividad de otros nitroheterociclos. Por ejemplo, como los mamíferos carecen de actividad nitrorreductasa tipo I, deberían ser menos susceptibles a los agentes que actúan por este mecanismo citotóxico.

Es alentador saber que al estudiar varios compuestos dirigidos específicamente a metabolizarse por la nitrorreductasa tipo I, un número significativo de ellos han demostrado resultados prometedores que justifican una investigación más exhaustiva (22).

Además, gracias a los estudios de secuenciación del genoma de los parásitos se han podido conocer nuevas dianas sobre las que podrían actuar los fármacos en investigación, especialmente enzimas involucradas en la supervivencia del microorganismo (23).

## 6. CONCLUSIONES

Las enfermedades parasitarias causan miles de muertes cada año, y todavía no existe un tratamiento ideal para muchas de ellas, ya sea por problemas de toxicidad, problemas de resistencia, tiempos de tratamiento prolongados o costes elevados. Por tanto, existe una importante necesidad de buscar nuevas formas de tratamiento.

Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Chagas solo existen dos fármacos disponibles, el nifurtimox y el benznidazol, y tanto la larga duración del tratamiento como la aparición de múltiples reacciones adversas derivadas del mismo hacen que sea necesario buscar soluciones alternativas. Por ello, es también importante fomentar el uso racional de los medicamentos, ya que así podremos evitar que aparezcan resistencias a este tipo de tratamientos para los que, de momento, no tenemos otra solución terapéutica.

Además, muchos de los mecanismos de acción de los fármacos utilizados en las terapias actuales no se entienden completamente, aspecto que es necesario solucionar para poder mejorar las terapias existentes y especificar mejor su uso, ya que generalmente se indican para patologías muy variadas.

En el caso de los nitroderivados, se han definido en muchas ocasiones como compuestos que producen toxicidad, cuando la realidad es que no todos los fármacos con grupo nitro producen estos efectos negativos. Por ello, es necesario que se sigan investigando los fármacos comercializados, así como los que habían sido rechazados porque pueden descubrirse nuevas aplicaciones diferentes a las esperadas.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Nepali K, Lee HY, Liou JP. Nitro-Group-Containing Drugs. J Med Chem. 2019;62(6):2851-93.
2. Durchschein K, Hall M, Faber K. Unusual reactions mediated by FMN-dependent ene- and nitro-reductases. Green Chemistry. 2013;15(7):1764-72.
3. Voak AA, Gopalakrishnapillai V, Seifert K, Balczo E, Hu L, Hall BS, et al. An essential type I nitroreductase from Leishmania major can be used to activate leishmanicidal prodrugs. J Biol Chem. 2013;288(40):28466-76.
4. Purohit V, Basu AK. Mutagenicity of nitroaromatic compounds. Chem Res Toxicol. 2000;13(8):673-92.
5. Patterson S, Wyllie S. Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. Trends Parasitol. 2014;30(6):289-98.

6. Raether W, Hänel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res.* 2003;90 Supp 1:S19-39.
7. Ang CW, Jarrad AM, Cooper MA, Blaskovich MAT. Nitroimidazoles: Molecular Fireworks That Combat a Broad Spectrum of Infectious Diseases. *J Med Chem.* 2017;60(18):7636-57.
8. Wardman P. Electron transfer and oxidative stress as key factors in the design of drugs selectively active in hypoxia. *Curr Med Chem.* 2001;8(7):739-61.
9. Silverman RB, Holladay MW. *The organic chemistry of drug design and drug action.* Third edition. ed. San Diego, CA: Elsevier/Academic Press; 2014.
10. Boechat N, Carvalho AS, Salomão K, Castro SL, Araujo-Lima CF, Mello FV, et al. Studies of genotoxicity and mutagenicity of nitroimidazoles: demystifying this critical relationship with the nitro group. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):492-9.
11. Gross P. Biologic activity of hydroxylamine: a review. *Crit Rev Toxicol.* 1985;14(1):87-99.
12. Becerril Flores MA. *Parasitología médica.* 4a edición. ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2014.
13. Wilkinson SR, Taylor MC, Horn D, Kelly JM, Cheeseman I. A mechanism for cross-resistance to nifurtimox and benznidazole in trypanosomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(13):5022-7.
14. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D1074-D82.
15. Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):265-79.
16. Ordóñez-Mena JM, McCarthy ND, Fanshawe TR. Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):596-606.
17. Gillis JC, Wiseman LR. Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. *Drugs.* 1996;51(4):621-38.
18. Mégraud F, Occhialini A, Rossignol JF. Nitazoxanide, a potential drug for eradication of *Helicobacter pylori* with no cross-resistance to metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(11):2836-40.
19. Broekhuysen J, Stockis A, Lins RL, De Graeve J, Rossignol JF. Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(8):387-94.
20. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(1):150-64.
21. Gilles HM, Hoffman PS. Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol.* 2002;18(3):95-7.
22. Wilkinson SR, Bot C, Kelly JM, Hall BS. Trypanocidal activity of nitroaromatic prodrugs: current treatments and future perspectives. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(16):2072-84.
23. Sánchez-Sancho F, Campillo NE, Páez JA. Chagas disease: progress and new perspectives. *Curr Med Chem.* 2010;17(5):423-52.