



## Importancia de los Compuestos Inorgánicos en el Tratamiento de la Leishmaniasis

Eric S. GIL <sup>1\*</sup>, Luiz C. CUNHA <sup>1</sup>, Aurélia L.S. GONÇALVES <sup>1</sup>,  
Aparecido R. SOUZA <sup>2</sup> & Ana C. VALDERRAMA NEGRÓN <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Farmacia;

<sup>2</sup> Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás,

Av. Universitária com 1a Avenida s/n, Setor Universitário CEP: 74605-220 - Goiânia - GO Brasil.

<sup>3</sup> Escuela Profesional de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería,

Av. Túpac Amaru 210 - Rimac / Lima, Perú.

**RESUMEN.** La leishmaniasis, infección por protozoarios tripanosomátidos del género *Leishmania sp*, es una enfermedad endémica que abarca más de 80 países incluyendo algunos del continente europeo y principalmente los países en vías de desarrollo. En esta revisión son mostradas las opciones terapéuticas usuales enfocando principalmente sus mecanismos de acción y de resistencia, farmacocinética y toxicidad. Asimismo, son presentados los intentos de aplicación de agentes quimioterápicos, en especial los compuestos organometálicos derivados de ligandos potencialmente activos.

**SUMMARY.** "The Importance of Inorganic Compounds in Leishmaniasis Treatment". Leishmaniasis is a parasitic disease caused by protozoan genus *Leishmania*. It is an endemic illness that encloses 80 countries, including some of the European continent and especially in development countries. In this revision the usual therapeutical options, focusing mechanisms of action and resistance, pharmacokinetics and toxicity are discussed. Additionally, the attempts for application of other chemotherapeutical drugs, especially organometallic substances derivatives of potencial active ligands, are also cited.

### INTRODUCCIÓN

Kala-azar de la india, botón de oriente, herida brava, úlcera de Bauru, uta y úlcera del chichero son algunos de los nombres populares de lesiones asociadas a la leishmaniasis, que fue descrita por Leishman y Donovan en 1903 <sup>1</sup>. Esta patología ilustra perfectamente como la intervención del hombre sobre el medio ambiente y el ecosistema puede dar como resultado enfermedades humanas graves <sup>2</sup>. Así, los parásitos de la especie *Leishmania sp*, en cuyo ciclo no participaba el hombre, producen actualmente la leishmaniasis, una enfermedad tropical potencialmente fatal, considerada por la OMS como la segunda protozoonosis más importante en la salud pública.

Los vectores de Leishmaniasis son dípteros de la familia *Psychodida*, hematófagos pertenecientes a los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Los flebotomos ingieren las formas amastigotas cuando se alimentan de un mamífero infectado.

Ya en el tubo digestivo del insecto, estas formas se diferencian y se replican en promastigotas, las cuales migran para la faringe y se mezclan con la saliva, llegando al nuevo huésped a través de la picadura del insecto. Las formas de promastigotas se enlazan a los macrófagos a través de receptores específicos, siendo fagocitadas. Son inmunes a los ácidos y enzimas de los lisosomas que intentan digerirlas, transformándose en amastigotas después de aproximadamente 12 h, luego empiezan a multiplicarse por división binaria, dirigiéndose hacia la sangre o linfa por exocitosis, destruyendo la célula e invadiendo más macrófagos. El ciclo vuelve a empezar cuando otros mosquitos pican a estos huéspedes infectados <sup>1</sup>. Esta enfermedad afecta a más de 80 países, donde cerca de mil quinientos millones de personas se encuentran en áreas de riesgo, 12 millones están infectadas y más de 400.000 casos son reportados anualmente <sup>3-5</sup>.

A pesar de presentar una baja mortalidad,

**PALABRAS CLAVE:** Leishmaniasis, Leishmanicidas, Mecanismos de acción.

**KEY WORDS:** Action mechanisms, Antileishmaniasis, Leishmaniasis.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia.

presenta una alta morbilidad, intensificándose aun más su relación con las desigualdades sociales, ya que reduce drásticamente la calidad de vida de los infectados. Entre las principales causas que aumentan su incidencia están la devastación de los bosques y el aumento de la población, la falta de saneamiento e higiene, así como la inmunosupresión y la desnutrición, factores que provocan la mayor susceptibilidad del huésped <sup>6</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables, dependiendo de la virulencia de la especie infecciosa, la susceptibilidad del huésped y las coinfecciones. Estas pueden ser divididas en tres grupos principales <sup>5</sup>: i) leishmaniasis visceral: conocida como Kala azar, en la que la forma más grave puede atacar el hígado, bazo y médula ósea, llevando al paciente a la muerte, ii) leishmaniasis cutánea, que se caracteriza por úlceras crónicas en la piel que se desarrollan en el local de la picadura del insecto vector y iii) leishmaniasis mucocutánea que se caracteriza por presentar úlceras crónicas similares a la forma cutánea pero tienden a reaparecer a pesar de haberse cicatrizado en las mucosas de la nariz y de la boca. En general están asociadas a infecciones secundarias que conllevan a la destrucción de grandes extensiones de tejido.

## ARSENAL TERAPÉUTICO

El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de Leishmaniasis, así como de otras enfermedades tropicales es bastante precario. En la actualidad existen dos series de medicamentos en uso: los antimoniales y los no-antimoniales. El tratamiento básico de la enfermedad consiste en la administración de estibogluconato sódico (Pentostan®), antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime®), ambas drogas de primera generación y pentamidina o anfotericina B, ambas de segunda generación <sup>7,8</sup>.

### Antimoniales

A pesar de que estos fármacos son los de primera línea, presentan una eficacia limitada y algunas veces toxicidad y efectos adversos <sup>2</sup> significativos. Dentro de los compuestos antimoniales (Fig. 1), destacan los complejos de antimonio trivalentes tales como el tartrato de antimonio y potasio (tartrato emético), antimoniato de bis-catecol-3,5-disulfonato sódico (Stibophen®, Repodral®, Fuadina®) y tioglicolato de sodio y antimonio, los antimoniales pentavalentes como el antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®), gluconato sódico de antimonio(V) (Pentostan®, Solustibosan®, estibogluconato sódico) y estibamina® (nombre comercial de la urea estibamina) <sup>1</sup>. Sin

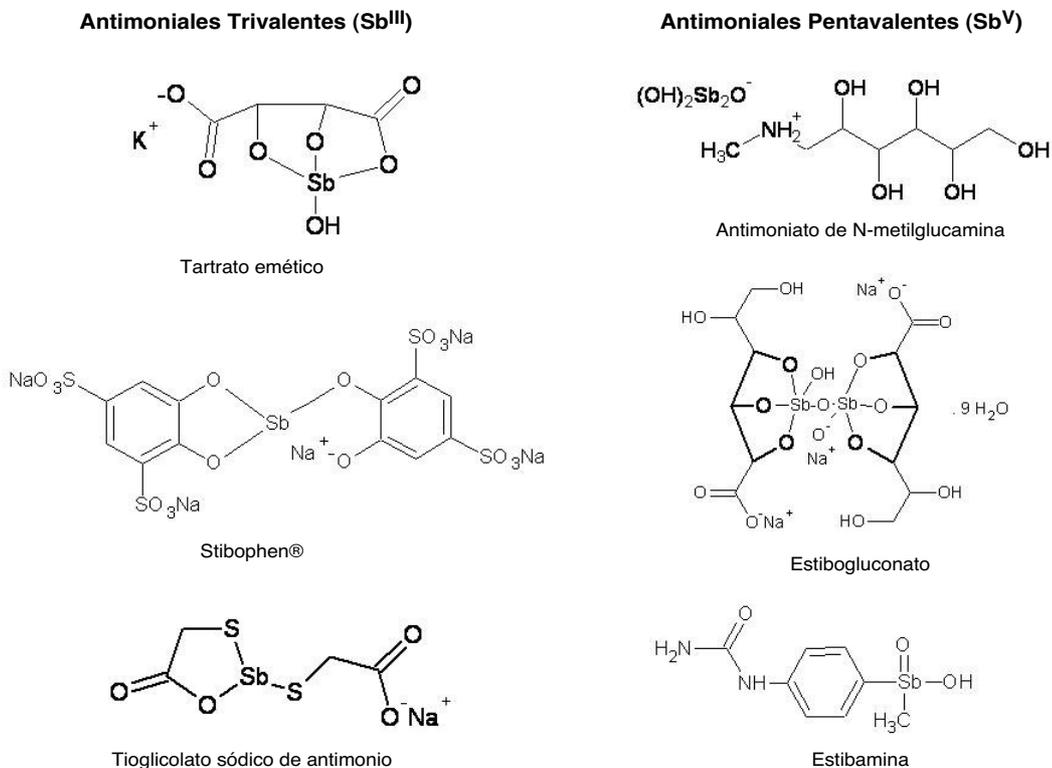


Figura 1. Estructura química de los antimoniales leishmanicidas.

embargo, debido a la cardiotoxicidad y a la intolerancia gastrointestinal de los antimoniales trivalentes, Sb(III), son los pentavalentes, Sb(V), los que presentan mayor uso terapéutico. Entre los medicamentos antimoniales más consumidos en el mundo, se destacan el Pentostan® (Glaxo Wellcome), Glucantime® (Rhône-Poulenc-Rohrer) y el Solustibosan® (Bayer) <sup>8</sup>.

El Glucantime® es producido y comercializado en países de lengua francesa y española, mientras que el Pentostan® es distribuido principalmente en los países de lengua inglesa.

En países como el Brasil, el medicamento antimonial de primera línea es el antimonio de N-metilglucamina, el cual, si se administra de forma continua y en la posología adecuada, resulta eficaz en el tratamiento de los tres grupos de leishmaniasis. A su vez, bajas dosis y tratamientos discontinuos conllevan a fallas en la terapia y en la aparición de formas resistentes <sup>1</sup>.

La farmacocinética de antimoniales pentavalentes administrados vía intramuscular puede ser dividida en tres fases: a) la fase inicial o de absorción con vida media de 0,85 h, seguida por una fase de eliminación rápida con vida media de 2,02 h y finalmente una fase de eliminación más lenta con vida media de cerca de 76 h. Por otro lado, cuando es administrado por vía intravenosa, cerca del 80% del antimonial pentavalente es eliminado en sólo 8 h. La combinación entre antimoniales y el interferon-gamma o alopurinol, ha sido propuesta como una alternativa para mejorar la eficacia terapéutica de estos compuestos <sup>2</sup>.

El mecanismo de acción de antimoniales pentavalentes utilizados en el combate contra la leishmaniasis es aun poco comprendido <sup>3</sup>. Considerando el potencial de reducción de Sb(V) en sistemas biológicos, el mecanismo de óxido-reducción es una de las hipótesis más consideradas, donde se propone la reducción *in vivo* de los complejos de Sb(V) a compuestos más tóxicos de Sb(III). Se destaca aún más el papel que cumplen los grupos tiol, comunes en biomoléculas que contienen cisteína, los cuales muy probablemente estén implicados en esta conversión <sup>3,7</sup>. Sin embargo, otros estudios indican que el papel del Sb(III) estaría mucho más asociado a la toxicidad, que a la actividad específica anti-leishmaniasis <sup>9</sup>.

Por otro lado se ha propuesto también como mecanismo de acción la capacidad del Sb(V) de formar complejos con nucleótidos, interfiriendo en su metabolismo e inhibiendo la topoisomerasa del parásito <sup>7</sup>. Esta hipótesis está respaldada por el hecho de que los nucleósidos y polinucleótidos presentan elevado número de funciones oxigenadas y nitrogenadas convirtiéndose en ligandos potenciales de iones metálicos.

cleótidos presentan elevado número de funciones oxigenadas y nitrogenadas convirtiéndose en ligandos potenciales de iones metálicos.

A diferencia de lo observado en células de mamíferos, los protozoarios son incapaces de volver a sintetizar purinas, por lo que estos parásitos utilizan mecanismos bioquímicos alternativos que tienen como punto de partida la translocación de purinas pre-formadas. Esta estrategia de una alta producción de purinas en la leishmaniasis puede contribuir también para la formación de complejos Sb(V)-purina, los cuales a su vez tendrían influencia negativa en toda la bioquímica del ADN <sup>3</sup>.

Estudios de la cinética de formación de complejos entre mezclas que contienen antimonio de potasio y derivados de la adenina comprueban esta teoría. Se ha constatado por técnicas de resonancia magnética (RMN) y dicroísmo circular (DC), la formación de complejos de Sb(V) con adenosina y adenosina monofosfato utilizando los residuos de ribosa. Este hecho presume la posibilidad de interacciones con otras biomoléculas que contengan ribosa tales como guanina, uracilo, citosina, hipoxantina, así como algunos dinucleótidos <sup>7</sup>.

Otra hipótesis habla al respecto de la formación de complejos entre Sb(V) y guanosina 5'-difosfato-D-manosa (5'-GDP) u otros glicoconjugados ricos en manosa, sintetizados por este parásito y ampliamente distribuidos sobre su superficie celular. A su vez, la formación de mono-aductos e bis-aductos entre Sb(V) e 5'-GDP-manosa u otros glicoconjugados interfiere en la virulencia del parásito <sup>3</sup>.

Otro probable mecanismo de acción de los compuestos metálicos es la inhibición de la enzima superóxido dismutasa (SOD), cuya actividad e importancia aumenta en los parásitos infecciosos. Tal inhibición provocaría a la vez un aumento del nivel de radicales superóxido y muerte del parásito <sup>4</sup>.

En relación a la resistencia, se observa que una vez que esta es establecida para complejos trivalentes, se produce paralelamente una alta incidencia en la resistencia a complejos pentavalentes. Sin embargo se ha observado también un aumento de la susceptibilidad a drogas de segunda generación como la pentamidina y anfotericina B<sup>8</sup> lo cual podría explicarse por la intervención de distintos sistemas de transporte que utilizan los compuestos antimoniales y fármacos orgánicos <sup>9-11</sup>.

Una alternativa a la reducción de la toxicidad es el uso de nuevos sistemas de liberación tales como liposomas, nanotecnología y polímeros

cargadores<sup>12-14</sup>. La droga urea estibamina fue encapsulada en liposomas manosilato y no-manosilatos, mostrando a partir de ensayos *in vivo* que el encapsulamiento aumenta su efectividad, un efecto que se ve mejorado con el uso del manosilato<sup>15</sup>. Por otro lado, la farmacocinética y la efectividad clínica del antimonio liposomal (forma liposomal del antimonio de *N*-metilglucamina) ha sido estudiada en canes que sufrían de una leishmaniasis experimental, mostrando ser más eficaz y menos tóxica que el antimonio convencional en el tratamiento de leishmaniasis canina<sup>16</sup>.

### Pentamidina

El descubrimiento de la actividad terapéutica de esta diamida en el tratamiento de Leishmaniasis y otras parasitosis como tripanosomiasis gambiense o rhodesiense, es un ejemplo más de la presencia de la casualidad en el descubrimiento de nuevos fármacos. La pentamidina (Fig. 2) es la droga de segunda generación más comúnmente recomendada a pesar de que también presente efectos adversos significativos y requiera la administración parenteral. En la forma catiónica puede presentarse como isotionato o clorhidrato.

La pentamidina (Lomidina®) es una molécula de gran interés en el tratamiento de leishmaniasis visceral y mucocutánea insensible a antimoniales pentavalentes<sup>2</sup>. La alta toxicidad de esta droga, con relatos de muerte repentina, es un factor limitante de su empleo terapéutico. Dentro de los principales efectos adversos o colaterales están la hipoglicemia, hipotensión, alteraciones cardiológicas y nefrotoxicidad<sup>1</sup>.

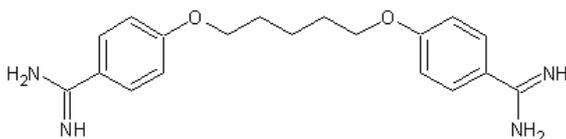


Figura 2. Estructura química de la pentamidina.

Para el mecanismo de acción de la pentamidina la teoría más aceptada ha sido la inhibición de la topoisomerasa mitocondrial<sup>17</sup>. Otra hipótesis está relacionado con la interferencia de diamidinas aromáticas (ej. berenil y pentamidina) sobre sistemas de transporte poliamínicos, biomoléculas de importancia en varios procesos bioquímicos de la fisiología celular<sup>18</sup>. El mecanismo molecular está asociado a la inhibición no-competitiva de la captación de poliaminas (ej. espermidina, espermina, putrescina e arginina) e inhibición directa de la *S*-adenosilmetionina descarboxilasa (SAMDC), enzima comprometida en la biosíntesis de la espermidina.

Estudios de QSAR mostraron que la inhibición de la captación (*uptake*) es proporcional a la distancia entre grupos aminos de los sustituyentes amidino<sup>19</sup>. Por otro lado, el mecanismo de resistencia puede estar asociado a la disminución del potencial de la membrana mitocondrial, originando una reducción de la acumulación del fármaco en terapias prolongadas<sup>20</sup>.

### Anfotericina B

La anfotericina B (Fig. 3), un antibiótico macrólido, derivado de una cepa de *Streptomyces nodosus*, pertenece al grupo de los fármacos leishmanicidas de segunda generación y es usado extensivamente en el caso de fallas en el tratamiento con compuestos antimoniales. A pesar de su elevada toxicidad y de requerir también administración parenteral, la anfotericina B ha sido propuesta como agente terapéutico de primera línea para la leishmaniasis visceral y para la infección sistémica por hongos<sup>2,8</sup>.

Estudios clínicos de fase II con una forma liposomal de anfotericina B (AmBisome®) mostraron que es de hecho es menos tóxica que la forma inyectable convencional, reduciendo considerablemente su nefrotoxicidad<sup>1</sup>.

El mecanismo de acción, así como de toxicidad, envuelve la formación de poros artificiales a lo largo de la membrana celular del parásito y del huésped, alterando la permeabilidad selectiva.

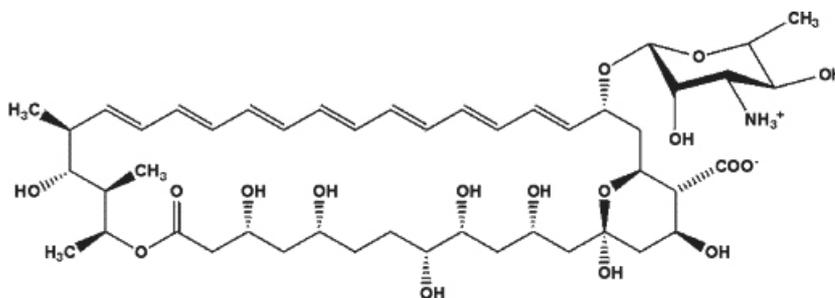


Figura 3. Estructura química de la Anfotericina B.

va a cationes y llevando a la muerte celular <sup>14</sup>. En el caso de *Leishmania*, la letalidad del anti-biótico es agravada por lisis coloidal osmótica debido al influjo iónico exacerbado. Ya en el caso de los hongos, a pesar de que la pared celular reduce este influjo osmótico, la alteración del pH interno debido a la permeabilidad a  $H^+/OH^-$  produce también daños celulares <sup>14</sup>. La anfotericina B también interfiere en la síntesis del ergosterol, un importante componente de la membrana <sup>14-21</sup>.

### COMPUESTOS INORGÁNICOS EN ESTUDIO

La demanda por nuevos fármacos leishmanicidas se ha intensificado con el aumento de la resistencia a los antimoniales pentavalentes, así como a fármacos de segunda generación. Sin embargo, el número de quimioterápicos disponibles principalmente para el tratamiento de enfermedades crónicas está muy por abajo de lo satisfactorio <sup>1,8,21,22</sup>. En este contexto, varios compuestos han sido propuestos, pero sin embargo ninguno de los compuestos ensayados o los que están en uso presentan eficacia y seguridad adecuadas <sup>1,8,23-25</sup>.

La importancia de compuestos metálicos y de la bioinorgánica en el desarrollo de antiparasitarios es histórica, lo cual está bastante comprobado por la existencia de un amplio trabajo científico en esta área <sup>23-26</sup>, que incluso ha generado patentes <sup>27-28</sup>.

Estudios *in vitro* han reportado que algunas de las especies que causan leishmaniasis cutánea, *L. major* y *L. tropica*, se han mostrado más sensibles al zinc que al antimonio pentavalente, siendo posteriormente estos datos confirmados con estudios *in vivo*. De la misma manera, el sulfato de zinc ha tenido suceso en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, donde su acción ha sido atribuida a un efecto antileishmánico directo, un efecto inmunomodulatorio (incluyendo el efecto sobre los T-linfocitos), un efecto sobre la función de macrófagos y a un efecto que se relaciona con la curación de la herida <sup>29</sup>.

### Complejos Metálicos y Organometálicos

La combinación entre estructura metálica y residuos orgánicos, en especial de fármacos quimioterápicos, es una de las estrategias utilizadas en la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios ya que esto puede conllevar a compuestos menos tóxicos y más activos <sup>26,30,31</sup>. Varios complejos organometálicos han sido sintetizados por la asociación entre moléculas activas y elementos metálicos como Pt, Rh, Ir, Pd e Os. La activi-

dad tripanosomicida fue estudiada *in vitro* e *in vivo* contra *T. brucei*. Los compuestos más activos fueron los derivados con pentamidina, destacándose el complejo Ir-COD-pentamidina (COD = ciclooctadieno), un complejo organometálico catiónico de Iridio(I), que presentó actividad *in vitro* 16 veces superior a la pentamidina y eficacia en concentraciones de 60  $\mu\text{g/L}$  <sup>31</sup>.

La evaluación de la actividad biológica contra *L. donovani*, de una serie de 15 compuestos organometálicos de rodio o iridio, mostró que la naturaleza de las sales y la respectiva facilidad de transporte a través de la membrana fue el parámetro principal para la citotoxicidad. La estabilidad para todos los complejos, así como un aumento del 50% en la potencia fue observada para dos compuestos de Ir(I) e dos de Rh(I) <sup>30</sup>.

El complejo de fórmula general  $[\text{Ir}_2(\text{COT})_2\text{pentamidina}]$  (COT = 1,5-ciclooctatetraeno) fue evaluado en un estudio comparativo con anfotericina B, pentamidina e paromicina, mostrando eficacia y seguridad superior <sup>30</sup>. Quimioterápicos como la pentamidina<sup>30-32</sup> (leishmanicida), clotrimazol y cetoconazol (fungicidas) y cloroquina (antimalárico) han sido utilizados como ligandos de diversos metales: Ru (II, III) <sup>33-35</sup>, Rh <sup>35</sup>, cobre <sup>36</sup> y oro <sup>36,37</sup> originando una mejora del índice terapéutico contra esas enfermedades tropicales.

En base a la premisa de que muchos antiparasitarios actúan por enlace al ADN, las propiedades citotóxicas de compuestos catiónicos del *trans*-Pt(II)Cl<sub>2</sub> con distintos grupos inertes han sido investigadas contra formas promastigotas del parásito *Leishmania infantum*. Los compuestos conteniendo como grupos inertes n-butilamina y piperazina y amonio y 4-piperidino-piperidina presentaron citotoxicidad 2,5 y 1,6 veces mayor, respectivamente, que el control positivo (cisplatino) contra formas amastigotas de *L. infantum* <sup>38</sup>.

El complejo organometálico de trifeníl estaño, trifeníl estaño salicilanilida tiosemicarbazona  $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{OSal.TSCZH})]$  (TTST) presentó excelente actividad contra *L. donovani*, mientras que para gluconato de Sb(V), control positivo, la eficacia fue del 65% después de la aplicación de una dosis de 20 mg/Kg. El TTST redujo la infección en 87% mediante una dosis de 10 mg/kg, presentando un IC<sub>50</sub> de  $0,05 \pm 0,01$  mg/mL <sup>4</sup>. Estas habilidades de matar parásitos intracelulares de forma más eficiente y en bajas concentraciones en relación a los antimoniales, hace de este compuesto un candidato potencial al precario arsenal terapéutico existente.

El papel del hierro así como la formación de radicales libres en el mecanismo de acción de compuestos metálicos ha sido demostrado en varios experimentos utilizando diversas concentraciones de este metal y de antioxidantes de bajo peso molecular. En estos estudios se comprobó que en ausencia del hierro, la eficacia de arsenicales e antimoniales era drásticamente reducida <sup>39</sup>.

Varios compuestos inorgánicos de antimonio, arsénico así como de platino, se mostraron eficaces inhibidores del sistema enzimático de la tripanotona reductasa <sup>40</sup>, esencial para el balance redox de este tipo de parásitos.

### Ligandos Potenciales

Como se puede observar, el enlace a metales de diversos quimioterápicos comprendidos en el arsenal terapéutico han dado como resultado compuestos con mejor índice terapéutico. Sin embargo, moléculas orgánicas biológicamente activas contra leishmaniasis y aún no incluidas en este arsenal terapéutico constituyen una serie de ligandos potenciales en la elaboración de nuevos compuestos inorgánicos. Dentro de estas moléculas destacan los derivados quinolínicos e imidazólicos, entre otros.

### Derivados Quinolínicos

Varios derivados de origen vegetal o sintético que contienen anillos quinolínicos en su estructura presentan actividad leishmanicida <sup>23,41</sup>. Análogos de 8-quinolinaminas (ex. primaquina), vienen siendo ensayados contra varios protozoarios relacionados a enfermedades tropicales de gran impacto en salud pública como: *Plasmodium sp* (Malaria), *Trypanosoma cruzi* (Chagas) e *Leishmania donovani* (Kala azar) <sup>41,42</sup>.

Algunas quinonas, como atovaquona, parvaquona e menociona, presentaron actividad antimalárica, conllevando a un extensivo estudio de otros derivados contra estas graves protozoosis <sup>43</sup>. El uso de sistemas cargadores liposomales fue aplicado con éxito en el sentido de aumentar la eficacia leishmanicida de la atovaquona a pesar de que el aumento observado se mantuvo en niveles inferiores a los de los fármacos convencionales <sup>43</sup>.

Los antibióticos fluoroquinolónicos actúan en grupos cationes positivos de enzimas ADN girasa y Topoisomerasas, las cuales son esenciales para desenrollar la estructura de súper hélice de estos parásitos <sup>5,23,44</sup>.

Un gran número de derivados 8-hidroxi-quinolínicos han sido sintetizados y evaluados por

sus propiedades antitumorales y antimicrobiales <sup>5,44</sup>. Un nuevo derivado, el 7-[5'-(3'-fenilisoxazolino)metil]-8-hidroxi-quinolina, fue evaluado por su acción leishmanicida, presentando *in vitro*, actividad en concentraciones micromolares contra varias especies de *Leishmania sp* <sup>5</sup>.

La Marfloxacin es una fluoroquinolona de tercera generación que se mostró más efectiva que los antimoniales comerciales, N-metil-glucina (Glucantime®) y estibogluconato (Pentostan®), en concentraciones de 500 µg/mL donde su toxicidad es mínima <sup>22</sup>.

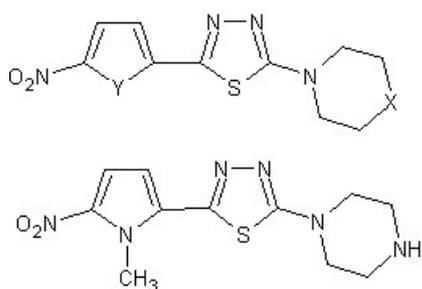
### Derivados Imidazólicos

Luego de haberse constatado la actividad leishmanicida del Ketoconazol en estudios *in vitro*, varios compuestos imidazólicos pasaron a ser investigados <sup>2,21,45-47</sup>. Estos derivados imidazólicos así como la anfotericina B, interfieren en la síntesis del ergosterol, un importante componente de la membrana celular <sup>21</sup>.

En particular, para el derivado imidazólico benzimidazol, ha sido propuesto como mecanismo de acción el enlace en residuos de fenilalanina y glutamato de subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ -tubulina. La importancia de los aspectos de la Relación Estructura química y Actividad biológica (REA) es evidenciada en dos aspectos. El primero de ellos es que diferentes especies de parásitos, cuyas características estructurales del receptor difieren sensiblemente, presentan un IC<sub>50</sub> que varía de 0,7 a 1,7 µM para el benzimidazol; estudios paralelos envolviendo derivados de dinitroanilinas demostraron que las formas amastigotas son cerca de 20 veces más sensibles que las formas promastigotas. El segundo aspecto está relacionado con el análogo albendazol, que fue inactivo en concentraciones superiores a 80 µM; estudios en derivados de dinitroanilinas también mostraron diferencias de actividad bastante significativas, habiendo resultado un IC<sub>50</sub> de 0,8 µM para cloroanilina y de 19 µM para trifluoroanilina <sup>47</sup>.

Los resultados de los estudios con itraconazol sugieren el uso de este compuesto como primera línea en terapias iniciales para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea <sup>2,21</sup>.

Otra serie de imidazoles ensayados pertenecen a la serie de tiodiazoles (Fig. 4). En esta serie el derivado sustituido con anillo piperazínico fue el más activo con valor de IC<sub>50</sub> de 0,19 µM, valor que expresa una eficacia bastante superior al control positivo (Pentosta®), ya que el IC<sub>50</sub> fue de 243 µM <sup>45,46</sup>.



**Figura 4.** Estructura general del compuesto más activo de la serie de tiodiazoles.

#### Quimioterápicos Diversos

La paromomicina, un antibiótico aminoglicosídico, también llamado aminosidina, fue ensayado en el tratamiento de leishmaniasis visceral presentando baja toxicidad. Sin embargo, dada la nefrotoxicidad y ototoxicidad, este fármaco, también inyectable, puede tener su empleo limitado en el caso de comprometerse las funciones renales <sup>48</sup>.

En lo que se refiere a la eficacia, el régimen terapéutico con aminosidina se mostró mejor que el control positivo (stibogluconato®), con significativo aumento de la tasa de curación después de 30 días de tratamiento, mostrándose como alternativa promisoría en el caso de desarrollar resistencia a compuestos antimoniales <sup>2,48</sup>.

Análogos a la pentamidina, como diaminazeno y diaminazeno-di-aceturato (Trypan®) <sup>49</sup>, así como diaminas alifáticas y aminoalcoholes <sup>50</sup> también están siendo evaluados y han proporcionado buenos resultados.

Entre los agentes antineoplásicos investigados con propósitos leishmanicidas se destacan el taxol, los antimetabólitos y la miltefosina <sup>50-53</sup>. El antineoplásico taxol presentó actividad *in vitro* contra *Leishmania donovani* en concentraciones del orden de 30 nM <sup>53</sup>. La miltefosina, un antineoplásico alquilfosfolipídico, se ha mostrado eficaz contra la leishmaniasis visceral, donde la gran ventaja de este fármaco está en la posibilidad de su administración vía oral. Para este fármaco, los estudios clínicos de Fase III ya están siendo realizados en la India, habiéndose relatado excelentes resultados contra *L. donovani* <sup>51-53</sup>.

#### CONCLUSIONES

A través de esta revisión bibliográfica se ha verificado que el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la leishmaniasis, así como para otras parasitosis tropicales, carece de medicamentos eficaces, hecho que se agrava con los

mecanismos de resistencia a los fármacos en uso. Se ve también en esta clase de compuestos una gran importancia de la bioinorgánica, no sólo en el desarrollo de fármacos, sino también para explicar los mecanismos de acción, en general muy dependiente del balance redox.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Rath, S., L.A. Trivelin, T.R. Imbrunite, D.M. Tomazela, M.N. Jesús & P.C. Marzal (2003) *Química Nova* **26**: 550-5.
- Amato, V.S., A.R.S. Padilha, A.C. Nicodemo, M.I.S. Duarte, M. Valentini, D.E. Uip, M. Boulos & V.N. Amato (2000) *Int. J. Infec. Dis.* **4**: 153-7.
- Chai, Y., S. Yan, I.L.K. Wong, L.M.C. Chow & H. Sun (2005) *J. Inorg. Biochem.* **99**: 2257-63.
- Raychaudhury, B., S. Banerjee, S. Gupta, R.V. Singh & S.C. Datta (2005) *Acta Trop.* **95**: 1-8.
- Dardari, Z., M. Lemrani, A. Bahloul, Sebban, M. Hassar, S. Kitane, M. Berrada & M. Boudouma (2004) *Il Farmaco* **59**: 195-9.
- Ashford, R.W. (2000) *Int. J. Parasit.* **30**: 1269-81.
- Demicheli, C., F. Frézard, M. Lecouvey & A. Garnier-Suillerot (2002) *Biochim. Biophys. Acta* **1570**: 192-8.
- Sereno, D., P. Holzmuller & J.L. Lemestre (2000) *Acta Tropica* **74**: 25-31.
- Dzamtika, S.A., C.A.B. Falcão, F.B. De-Oliveira, C. Marbeuf, A. Garnier-Suillerot, C. Demicheli, B. Rossi-Bergmann & F. Frézard (2006) *Chem. Bio. Int.* **160**: 217-24.
- Leandro, C. & L. Campino (2003) *Int. J. Antimicrob. Agents* **22**: 352-7.
- Ouellette, M., D. Légaré, A. Haimeur, K. Grondin, G. Roy, C. Brochu & B. Papadopoulos (1998) *Drug Resist. Updates* **1**: 43-8.
- Nan, A., S.L. Croft, V. Yardley & H. Ghandehari (2004) *J. Control. Release* **94**: 115-27.
- Kayser, O., C. Olbrich, V. Yardley, A.F. Kiderlen & S.L. Croft (2003) *Int. J. Pharm.* **254**: 73-5.
- Cohen, B.E. (1998) *Int. J. Pharm.* **162**: 95-106.
- Das, N., S.B. Mahato, K. Naskar, D.K. Ghosh & M.K. Basu (1990) *Biochem. Med. Metab. Biol.* **43**: 133-9.
- Valladares, J.E., C. Riera, P. González-Ensenyat, A. Díez-Cascón, G. Ramos, L. Solano-Gallego, M. Gállego, M. Portús, M. Arboix & J. Alberola (2001) *Vet. Parasitol.* **97**: 15-21.
- Kramp, K.L., K. Dewitt, J.W. Flora, D.C. Mudiman, K.M. Slunt & T.A. Houston (2005) *Tetrah. Lett.* **46**: 695-8.
- Basselín, M., G.H. Coombs & M.P. Barrett (2000) *Mol. Biochem. Parasitol.* **109**: 37-46.

19. Reguera, M.R, B.L. Tekwani & R. Balaña-Fouce (2005) *Comp. Biochem. Physiol. Part C* **140**: 151-64.
20. Mukherjee, A., P.K. Padmanabhan, M.H. Sahami, M.P. Barrett & R. Madhubala (2006) *Mol. Biochem. Parasitol.* **145**: 1-10.
21. Dogra, J. & V.N. Saxena (1996) *Int. J. Parasitol.* **26**: 1213-5.
22. Vouldoukis, I., S. Rougier, B. Dugas, P. Pino, D. Mazier & F. Woehrlé (2006) *Vet. Parasitol.* **135**: 137-46.
23. Rocha, L.G., J.R.G.S. Almeida, R.O. Macedo & J.M. Barbosa-Filho (2005) *Phytomed.* **12**: 514-35
24. Sanchez-Delgado, R.A. & A. Anzellotti (2004) *Mini-Rev. Med. Chem.* **4**(1): 23-30.
25. Mesa-Valle, C.M., V. Moraleda, J. Lazuen, D. Craciunescu & A. Osuna (1997) *J. Antimicrob. Chem.* **40**(1): 47-57.
26. Sanchez-Delgado, R.A., A. Anzellotti & L. Suarez (2004) *Met. Ions Biological Syst.* **41**: 379-419.
27. Abrams, M.J., S.P. Fricker, B.A. Murrer & O.J. Vaughan (1995) Pharmaceutical compositions comprising metal complexes (Johnson Matthey PLC, UK). PCT Int. Appl. 53 pp. CODEN: PIXXD2 WO 9505814 A1.
28. Faure, R., P. Savard, C. Doillon, B.J. Battistini, M. Olivier & B. Posner (2003) Therapeutic uses of peroxometallic compounds. (Can.). U.S. Pat. Appl. Publ. 37 pp., No. 631,804.
29. Minodier, P. & P. Parola (2006) Travel Medicine and Infectious Disease, artículo "in press", doi: 10.1016/j.tmaid.2006.09.004.
30. Mbongo, N., P.M. Loiseau, F. Lawrence, C. Bories, D.G. Craciunescu & M. Robert-Gero (1997) *Parasitol. Res.* **83**: 515-7.
31. Loiseau, P.M., D.G. Craciunescu, J.C. Doadrio-Villarejo, G. Certad-Fombona & P. Gayral (1992) *Trop. Med. Parasitol.* **43**: 110-4.
32. Mesa-Valle, C.M., M.N. Rodriguez-Cabezas, V. Moraleda-Lindez, D. Craciunescu, M. Sanchez-Moreno & A. Osuna (1998) *Pharmacol.* **57**: 160-72.
33. Navarro, M., T. Lehmann, E.J. Cisneros-Fajardo, A. Fuentes, R.A. Sanchez-Delgado, P. Silva & J.A. Urbina (2000) *Polyhedron* **19**: 2319-25.
34. Sanchez-Delgado R.A., K. Lazard, L. Rincon & J.A. Urbina (1993) *J. Med. Chem.* **36**: 2041-3.
35. Sanchez-Delgado, R.A., M. Navarro, H. Perez & J.A. Urbina (1996) *J. Med. Chem.* **39**: 1095-9.
36. Navarro, M., E.J. Cisneros-Fajardo, T. Lehmann, R.A. Sanchez-Delgado, R. Atencio, P. Silva, R. Lira & J.A. Urbina (2001) *Inorg. Chem.* **40**: 6879-84.
37. Navarro, M., F. Vasquez, R.A. Sanchez-Delgado, H. Perez, V. Sinou & J. Schrevel (2004) *J. Med. Chem.* **47**: 5204-9.
38. Nguewa, P.A., M.A. Fuertes, S. Ibora, Y. Najjreh, D. Gibson, E. Matinez, C. Alonso & J.M. Pérez (2005) *J. Biochem.* **99**: 727-36.
39. Mehta, A. & C. Shaha (2006) *Free Rad. Biol. Med.* **40**: 1857-68.
40. O'Sullivan, M.C. (2005) *Curr. Med. Chem.: Anti-Infect. Agents* **4**: 355-78.
41. Franck, X., A. Fournet, E. Prina, R. Mahieux, R. Hocquemiller & F. Bruno (2004) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**: 3635-8.
42. Jain, M., S.I. Khan, B.L. Tekwani, M.R. Jacob, S. Singh, P.P. Singh & R. Jain (2005) *Bioorg. Med. Chem.* **13**: 4458-66.
43. Cauchetier, E., M. Paul, D. Rivollet, H. Fessi, A. Astier & M. Deniau (2000) *Int. J. Parasitol.* **30**: 777-83.
44. Tournaire, C., R. Caujolle, M. Payard, G. Comenges, M.H. Bessières, C. Bories, P.M. Loiseau & P. Gayral (1996) *Eur. J. Med. Chem.* **31**: 507-11.
45. Foroumadi, A., S. Emami, A. Pournourmohammadi & A. Shafice (2005) *Eur. J. Med. Chem.* **40**: 1346-50.
46. Foroumadi, A., S. Pournourmohammadi, F. Soltani, M. Asgharian-Rezaee, S. Dabiri, S. Kharazmi & A. Shafice (2005) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**: 1983-5.
47. Armson, A., S.W. Kamau, F. Grimm, J.A. Reynolison, W.N. Best, L.M. McDonald & R.C.A. Thompson (1999) *Acta Tropica* **73**: 303-11.
48. Poli, A., S. Sozzi, G. Guidi, P. Bandinelli & F. Mancianti (1997) *Vet. Parasitol.* **71**: 263-71.
49. Macharia, J.C., A.J. Bourdichon & M.M. Gicheru (2004) *Acta Tropica* **92**: 267-72.
50. Del-Olmo, E., M. Alves, J.L. López, A. Inchausti, G. Yaluff, A.R. De-Arias & A. San Feliciano (2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**: 659-62.
51. Papagiannaros, A., C. Bories, C. Demetzos & P.M. Loiseau (2005) *Biomed. Pharmacot.* **59**: 545-50.
52. Peyron, C., R. Benhida, C. Bories & P.M. Loiseau (2005) *Bioorg. Chem.* **33**: 439-47.
53. Kapoor, P., A. Ghosh & R. Madhubala (1999) *FEMS Microbiol. Lett.* **176**: 437-21.