

# **FARMACOLOGÍA II**

## **NITROIMIDAZOLES Y** **NITROFURANOS**

**E. A. Vives, M. V. Ventriglia, D. Medvedovsky y  
R. Rothlin**

**2004**

## NITROIMIDAZOLES Y NITROFURANOS

Los Nitroimidazoles y los Nitrofuranos son dos grupos de quimioterápicos de origen sintético que tienen efecto antibacteriano y/o antiparasitario por degradación del ADN. Ambos grupos tienen cierta similitud estructural y en ambos la reducción del grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) parece ser necesaria para que se produzca el efecto bactericida o parasiticida. Las drogas de ambos grupos pueden clasificarse tomando en cuenta simultáneamente su estructura química y el grupo terapéutico al que pertenecen:

NITROIMIDAZOLES			NITROFURANOS	
ANTIBACTERIANOS, AMEBICIDAS, GIARDICIDAS Y TRICOMONICIDAS.	METRONIDAZOL		ANTIBACTERIANOS	NITROFURANTOINA NITROFUZAZONA FUZOLIDONA
	OTROS	ORNIDAZOL		
		TINIDAZOL		
ANTICHAGÁSICOS	BENZNIDAZOL		ANTICHAGÁSICOS	NIFURTIMOX

## NITROIMIDAZOLES

### **Metronidazol**

Existen 2 grupos de Nitroimidazoles: los 5-nitro y los 2-nitroimidazoles. Solamente los 5-nitro derivados son útiles como antibacterianos y antiparasitarios, mientras que ambos grupos potencian el efecto de las radiaciones sobre tumores de centro necrótico. (anóxicos).

El Metronidazol es la droga patrón de los 5-nitroimidazoles y con la que se tiene la mayor experiencia clínica, por lo que su farmacología será descrita en primer término.

### **Farmacodinamia**

#### Mecanismo de acción

##### *Formación de metabolitos activos:*

El Metronidazol y sus metabolitos hidroxilados no inducen la degradación del ADN si no son activados en la célula blanco. De acuerdo con varias evidencias experimentales, los metabolitos activos serían productos de reducción del grupo nitro del Metronidazol.

Esta droga podría actuar como aceptor de electrones, esta captación de los electrones por la droga provocaría su reducción, inhibiendo tanto la liberación de H<sub>2</sub> como la producción de ATP. La reducción de cada molécula Metronidazol requiere 3 electrones, la estructura del metabolito activo no se conoce, pero por las características de su reactividad se supone que es un radical libre u otra molécula fuertemente electrofílica.

El potencial redox del Metronidazol es de -420 mV y el potencial más bajo obtenible en sistemas aeróbicos es de -350 mV, motivo por el cual este fármaco es activo solamente en anaerobiosis. La mayor parte de los estudios sobre su mecanismo de acción se han efectuado en bacterias y se conoce menos como se reduce en parásitos y en células tumorales en anaerobiosis, pero existen evidencias de que el Metronidazol puede reducirse en anaerobiosis sin intervención de enzimas.

### *Efectos sobre el ADN:*

El Metronidazol tiene efecto bactericida, lo que parece no ser debido a la interrupción en la producción de energía, pues al finalizar la reducción del fármaco la liberación de H<sub>2</sub> se reestablece y las bacterias no pierden vitalidad. Los derivados reducidos actúan sobre las moléculas de ADN produciendo hipercromaticidad, disminución de la viscosidad y del peso molecular, incremento del número de hebras simples de la molécula de ADN y, además, inhiben a la ADNasa 1 (enzima que cataliza la reparación del ADN fragmentado). El conjunto de estas evidencias señala una extensa ruptura no reparable del ADN y este parece ser el mecanismo del efecto bactericida.

### Efectos sobre células tumorales anóxicas

En tumores con centro necrótico (anoxia) tanto los 5-nitro como los 2-nitroimidazoles, a pesar de carecer de efecto antitumoral si se administran solos, potencian los efectos del tratamiento radiante. Este efecto no se observa en tumores que reciben un aporte adecuado de O<sub>2</sub>.

### **Espectro**

El espectro del Metronidazol abarca solamente las bacterias anaerobias, tanto gram (-), como gram (+), incluyendo multirresistentes como el *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*.

El espectro antiparasitario incluye Amebas, Tricomonas y Giardias.

### **Farmacocinética**

Se administra vía oral, endovenosa y por óvulos vaginales. La fracción biodisponible es del 99%, su unión a proteínas plasmáticas es baja (10%) y se elimina por biotransformación hepática con una vida media de 8 – 9 hs. la cantidad de Metronidazol sin metabolizar que se rescata en orina es menor al 10%, pero la droga se elimina por hemodiálisis. No es necesario modificar las dosis en insuficiencia renal con clearance de Creatinina > 10 ml/min, pero cuando es menor conviene disminuir la dosis debido a la acumulación de metabolitos hidroxilados (si el paciente no se hemodializa). Se encuentran concentraciones significativas en líquidos y tejidos corporales que incluyen secreciones vaginales, líquido seminal, saliva, leche materna y LCR.

### **Reacciones adversas**

Se han observado neutropenia reversible, neuropatías periféricas, trastornos digestivos (náuseas y vómitos), alergia (fiebre, rash, prurito). Los vómitos son relativamente frecuentes cuando se utiliza la vía endovenosa.

### Toxicidad sobre SNC

La toxicidad sobre el SNC está limitada, casi siempre, a mareos y vértigo; pero, en raras ocasiones, pueden producirse síntomas severos que obligan a la suspensión inmediata del tratamiento: encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia.

### Efectos mutagénicos y carcinogénicos

El mecanismo de acción del Metronidazol explica que sea mutagénico en bacterias y que den positivas las pruebas de mutagénesis utilizadas para detectar sustancias carcinogénicas. Además, se ha observado un efecto cancerígeno en dosis altas y prolongadas en animales de experimentación. Ya se mencionó su actividad sobre células tumorales humanas en anaerobiosis. Todos estos hechos apuntan hacia una potencialidad carcinogénica en humanos. Sin embargo, a pesar de estar en uso por más de 30 años, no ha sido posible detectar este efecto en humanos, aunque es difícil descartarlo.

### Embriotoxicidad

En animales de experimentación se observó teratogenicidad con dosis altas de Metronidazol. No hay reportes de daño fetal en humanos y las regulaciones oficiales de diversos países son contradictorias: unas consideran al Metronidazol un fármaco de riesgo relativamente alto, otras lo ubican entre las categorías de menor riesgo (es factor B según la FDA), aunque no entre las drogas de mínimo riesgo. Ante la información contradictoria, es recomendable no administrarlo a embarazadas.

### Interacciones

- Alcohol: el Metronidazol puede producir efecto disulfirámico. Su aparición puede llevar al paciente al abandono del tratamiento.
- Anticoagulantes orales: el Metronidazol es inhibidor enzimático, pero este efecto parece tener significación clínica solamente con ACO.
- Cimetidina: se ha reportado una disminución de hasta un 25% del clearance hepático de Metronidazol en individuos tratados con Cimetidina.
- Fenobarbital: la vida media del Metronidazol se acorta en pacientes tratados con Fenobarbital. Pero como dos de los metabolitos son activos, la significación clínica de esta interacción es dudosa.

### Contraindicaciones y precauciones

- Hipersensibilidad.
- 1<sup>er</sup> trimestre del embarazo.

Precaución en alteraciones del SNC, discrasias sanguíneas e insuficiencia hepática.

### Indicaciones

- Infecciones bacterianas por anaerobios: 500 mg. VO cada 6 a 8 hs. o 15 mg/kg como dosis de carga y luego 7,5 mg/kg cada 6 hs. EV.
- Diarrea por Clostridium difficile: 500 mg. cada 8 hs. VO por 7 a 14 días.
- Tricomoniasis: 2gr VO en monodosis. Tratar también a la pareja.
- Amebiasis hepática: 500 a 750 mg. cada 8 hs. VO por 5 a 10 días.
- Amebiasis intestinal: 750 mg. cada 8 hs. VO por 5 a 10 días.
- Giardiasis: 250 mg. cada 8 hs. VO por 5 a 7 días.

### **Ornidazol y Tinidazol**

Además del Metronidazol, existen otros 5-nitroimidazoles que se utilizan en terapéutica como antibacterianos o antiparasitarios. De ellos, en Argentina se dispone del Ornidazol y del Tinidazol. Se ha descrito que, con ambas drogas, se obtienen mayores niveles tisulares que con Metronidazol, lo que carece de importancia clínica pues los niveles que alcanza la droga patrón son suficientes para la terapéutica. Salvo la menor incidencia de vómitos con Ornidazol cuando se utiliza la vía endovenosa, no existe ventaja real alguna de los nuevos fármacos sobre el Metronidazol.

Las propiedades farmacocinéticas del Ornidazol y del Tinidazol son similares a las del Metronidazol, salvo una vida media algo más prolongada (10 a 12 hs.).

Las dosis diarias antiparasitarias del Ornidazol y del Tinidazol son similares a las del Metronidazol, pero el Ornidazol se administra en 1 o 2 tomas diarias y del Tinidazol en 1 sola.

La dosis de Ornidazol para el tratamiento de una infección bacteriana por anaerobios es de una dosis de carga de 15 mg/kg seguida de la mitad de la dosis cada 12 hs.

## **Benznidazol**

El Benznidazol es una droga antichagásica de eficacia y mecanismo de acción similar al Nifurtimox (ver más adelante). Químicamente es un 2-nitroimidazol, por lo que carece del efecto antibacteriano y antiparasitario propio de los 5-nitroimidazoles, pero potencia a las radiaciones en tumores con centro necrótico y tiene las mismas propiedades mutagénicas del Metronidazol.

Todas las reacciones adversas del Metronidazol han sido descritas para el Benznidazol y varias de ellas (neutropenia, polineuropatía periférica) pueden ser más frecuentes con el antichagásico. Existe bastante menos experiencia con esta droga que con Nifurtimox.

Esta contraindicada en embarazadas (es teratogénica en ratas).

Se administra por vía oral y su dosis es de 5 a 7 mg/kg/día.

## **NITROFURANOS ANTIBACTERIANOS**

Los Nitrofuranos tienen cierta similitud estructural con los Nitroimidazoles y se les ha atribuido un mecanismo de acción similar, pero poseen un potencial redox menos negativo, por lo que su grupo nitro puede ser reducido en condiciones aerobias. Además, los Nitrofuranos pueden producir inhibición de la síntesis de ADN o la inhibición de enzimas vinculadas al metabolismo energético en las bacterias. Como algunas drogas del grupo son bactericidas y otras bacteriostáticas, es posible que no todos los Nitrofuranos actúen de idéntica manera. Los tres fármacos más importantes de este grupo son la **Nitrofurantoina**, la **Nitrofurazona** y la **Furazolidona**.

### **Nitrofurantoina**

Es un Nitrofurano bacteriostático cuyo espectro se limita a *E. coli*, Enterococos y escasas cepas de *Enterobacter sp.* o *Klebsiella sp.*

Tiene elevada biodisponibilidad oral, pero solamente alcanza niveles terapéuticos en orina (por este motivo, se la denomina “antiséptico urinario”), su vida media plasmática es de 1 hr. y el 40% de la droga se excreta sin metabolizar por orina y

le da a esta un color pardo. La orina no debe alcalinizarse porque disminuye la actividad de la droga. Existe una forma macrocristalina que se absorbe y se excreta con mayor lentitud y es mejor tolerada.

Su uso esta limitado por la relativamente alta incidencia y la gravedad de sus reacciones adversas: anorexia, nauseas, vómitos, neumonitis (aguda e intersticial crónica), edema pulmonar, polineuropatías, depresión de medula ósea, crisis de hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria (fabismo), hepatotoxicidad (ictericia colestática o daño hepatocelular), pancreatitis, hipersensibilidad (urticaria, rash, edema angioneurótico).

Esta contraindicada en casos de hipersensibilidad, Cl. de Creatinina < 50 ml/min, de la semana 38 a 42 de embarazo y en neonatos.

La dosis es de 50 a 100 mg. vía oral cada 6 hs. no se deben superar los 14 días de tratamiento.

Esta aprobada solamente para el tratamiento de infecciones urinarias causadas por gérmenes con sensibilidad probada a ella; se la ha utilizado para evitar infecciones recurrentes y la Bacteriuria después de la prostatectomía.

## **Nitrofurazona**

Es un Nitrofurano bactericida de uso tópico, que inhibe varias enzimas relacionadas con el metabolismo energético de las bacterias.

Su espectro incluye Estafilococo aureus, Estreptococos, E. coli, Clostridium perfringens, Aerobacter aerogenes y Proteus.

Administrada a ratones por vía sistémica, la Nitrofurantoina ha inducido el desarrollo de tumores mamarios.

Su vehículo esta formado por polietilenglicoles que pueden absorberse y se excretan por riñón; si el paciente tiene algún grado de insuficiencia renal, pueden acumularse y causar daño renal adicional.

Como se utiliza solamente en aplicación tópica, se la considera un antiséptico, aunque su mecanismo de acción (especifico) sea propio de los quimioterápicos. Por dicha vía puede presentar como reacción adversa dermatitis pustulosa de contacto.

## **Furazolidona**

La Furazolidona es un Nitrofurano bactericida y giardicida, cuyo espectro abarca, fundamentalmente, bacterias intestinales (E. coli, Estafilococos, Salmonella, Shigella, Proteus, Aerobacter aerogenes, Vibrio cholerae).

Este fármaco se absorbe e inhibe a las monoaminoxidasas, por lo que deben suprimirse los alimentos ricos en Tiramina o dopa y debe evitarse la Furazolidona en pacientes que reciben fármacos que son potenciados por IMAOs. Las interacciones por la inhibición de la MAO pueden observarse a los 4 a 5 días de tratamiento con dosis usuales.

Los efectos adversos mas comunes son cefaleas, nauseas y vómitos. Puede producirse efecto disulfirámico, crisis hemolíticas en pacientes fábricos, hipertensión severa (por IMAO), hipoglucemia, urticaria, fiebre, artralgias.

Esta contraindicada en hipersensibilidad, uso de otros IMAO y alcoholismo.

La dosis es de 100 mg. vía oral cada 6 hs. por 5 a 10 días.

## **NITROFURANOS ANTICHAGÁSICOS**

## **Nifurtimox**

Fue la primera droga antichagásica introducida en terapéutica y es la mas utilizada de las dos existentes.

### **Mecanismo de acción y efecto antiparasitario**

Es un Nitrofurano y tiene acción tripanocida contra las formas tripomastigote y amastigote del *Tripanosoma cruzi*. Esta acción se relaciona con su capacidad para sufrir una reducción parcial y formar radicales de alta reactividad que originan derivados tóxicos del oxígeno como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Estos reaccionan con macromoléculas celulares dando lugar a:

- Peroxidación de lípidos y alteraciones de las membranas.
- Inactivación de enzimas.
- Degradación del ADN y mutagénesis.

El *Tripanosoma cruzi* tiene, aparentemente, niveles bajos de glutatión reducido y carece de catalasa y de glutatión peroxidasa, lo que hace al parásito muy vulnerable al peróxido de hidrógeno y a los radicales libres.

### **Farmacocinética**

Se administra por vía oral, con una buena absorción y se elimina por biotransformación hepática. Sus niveles séricos son bajos (llegando a su pico en 3,5 hs.), por lo que puede suponerse un volumen de distribución amplio.

### **Efectos adversos**

Son frecuentes y van desde hipersensibilidad (dermatitis, fiebre, ictericia, infiltrados pulmonares y anafilaxia), mialgias y debilidad. Las neuropatías periféricas y las alteraciones gastrointestinales (nauseas, vómitos y anorexia) son particularmente frecuentes después de un tratamiento prolongado, la anorexia puede ser tan severa como para ocasionar pérdida de peso y obligar a la suspensión del tratamiento. Son menos frecuentes las cefaleas, alteraciones psíquicas y excitación del SNC, leucopenia y disminución del número de espermatozoides.

### **Indicaciones dosis y preparados**

Es eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda, en la enfermedad crónica los resultados son contradictorios y no está claro si esto se debe a diferencias entre las cepas o a problemas metodológicos. En el estadio agudo desaparece la parasitemia, mejoran los síntomas y se curan más del 80% de los pacientes, las reinfecciones son frecuentes en las zonas endémicas.

La dosis para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en el adulto es de 8 a 10 mg/kg/día, dividida en 4 tomas por 120 días; en niños de 1 a 10 años es de 15 a 20 mg/kg/día, dividida en 4 tomas por 90 días y en adolescentes de 11 a 16 años es de 12,5 a 15 mg/kg/día con el mismo protocolo.