

LEISHMANIASIS: NUEVOS TRATAMIENTOS, MECANISMOS DE ACCIÓN Y SUS IMPLICACIONES.

REVISIÓN DE TEMA



Adriana Maldonado Rozo¹. Omar Geovanny Pérez¹ 

1. Facultad de Salud. Grupo de Investigación GIEPATI. Universidad de Pamplona, Colombia.

Resumen

Los tratamientos para el control de la Leishmaniasis se fundamentan casi exclusivamente en antimoniales pentavalentes, compuestos de alta toxicidad para el organismo. Este tipo de medicación tiene una buena efectividad en pacientes inmunocompetentes, pero en personas inmunosuprimidas de zonas endémicas la eficacia se ha visto disminuida y se han presentado cada vez más casos de resistencia al tratamiento, razón que ha obligado a la industria farmacéutica a desarrollar nuevos medicamentos que conserven la efectividad, disminuyan la toxicidad y en lo posible ejerzan un papel estimulante en el desarrollo de la respuesta inmune del individuo hacia el parásito para que puedan ser utilizados con éxito en pacientes con alteraciones del sistema inmune. La presente revisión tiene como objeto desarrollar una breve descripción de estos nuevos tratamientos, sus mecanismos de acción y las implicaciones que tienen en las personas que son tratados con ellos.

Palabras Claves: Leishmaniasis, quimioterapia, antimonio pentavalente, ciclodextrinas.

Abstract

The treatments for the control of leishmaniasis is based almost exclusively on pentavalent antimonial compounds, high toxicity to the organism. This type of medication has a good efficacy in immunocompetent patients, but in immunosuppressed people from endemic areas effectiveness has been diminished and there have been increasing cases of resistance to treatment, because it has forced the pharmaceutical industry to develop new drugs they retain their effectiveness, reduce toxicity and possibly exert a stimulatory role in the development of the individual's immune response to the parasite in order to be successfully used in patients with impaired immune system. The present review aims to develop a brief description of these new treatments, their mechanisms of action and the implications for people who are treated with them.

Keywords: Leishmaniasis, chemotherapy, pentavalent antimony, cyclodextrins.

Correspondencia. Omar Geovanny Pérez Ortiz. E-mail: geoperez@unipamplona.edu.co

INTRODUCCION

Con el auge de la industria farmacéutica, en las últimas dos décadas se han registrados cambios en los esquemas de tratamiento que en el pasado estaban reducidos al uso exclusivo de derivados del antimonio pentavalente. Preparados comerciales están hoy a disposición para contrarrestar los inconvenientes que con el tiempo ha venido presentando la quimioterapia convencional, presentando como primera opción para el tratamiento de la leishmaniasis los derivados de los antimoniales pentavalentes (Maldonado et al; 2007).

Estos antimoniales pentavalentes son la primera línea para el tratamiento de la leishmaniasis en el mundo, siendo los más utilizados Solustibosan (gluconato de sodio antimonial), Pentostam (estibogluconato de sodio) y en los últimos años el Glucantime (antimoniato de meglumine) (Guerin, *et al.*, 2002) en dosis recomendadas de 20 mg/kg/día durante 28 días, que ha demostrado ser efectivo en más de un 90% de los casos, no obstante, es bastante tóxico y la terapia es de aplicación parenteral, lo que causa un gran número de molestias en el paciente que con el tiempo presenta manifestaciones colaterales tales como artralgias, náuseas, rigidez abdominal y pancreatitis, esta última especialmente en pacientes HIV (Pintado, *et al.*, 2001).

En las zonas endémicas se han reportado muchos casos de resistencia al tratamiento, lo que ha hecho que se aumente las dosis del medicamento provocando cardiotoxicidad (inversión del segmento ST, prolongación de QT y en algunos casos una arritmia fatal) (Sundar, *et al.*, 1998). El mecanismo de acción en las células no queda plenamente establecido, pero se conoce que está directamente relacionado con el hecho de que el compuesto puede estimular en el macrófago la producción de citoquinas como la IL12 e IFN γ , necesarias para estimular la respuesta de células Th1, además realza la producción de productos tóxicos en el macrófago derivados del óxido nítrico, potenciando así el efecto leishmanicida (Murray *et al.*, 1989; Murray *et al.*, 2000; Murray, 2001).

Otros estudios han demostrado que el Sb(V) también puede penetrar la membrana de los macrófagos y de los parásitos en donde interfieren en la función de las topoisomerasas, alterando de esta manera la estabilidad del ADN del parásito (Lucumi, *et al.*, 1998). Y adicionalmente, el Sb suministrado se puede mantener circulante por más de 24 horas, garantizando una dosis mínima efectiva entre cada nueva aplicación aunque este mismo hecho es quizá también el responsable de los efectos tóxicos que se presentan después de los primeros 15 días de tratamiento puesto que el Sb(III) se elimina del organismo de una manera más rápida que el Sb(V) (Vásquez, *et al.*, 2006).

Para tratar de reducir los efectos tóxicos de los medicamentos, se han utilizado la formación de complejos con moléculas que permitan la liberación controlada de los mismos, dentro de las más utilizadas se encuentran los liposomas, los polímeros biodegradables y las ciclodextrinas (Langer, 1990). En el caso de los antimoniales pentavalentes (AM), se han realizado estudios donde se forman complejos de asociación con ciclodextrinas CD.

Esta preparación (AM/CD), en forma de solución acuosa, fue administrada por vía oral y tópica con el fin de verificar su eficacia contra la leishmaniasis cutánea en un modelo animal. Según los autores, los resultados permiten concluir que la absorción cutánea del AM es aproximadamente 8 veces más elevada en el complejo AM/CD que en el AM solo. Además, al administrar el complejo AM/CD por vía oral, los niveles plasmáticos de AM se mantienen elevados (>3 veces de la concentración conseguida con la aplicación de AM por vía parenteral) por el doble del tiempo y lo mejor es que la actividad leishmanicida del complejo AM/CD administrado por vía oral, es equivalente al AM suministrado por vía parenteral. De esta manera la biodisponibilidad del principio activo mejora notablemente, así, la dosis efectiva de AM que se requiere es menor y por ende se reducen los efectos tóxicos que el antimonio causa en el organismo, además que también se reducen las incomodidades que tiene la aplicación por vía parenteral (Ochoa, 2003; Demicheli, *et al.*, 2004, Martins, *et al.*, 2006). Sin embargo, cuando los antimoniales demuestran no ser eficientes en el control de esta parasitosis, es necesario recurrir a medicamentos de segunda línea que aunque tienen una buena efectividad para controlar la enfermedad, son altamente tóxicos, generando efectos colaterales adicionales a los anteriormente mencionados para los antimoniales.

Uno de estos preparados que se emplea como segunda opción quimioterapéutica es la Pentamidina (isotionato o metasulfonato), este es un medicamento de reconocida toxicidad, además que tiene el potencial de generar resistencia en pacientes de zonas endémicas, especialmente para leishmaniasis visceral (Guerin, *et al.*, 2002; Sundar, 2001); por estas razones, progresivamente se ha ido reemplazando por Anfotericina B. Este último, es el agente leishmanicida más efectivo que se ha reconocido (Berman 1997; Berman 2001; Thakur *et al.*, 1999) con porcentajes de curación por encima del 98% en pacientes resistentes y no resistentes a las terapias convencionales, la dosis empleada es de 1mg/kg/día durante 20 días o con un esquema interdiario de quince dosis durante 30 días (Murray, *et al.*, 2000). Este tipo de tratamiento presenta inconvenientes que están principalmente relacionados con los elevados costos, haciendo que el medicamento no sea fácilmente accesible, además, la prolongada duración del tratamiento y la toxicidad que tiene, genera diversas reacciones sistémicas como fiebre, escalofríos, pancitopenia,

tromboflebitis, hipocalemia e insuficiencia renal; estas complicaciones en la mayoría de los casos deben ser monitoreadas intra- hospitalariamente (Guerin, *et al.*, 2002).

A diferencia de los antimoniales, el efecto antiparasitario de la anfotericina B es independiente de la respuesta inmune del individuo, logrando efectividades superiores al 97% en pacientes con inmunodeficiencias (Murray *et al.*, 1993; Murray, 2001). Como el inconveniente más grande que tiene este compuesto es la toxicidad, una alternativa empleada para remediar esta situación, fue preparar formulaciones lipídicas, las cuales mostraron una reducción notable de los efectos

Este tipo de formulación lleva una carga más alta del compuesto activo, pero al mismo tiempo, se dispersa menos en el organismo, puesto que por su conformación lipídica, el complejo medicamento-liposoma es internalizado fácilmente por el macrófago, siendo un tratamiento prácticamente dirigido a la célula de interés (Davidson, *et al.*, 1996; Murray, 2001). Con esta formulación, comercialmente conocida como Ambisome se puede lograr hasta un 100% de curación y los efectos adversos se reducen notablemente. Hasta el momento, el inconveniente más grande que se ha encontrado es el elevado costo en la producción de los liposomas necesarios para la inclusión del medicamento (Tabla 2.) (Murray, 2001).

Agent (reference)	Regimen	Duration (days)	Initial cost (\$)			Treatment failures (%)	Final cost (\$ total) ^f
			Hospital	Drug ^e	Total		
Pentavalent Sb (175) ^d	20 mg/kg/day	28	359	11	370	10	423
Amphotericin B (123, 182)	1 mg/kg/day	20	325	60	385	1	391
	1 mg/kg qod ^e	30	400	48	448	8	518
	16 mg/kg/day	21	244	50	294	7	331
Aminosidine (82)	2 mg/kg qod	10	150	69	219	7	256
Amphotericin B fat emulsion (177)	2 mg/kg/day	5	95	582	677	10	764
Amphotericin B lipid complex (169)	1 mg/kg/day	5	65	564	629	9	707
Liposomal amphotericin B (177a)	5 mg/kg once	1	29	752	781	10	888
	7.5 mg/kg once	1	29	752	781	10	888

^a Based upon intention-to-treat analyses of cure and cost assumptions summarized elsewhere (123) or discussed in text.
^b Retail drug costs in India, except for amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B (U.S. average wholesale price [9]).
^c Includes retreatment of nonresponders with arbitrarily selected, 100% effective short-course regimen (amphotericin B lipid complex at 3 mg/kg/day for 5 days [169]; \$871 per treatment course).
^d In areas outside of Bihar State.
^e qod = alternate-day regimen.

Tabla 2. Costo estimado del tratamiento en pacientes de 25 Kg con LV utilizando quimioterapia convencional y terapias de corta duración que inducen porcentajes de curación superiores al 90% (Murray *Et al.*, 2001)

Para remediar los problemas de toxicidad, resistencias, dosis elevadas, larga duración en los tratamientos, molestas vías de administración como la parenteral y costos elevados de producción, la industria farmacéutica ha venido desarrollando y probando nuevas alternativas quimioterapéuticas, entre las que se encuentran medicamentos ya existentes para otras etiologías pero que presentan efectos leishmanicida o moléculas de síntesis reciente que tienen mejor eficacia ante la parasitosis. Uno de los medicamentos ya existente y que tiene actividad leishmanicida es el Aminosidine o Paromomicin. Este es un antibiótico aminoglucósido, que en los últimos años se está utilizando en casos complicados de leishmaniasis. Tiene un efecto sinérgico con los antimoniales, por tal razón se

utiliza en casos de resistencia al tratamiento convencional, así mismo, ayuda a reducir la duración del tratamiento a 21 días y a minimizar las dosis de antimonial a utilizar, evitando así los efectos colaterales provocados por la toxicidad del Antimonio (Sb). Por otra parte, el Paromomicin es efectivo, bien tolerado y por si solo también tiene efecto antiparasitario, el inconveniente que presenta es la vía de administración que sigue siendo parenteral (Thakur, *et al.*, 2000).

Uno de los medicamentos de aplicación oral que surgió como una nueva alternativa para el tratamiento de estas parasitosis es el Sitamaquine (WR6026), una 8-aminoquinolona, escasamente utilizada como sistema de tratamiento ya que se conoce poco de su toxicidad y efectividad; no se han establecido con certeza la dosis efectiva para el esquema de tratamiento y los resultados obtenidos en algunos países como la India y en Brasil son contradictorios (Guerin, *et al.*, 2002). De igual forma, los Azoles (Ketoconazol y Metronidazol) y el Alopurinol también son medicamentos de administración oral que han mostrado actividad leishmanicida en algunas especies, por lo que se han utilizado más como potenciadores de los antimoniales que como terapia única para la leishmaniasis (Murray *et al.*, 1993). Otras sustancias provenientes de las plantas como el Picroliv, extraído de *Picorhiza kurroa*, también han demostrado tener un efecto protector ante la infección por *Leishmania*, pero al igual que las anteriores, solo se utiliza por el efecto sinérgico que muestra al ser utilizada junto con los antimoniales pentavalentes (Mittal, *et al.*, 1998).

Otro tópico muy importante en el cual muchos investigadores han centrado sus esfuerzos, es el de entender la respuesta inmune del huésped ante la enfermedad y cómo esta se encuentra relacionada con la eficacia de la quimioterapia y cómo los componentes inmunológicos pueden ser usados para potenciar los efectos del medicamento y favorecer el proceso de curación (Murray, 2001). En este orden de ideas, se han implementado alternativas terapéuticas en el campo de la inmunquimioterapia, esta puede ir dirigida a estimular el macrófago directamente, por ejemplo con el uso de IFN o con el factor estimulante de colonias granulomonocíticas, incrementando así la producción de macrófagos que pueden ayudar a controlar la enfermedad (Murray, *et al.*, 1993). Una muy buena opción son los lipopéptidos, ellos ingresan al macrófago fácilmente por la vía fagocítica y en el interior de la célula intervienen en diferentes procesos con el fin último de estimular la producción de óxido nítrico o de H₂O₂ para terminar con éxito el proceso de destrucción del parásito (Kapoor, *et al.*, 2000). Para estimular una respuesta efectiva de linfocitos Th1 se ha utilizado el IFN, combinado con la quimioterapia convencional, este esquema mejora e incrementa el proceso de activación en los macrófagos y la interacción y el estímulo que ellos ejercen sobre las células linfocíticas (Murray, *et al.*, 1990; Hockhertz, *et al.*, 1991; Sypek *et al.*,

1993; Murray et al., 1993; Murray et al., 1995; Murphy et al., 1998; Ahuja et al., 1999; Murray, 2001;.). También se ha probado inducir la producción de IFN por medio de la aplicación de IL-2, IL-12 e IL-18 (Murray, et al., 1993; Ohkusu, et al., 2000).

Anteriormente se describieron varias de las formulaciones y los esquemas terapéuticos experimentados en los últimos años, sin embargo son pocos los que han probado ser efectivos y fáciles de suministrar. Una nueva alternativa, que ha sido aceptada por la comunidad científica internacional y en la actualidad es reconocida por su eficacia es el Hexadecilfosfolina (HePC), este fosfolípido fue creado inicialmente para el tratamiento de cáncer de piel producto de la metástasis de cáncer de mama (Eibl, et al., 1990; Hilgard, et al., 1993), sin embargo, además de las propiedades cancerostáticas este compuesto exhibe un potente mecanismo inmunomodulador, en especial sobre los macrófagos, donde es capaz de reforzar la respuesta inmune dependiente de IL-2, hecho que se refleja en un aumento en la secreción de IFN (Hochhuth, et al., 1992). Esta molécula también es capaz de estimular la transcripción de genes que promueven el crecimiento y diferenciación de macrófagos, como son los receptores para interleuquina 3 (IL3R) y receptores para el factor estimulante de colonias granulomonocíticas (GM-CSF-R) (Beckers, et al., 1994). Además el Hexadecilfosfolina incrementa la producción de óxido nítrico (NO) y factor de necrosis tumoral (TNF) (Zeisig, et al., 1995).

Como leishmanicida mostró efectividades del 98% tanto en la presentación visceral como en la cutánea (Sundar et al., 2002 y Soto, et al., 2006). Además, puede potenciar los mecanismos de células T mediados por macrófagos en pacientes con leishmaniasis visceral que padecen deficiencias de dichas células (Murray et al., 2000). Hasta comienzos del 2004 se había demostrado que el hexadecilfosfolina como leishmanicida podría inducir los procesos de apoptosis en el parásito (Croft, et al, 2006), acumulándose sobre la membrana plasmática y alterando las propiedades anfífilas afectando así la fluidez de membrana (Blitterswijk et al., 1987). Uno de los mecanismos estudiados fue la inhibición en la síntesis de fosfatidilcolina por depresión en el mecanismo de traslocación del fosfolina-citidililtransferasa a la membrana, además se describió aumento en los niveles de Ca²⁺ e inhibición en la síntesis de esfingomielinas reflejado en el aumento en los niveles de ceramidas pro-apoptóticas (Wieder, et al, 1998). En pacientes a quienes se les suministró el medicamento en forma oral en exposiciones prolongadas por más de 24 horas, la viabilidad celular de la mucosa gástrica se vio afectada en más de un 20% y se observó daños a nivel de membrana celular en la formación del citoesqueleto, afectando las funciones básicas de absorción de nutrientes, y sales minerales (Menez et al, 2006), este daño en los tejidos se manifiesta en vómitos,

diarreas profusas y dolores de cabeza. Estos síntomas los padecen entre el 35 y el 60% de la población que es tratada con el medicamento (Soto, et. al., 2007). Cuando la aplicación es tópica se produce prurito frecuente, enrojecimiento, sensación de tirantez, piel seca y descamación (Murray, 2001).

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas del HePC, una de las más destacadas es la larga vida media que la molécula tiene en el cuerpo, que varía entre 150 y 200 h, requiriéndose unas 4 vidas medias (25-33 días) para llegar a eliminar el 90% de los parásitos. Por lo tanto, durante el curso de un tratamiento convencional, durante varias semanas quedan niveles subterapéuticos del fármaco, lo que puede provocar la aparición de resistencias en el caso de reinfección (Bryceson, 2001), siendo la probabilidad de resistencia al tratamiento, una de las mayores preocupaciones clínicas en cuanto al uso masivo de este medicamento. Experimentalmente, se ha probado el desarrollo de dicha resistencia, como también la presencia de mecanismo propios de tolerancia ante el medicamento encaminados a evitar la acumulación intracelular del HePC, este sistema está mediado por proteínas transportadoras de membranas del tipo ABC (ATP Binding Cassette) (Pérez-Victoria, et al., 2001; Croft, 2001; Escobar, et al., 2002, Pérez-Victoria, et al., 2001; Pérez-Victoria, et al., 2006), dichas interacciones se encuentran más desarrolladas en determinadas especies (Pérez-Victoria, et al., 2001), para el caso particular de Sur América autores han reportado que *L. panamensis* y *L. braziliensis* son las especies menos sensibles a este tratamiento (Escobar, et al., 2002, Soto, et al., 2006).

Con el objeto de minimizar las condiciones que favorecen la resistencia de los parásitos, especialmente en las zonas hiperendémicas, algunos autores hacen algunas recomendaciones básicas tales como: a) suministrar el medicamento bajo supervisión para garantizar así la

administración total de las dosis, b) hacer un seguimiento de las posibles complicaciones para evitar el abandono del tratamiento por esta causa, c) combinar la terapia con otro medicamento que pueda tener un efecto sinérgico, d) hacer un monitoreo periódico de la resistencia que puedan llegar a presentar los parásitos circulantes en la población objeto del tratamiento y e) no utilizar el medicamento para tratamiento veterinario (Pérez-Victoria et al., 2006). Otra manera de contribuir a minimizar los efectos secundarios es la inclusión del principio activo en sistemas de liberación controlada, para el HePC, se ha trabajado con preparados liposomales de aplicación intravenosa, concentrando el medicamento en el hígado y en médula ósea, órganos de gran interés en LV, evitando así las molestias que el HePC causa, cuando es administrado por vía oral (Papagiannaros, et al., 2005).

SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS

Una de las estrategias más utilizadas para lograr la disminución de los efectos secundarios de los medicamentos, es el uso de sistemas de liberación controlada, este procedimiento busca prolongar y mejorar la administración de los compuestos activos. En la forma convencional de suministrarlos, la concentración del medicamento en el torrente sanguíneo presenta un aumento, con un pico máximo que declina rápidamente. Dado que el principio activo posee una dosis terapéutica por encima de la cual es tóxica y por debajo es ineficaz, los niveles plasmáticos dependen de cuantas veces es suministrado; este factor hace que las dosis que se administran estén casi siempre cerca de los niveles tóxicos para alcanzar a tener una efectividad más o menos duradera en el organismo. En este contexto, la finalidad de los sistemas de liberación controlada es mantener la concentración del fármaco en dosis efectivas por un tiempo más prolongado, utilizándose menores concentraciones del compuesto activo en aplicaciones temporalmente más distanciadas (Langer, 1990; Hedges, 1998; Lasic, 1998), esto es posible porque la liberación progresiva del fármaco está controlada a partir de la degradación gradual de la matriz del cargador, garantizando de esta forma mayor permanencia del compuesto activo en circulación, al mismo tiempo que hay una reducción significativa de la toxicidad. Adicionalmente la naturaleza de los vehículos utilizados garantiza la estabilidad de moléculas lábiles o sensibles a la degradación física o biológica (temperatura, luz, pH, enzimas u otros), la seguridad en la aplicación también se ve beneficiada puesto que se reducen algunos inconvenientes como los procesos de inflamación localizada, reacciones alérgicas por concentraciones elevadas puesto que con este sistema se requiere menor número de dosis. Otra de las ventajas más importantes es que de acuerdo a los materiales utilizados en la matriz, existe la posibilidad de redireccionar el fármaco haciendo de los tratamientos, terapias específicas que reducen notablemente la afección de los otros órganos cuando los principios activos son inespecíficos o no tienen órgano específico.

Las matrices utilizadas pueden ser de naturaleza polimérica (nanopartículas como las ciclodextrinas y micropartículas), proteica o lipídica (liposomas), dentro de ellas se pueden incluir sustancias hidrofílicas o lipofílicas (Langer, 1990; Irie, et al., 1997). Así, es necesario mencionar que las ciclodextrinas (CD) son moléculas de naturaleza cíclica, constituidas por unidades de glucopiranosas que adoptan una conformación en cadena unidas por enlaces glucosídicos $\alpha(1-4)$, C-O-C. Fueron aisladas por primera vez en 1891 por Villiers (Villiers,

1981), como productos de la degradación enzimática del almidón por la enzima glucosiltransferasa (CGT, una amilasa del *Bacillus macerans*), los primeros detalles de su preparación y separación fueron descritos por Schardinger en 1903. Las ciclodextrinas más comunes en la naturaleza tienen un número de unidades comprendida entre 6 y 8 unidades de glucosa denominadas respectivamente α , β y γ CD. Cada una de ellas tiene un diámetro interior que depende de las unidades que lo conforman. Así, la α CD conformada por 6 unidades, tiene un diámetro interno de 4,7-5,3 Å; la CD con 7 unidades, tiene un diámetro interior de 6,0-6,5 Å y la γ CD con 8 unidades y un diámetro de 7,5-8,3 Å. De las tres la más utilizada es la β CD. La forma tridimensional de estas moléculas tiene similitud a un cono truncado (Figura 1), ambos bordes están ocupados por grupos hidroxilos, esto le confiere solubilidad en agua, los grupos OH secundarios se encuentran ligados a los átomos C2 y C3 en la base media del tronco, la parte interna de la cavidad está revestida por grupos CH intercalados por átomos de oxígeno glucosídico, esto le confiere el carácter hidrofóbico en el interior de la ciclodextrina. Los electrones ligantes del oxígeno están directamente dirigidos al interior de la cavidad, lo que le confiere una alta densidad electrónica haciendo que las inclusiones que se hagan sean de alta estabilidad (Manunza, et al., 1997). Debido a su peculiar estructura cíclica hueca, las

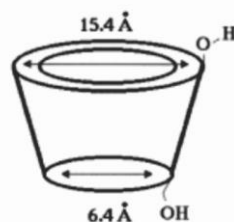


Figura 1. Esquema de la topología de la CD (Manunza Et al., 1997)

ciclodextrinas pueden hospedar distintos compuestos formando complejos de inclusión cuya estequiometría más usual es 1:1. La formación de estos complejos facilita en algunos casos la solubilización de sustancias poco solubles en disolución acuosa y en otros, por el contrario, la precipitación de algún componente de una disolución o suspensión. Las fuerzas intermoleculares que hacen posible que se forme el complejo, son fuerzas de Coulomb, dipolo-dipolo, van der Waals, enlaces de hidrógeno, etc. Las moléculas incluidas están normalmente orientadas de modo que se alcance el máximo contacto entre la parte hidrofóbica de la molécula huésped y la cavidad polar de la CD (Vázquez, 2000).

Entendido de esta manera, la formación de complejos de inclusión entre un fármaco y una CD se traduce en una modificación favorable de sus propiedades físicas y químicas que se pueden resumir en los siguientes puntos: Los compuestos líquidos pueden ser transformados en formas cristalinas sólidas; dos fármacos incompatibles

ellos va acompañado con una CD; se aumenta la estabilidad física y química de las formulaciones; se aumenta la biodisponibilidad y solubilidad de fármacos poco solubles; en formulaciones de colirios o inyectables se consiguen disoluciones estables de medicamentos insolubles que pueden ser preparadas sin el uso de disolventes orgánicos; se reducen los efectos secundarios como irritación y reacciones hemolíticas; en formulaciones de tabletas dispersables al añadir CD se consigue una rápida desintegración al ponerse en contacto con el agua; se evitan malos olores y sabores; se reduce la volatilidad de ciertos medicamentos. Las ventajas al utilizar las CD en la industria farmacéutica son enormes y se prefieren frente a otros agentes químicos porque el diámetro interno permite trabajar múltiples sustancias, tienen muy buena estabilidad y ausencia de toxicidad. La liberación del medicamento se da por dos vías, cambios sustanciales en el pH o degradación de la matriz. En aplicación por vía oral, la liberación del fármaco ocurre por los cambios de pH en el estómago o por la degradación enzimática de la CD, tras la liberación se produce un equilibrio y el fármaco es absorbido gradualmente, las ciclodextrinas desocupadas son metabolizadas posteriormente en el colon en productos como las maltodextrinas, maltosa y glucosa, sin causar ningún daño al organismo de quien la ha consumido, en aplicación tópica la liberación se hace básicamente por cambios de pH y la CD puede también interactuar con los lípidos de la membrana celular, especialmente con el colesterol (Loftsson, et al., 1996; Rajewski, et al., 1996; Manunza, et al., 1997; Bibby, et al., 2000; Vázquez, 2000; Loftsson, et al., 2001; Singh, et al., 2002; Li, et al., 2004).

En el caso particular de la leishmaniasis, como se mencionó en párrafos anteriores, se han realizado estudios donde se forman complejos de asociación entre el antimonio de meglumina (AM) con las ciclodextrinas en forma de solución acuosa para administración por vía oral y tópica. El aporte más importante al probar esta inclusión, es el cambio en la vía de administración, como es sabido los antimoniales requieren aplicación intramuscular, con estos resultados obtenidos de estas investigaciones, la aplicación por vía oral sería efectiva y menos traumática para el paciente. Adicionalmente Martins et al., en el 2006 pudieron establecer que la absorción del AM en el intestino delgado fue muy buena, logrando así un equilibrio que contrasta con la baja absorción que en esta misma porción del tracto gastrointestinal obtuvo la CD, sin embargo esta fue degradada en el colon sin complicaciones biológicas. Los mecanismos implicados en la absorción del AM en este caso particular no fueron plenamente establecidos pero se tienen fuertes evidencias de que el principal proceso es la endocitosis o la simple difusión en la membrana fosfolipídica.

En los ensayos de absorción in vitro en piel, la permeabilidad del antimonio fue muy buena y la absorción se mantuvo aún en condiciones de evaporación, teniendo

en cuenta que la CD no se absorbe, solo libera el medicamento con el cambio de pH (Martins, et al., 2006).

CONCLUSIONES

- Existe en el mercado una gran variedad de fármacos utilizados para el tratamiento de la leishmaniasis. Al ser esta una enfermedad de gran impacto en salud pública a nivel mundial, las industrias farmacéuticas han centrado sus esfuerzos en la elaboración de nuevos medicamentos para el tratamiento de la misma.
- Los inconvenientes que presenta la administración de antimoniales pentavalentes, en especial los relacionados con la toxicidad, han impulsado el desarrollo de nuevos esquemas quimioterapéuticos para el control de leishmaniasis. Estos nuevos fármacos pueden utilizar mecanismos moleculares ya conocidos o pueden integrar nuevas rutas de ataque hacia el parásito.
- El HePC se convierte en un compuesto de gran interés para profundizar en sus mecanismos de acción y desarrollar sobre él investigaciones que conduzcan a la solución de los problemas adversos que su administración puede causar.
- El uso de liposomas en preparados comerciales para el tratamiento de leishmaniasis visceral, aumentan la especificidad de la terapia por favorecer los mecanismos de fagocitosis y de penetración en la médula ósea, pero tiene el inconveniente de incrementar los costos de tratamiento de una manera considerable, hecho que dificulta su distribución masiva en zonas endémicas como son la India, África y Sur América, donde las condiciones socioeconómicas son precarias.
- Trabajar en la liberación controlada de medicamentos es una alternativa apropiada para tratar de mejorar las propiedades farmacocinéticas y de biodistribución de los medicamentos que actualmente se utiliza como alternativas terapéuticas no solo para el control de la leishmaniasis sino de las parasitosis en general.
- Implementar inmunoterapia como complemento de los esquemas quimioterapéuticos es una opción que ha mostrado mejorar la eficacia de los medicamentos en pacientes inmunocomprometidos que no tenían una buena respuesta al fármaco, lo importante en estos casos es realizar un seguimiento meticuloso por los efectos sistémicos que los inmunopotenciadores podrían llegar a estimular en el paciente.
- La búsqueda de nuevos blancos moleculares, que hagan de los tratamientos quimioterapéuticos una solución dirigida, puede llegar a menguar significativamente los efectos colaterales que los medicamentos actuales

tienen de forma inespecífica sobre las células del huésped y así mismo mejoraría la eficacia de dichos fármacos para el control de las parasitosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adler, S., and M. Ber. (1941). The transmission of *Leishmania tropica* by the bite of *Phlebotomus papatasi*. *Indian J. Med. Res.* Vol 29:803–809.
2. Ambroise-Thomas, P. (2001). Parasitic diseases and immunodeficiencies. *Parasitology.* Vol 122(Suppl.):s65–s71.
3. Ahuja, S. S., R. L. Reddick, N. Sato, E. Montalbo, V. Kosteci, W. Zhao, M. J. Dolan, P. C. Melby, and S. K. Ahuja., (1999). Dendritic cell (DC)-based anti-infective strategies: DCs engineered to secrete IL-12 are a potent vaccine in a murine model of an intracellular infection. *J. Immunol.* 163: 3890–3897.
4. Berman, J. (2001). *Leishmaniasis. Current Treatment Options in Infectious Diseases.* Vol 3: 333-336.
5. Berman, J. D. 1997. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.* Vol 24:684–703.
6. Beckers T., Voegeli R., Hilgard P., (1994). Molecular and cellular effects of hexadecylphosphocholine (Miltefosine) in human myeloid leukaemic cell lines. *Eur. J. Cancer.* 30A:2143-50.
7. Blitterswijk V.W.J, Hilkmann H, Storme GA., (1987). Accumulation of an alkyl lysophospholipid in tumor cell membranes affects membrane fluidity and tumor cell invasion. *Lipids*;22:820–3.
8. Bibby D. C., Davies N. M., Tucker I. G. (2000). Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics.* Vol 197: 1–11
9. Bryceson, A. 2001. A policy for leishmaniasis with respect to the prevention and control of drug resistance. *Trop Med Int Health.* Vol 6: 928-934.
10. Croft S.L. (2001). Monitoring drug resistance in leishmaniasis. *Tropical Medicine and International Health.* Vol 6 (11): 899-905.
11. Davidson, R. N., Martino L., Gradoni L., Giacchino R., Gaeta G.B., Pempinello R., Scotti S., Cascio A., Castagnola E., Maisto A., Gramiccia M., Caprio D., Wilkinson R.J. and Bryceson A.D. (1996). Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clin. Infect. Dis.* Vol 22: 938–943.
12. Demicheli C., Ochoa R., Da Silva J.B.B., Falcão C., Rossi B., De Melo A.L., Sinisterra R.D., and Frézard F. (2004). Oral delivery of Meglumine Antimoniate- β -Cyclodextrin complex for treatment of Leishmaniasis. *Antimicrobial agents and Chemotherapy.* J. Vol 48 (1): 100-103.
13. Dzamitika S.A., Falcao C.A.B., Oliveira F.B., Marbeuf C., Garnier-Suillerot A., Demicheli C., Rossi-Bergmann B., Frezard F. (2006). Role of residual Sb(III) in meglumine antimoniate cytotoxicity and MRP1-mediated resistance. *Chemico-Biological Interactions* Vol. 160: 217–224
14. Eibl, H., Unger, C. (1990). Hexadecylphosphocholine: a new and selective antitumor drug. *Cancer Treat. Rev.* Vol 17: 233-242.
15. Escobar, P., Matu, S., Marques, C., Croft, S.L., 2002. Sensitivities of *Leishmania* species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH₃ (edelfosine) and amphotericin B. *Acta Trop.* Vol 81: 151-157.
16. Guerin, P. J., Olliaro P., Sundar S., Boelaert M., Croft S. L., Desjeux P., Wasunna M. K. and Bryceson A. (2002). Visceral Leishmaniasis: Current Status of Control, Diagnosis, and Treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet Infectious Diseases.* Vol 2: 494-500.
17. Hedges, A. R. (1998). Industrial applications of cyclodextrins. *Chemistry Review.* Vol 98: 2035-2042.
18. Hilgard, P., Klener T., Stekar J., and Unger C. (1993). Alkylphosphocholines: a new class of membrane active anticancer agents. *Cancer Chemoter. Pharmacol.* 32:90-95.
19. Hochhuth C. H., Vehmeyer K., Eibl H., Unger C. (1992). Hexadecylphosphocholine induces interferon-gamma secretion and expression of GM-CSF mRNA in human mononuclear cells. *Cell Immunol.* 141:161-8.
20. Hockertz, S., G. Franke, I. Paulini, and M.-L. Lohmann-Matthes. (1991). Immunotherapy of murine visceral leishmaniasis with murine recombinant interferon-g and MTP-PE encapsulated in liposomes. *J. Interferon Res.* Vol 11(3):177-185.
21. Irie T., Uekama K. (1997). Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. III. Toxicological Issues

and Safety Evaluation. *Journal of Farmaceutical Sciences*. Vol 86: 147-162.

22. Kapoor, P., Sachdev M. and Madhibala R. (2000). Inhibition of glutathione synthesis as a hemotherapeutic strategy for leishmaniasis. *Trop. Med. Int. Health*. Vol 6: 438-442.

23. Langer R. (1990). *New Methods of drug delivery*. Science, Vol 249: Pág. 1527-1532.

24. Lasic, D. D. (1998). Novel application of liposomes. *Trends in Biotechnology*. Vol 16: 307-312.

25. Li J., Xiao H., Li J., Zhong Y. (2004). Drug carrier systems based on water-soluble cationic B-cyclodextrine polymers. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 278: 329-342

26. Loftsson T. And Masson M. (2001). Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 225: 15-30.

27. Loftsson T. and Brewster M. E. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. Drug solubilization and stabilization. *Pharmaceutical Sciences*, Vol 85 (10): 1017-1025.

28. Lucumi, A., Robledo, S., Gama V., Saravia N. (1998). Sensitivity of *Leishmania viannia panamensis* Is Correlated with the Formation of Cleavable DNA-Protein Complexes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol 42 (8): 1990-1995.

29. Maldonado R. A, Pérez O.O.G, Ochoa B.R. (2007). Formulaci3n y evaluaci3n in vivo de un compuesto leishmanicida (Hexadecilfosfolina), en sistemas de liberaci3n controlada tipo ciclodextrina. *Revista Biomédica*, Vol 27 (s2): 164.

30. Manunza, B., Deiana S., Pintore M., Gessa C. (1997). Structure and internal motion of solvated beta-cyclodextrine: a molecular dynamics study. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*. Vol 419: 133-137.

31. Martins P. S., Ochoa R., Pimenta A. M. C., Ferreira L. A. M., Meloe A. L., da Silva J. B. B., Sinisterra R. D., Demicheli C., Frezard F. (2006). Mode of action of B-cyclodextrin as an absorption enhancer of the water-soluble drug meglumine antimoniate. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 325: 39-47.

32. Menez C., Buyse M., Chacun H., Farinotti R., Barratt. G. (2006). Modulation of intestinal barrier properties by miltefosine. *Biochemical pharmacology* Vol 71: 486-496.

33. Mittal, N., Gupta N., Saksena S., Goyal N., Roy U. and Rastogi A. K. (1998). Protective effect of Picroliv from *Picorhiza kurroa* against *Leishmania donovani* infections in *Mesocricetus auratus*. *Life Sci*. Vol 63: 1823-1834.

34. Murphy, M. L., S. Cotterell, M. Gorak, C. R. Engwerda, and P. M. Kaye., (1998). lockade of CTLA-4 enhances host resistance to the intracellular pathogen, *Leishmania donovani*. *J. Immunol*. Vol 161:4153-4160.

35. Murray, H. W., Oca, M.J., Granger, A. M. and Schreiber R.D. (1989). Successful response to chemotherapy in experimental visceral leishmaniasis: requirement for T cells and effect of lymphokines. *J. Clin. Investig*. Vol 83: 1254-1259.

36. Murray, H. W. (1990). Effect of continuous administration of interferongamma in experimental visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis*. Vol 161:992-994.

37. Murray, H. W., J. Hariprashad, and R. Fichtl. (1993 a.). Treatment of experimental visceral leishmaniasis in a T-cell-deficient host: response to amphotericin B and pentamidine. *Antimicrob. Agents Chemother*. Vol 7:1504-1505

38. Murray, H. W., Miralles G. D., Stoeckle M. Y. and McDermott D. F. (1993 b.). Role and effect of Interleukin-2 in experimental visceral leishmaniasis. *J. Immunol*. Vol 151: 929-934.

39. Murray, H. W., and J. Hariprashad. (1995). Interleukin 12 is effective treatment for an established systemic intracellular infection: experimental visceral leishmaniasis. *J. Exp. Med*. Vol 181:387-391.

40. Murray, H. W., Jungbluth A., Ritter E., Montelibano C. and Marino M.W. (2000). Visceral leishmaniasis in mice devoid of tumor necrosis factor and response to treatment. *Infect. Immun*. Vol 68: 6289-6293.

41. Murray H.W. (2001). Minireview, Clinical and Experimental Advancer in Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol 45 (8): 2185-2197.

42. Ochoa, R. (2003). Síntese e formulacao de compostos de antimonio ativos contra a Leishmanioses em sistemas de liberacao do tipo: ciclodextrinas, polímeros biodegradáveis e lipossomas. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

43. Ohkusu, K., Yoshimoto T., Takeda K., Ogura T., Kashiwamura S.-I., Iwakura Y., Akira S., Okamura H. and Nakanishi K. (2000). Potentiality of interleukin 18 as a useful reagent for treatment and prevention of *Leishmania* major infection. *Infect. Immun*. Vol:68, Pág. 2449-2456.

44. Papagiannaros A., Bories C., Demetzos C., Loiseau P.M. (2005). Antileishmanial and trypanocidal activities of new miltefosine liposomal formulations. *Biomedicine & Pharmacotherapy* Vol 59: 545–550
45. Pérez-Victoria J.M., Pérez-Victoria F.J., Castanys S. y Gamarro F. (2006). Estrategias terapéuticas y bases moleculares de la resistencia a fármacos frente a la leishmaniasis. Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" (CSIC) Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud Avda. del Conocimiento, s/n. 18100 Armilla, GRANADA (SPAIN). josepv@ipb.csic.es
46. Perez-Victoria J.M., Perez-Victoria F.J., Parodi-Talice I.A, Jimenez A.G., Ravelo S.C. and Gamarro F. (2001). Alkyl-lysophospholipid resistance in multidrug-resistant *Leishmania tropica* and chemosensitization by a novel Pglycoprotein- like transporter modulator. *Antimicrob Agents Chemother* Vol 45: 2468-2474.
47. Pintado V., Lopez-Velez R. (2001). HIV – associated visceral leishmaniasis. *Clinical Microbiology Infection*. Vol 7: 291-300.
48. Rajewski R.A. and Stella V.J. (1996). Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 2. In vivo Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 85 (11): 1142-1169.
49. Singh M., Sharma R. y Banerjee U. C. (2002). Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Advances*. Vol 20: 341-359.
50. Singh S. (2006). New developments in diagnosis of leishmaniasis. *Indian J. Med. Res.* Vol 123: 311-330.
51. Soto J., Berman J. (2006). Treatment of New World cutaneous leishmaniasis with miltefosine, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Vol 100S: S34—S40
52. Soto J., Toledo J.T. (2007). Oral miltefosine to treat new world cutaneous leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol 7: 7.
53. Sundar S., Sinha P.R., Agrawal N. K. (1998). A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *American Tropical Medicine and Hygiene*. Vol 59: 193-203.
54. Sundar S. (2001). Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop. Med. Int. Health*. Vol 6: 849-854.
55. Sypek, J. P., C. L. Chung, S. E. H. Mayor, J. M. Subramanyam, S. J. Goldman, D. D. Sieburth, S. F. Wolf, & Schaub R. G.. (1993). Resolution of cutaneous leishmaniasis: interleukin 12 initiates a protective T helper type 1 immune response. *J. Exp. Med.* Vol 177: 1797–1802.
56. Thakur, C. P., Kanyok T. P., Pandey A. K., Sinha G. P., Messick C. and Olliaro P. (2000). Treatment of visceral leishmaniasis with injectable paramyomycin (aminosidine). An open-label randomized phase-II clinical study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* Vol 94: 432–433.
57. Thakur, C. P., R. K. Singh, S. M. Hassan, R. Kumar, S. Narain, and Kumar, A. (1999). Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* Vol 93: 319–323.
58. Vázquez T.J. (2000). *Ciclodextrinas*. Universidad de Santiago. Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias, Lugo, España. 1-19.
59. Vázquez L., Scorza J., Dagert V., Scorza J.V., Vicuna-Fernandez N., Petit de Peña Y., López S., Bendeza H-, Rojas E., Vázquez L., and Pérez B. (2006). Pharmacokinetics of Experimental Pentavalent Antimony After Intramuscular Administration in Adult Volunteers. *Current Therapeutic Research*. Vol. 67 (3): 193-203.
60. Villiers, A. (1981). *Chimie Organique – sur la transformation de la féculé en dextrine per le ferment butyrique*. *Compt. Render*. Vol 112: 536-540
61. Wieder T, Orfanos CE, Geilen CC., (1998). Induction of ceramide-mediated apoptosis by the anticancer phospholipid analog hexadecylphosphocholine. *J Biol Chem*;273:11025–31.
62. Zeisig R., Rudolf M., Eue I., Arndt D. (1995). Influence of hexadecylphosphocholine on the release of tumor necrosis factor and nitroxide from peritoneal macrophages in vitro. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121: 69-75.