

Terapéutica antileishmania: revisando el pasado, el presente y el futuro

Dra. Laura Vásquez de Ricciardi

Trabajo de Incorporación a la Academia Nacional de Medicina como Miembro Correspondiente Nacional

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias producidas por especies del género *Leishmania*, un protozooario perteneciente a la familia *Trypanosomatidae*, parásito hemoflagelado que muestra predilección por los fagolisosomas del sistema fagocítico mononuclear (1,2). Son causadas por al menos 20 especies de parásitos. La infección es transmitida por la picadura de un vector, *Phlebotomo* sp (viejo mundo) y *Lutzomyia* sp. (nuevo mundo), denominados comúnmente jejenos o angoletas (3). En orden creciente de afección sistémica y posible gravedad la enfermedad se ha clasificado en lesiones cutáneas (LC) que cicatrizan espontáneamente en término de 3 a 18 meses y que suelen dejar cicatrices antiestéticas, lesiones mucosas mutilantes (LM), lesiones cutáneas difusas (LCD) y la afección visceral que amenaza la vida del paciente, pues el parásito infiltra las células fagocíticas de los tejidos y órganos internos (LV), ninguna de las formas precedentes muestran resolución sin tratamiento. Clínicamente, puede clasificarse como asintomática (infección reciente) subclínica (forma oligosintomática) y la clásica forma aguda (3-6). A pesar de una adecuada respuesta inmune dependiente de células T (que conduce a infección asintomática o auto cicatrizante), o de un tratamiento apropiado, las pruebas moleculares han mostrado que la infección intracelular (en macrófagos tisulares) probablemente se mantenga permitiendo la persistencia de parásitos residuales (7).

Los datos sobre prevalencia y brotes de la enfermedad son incompletos, y la sombra del subregistro pesa sobre las cifras oficiales, a pesar de ello es conocido que la enfermedad amenaza a 350 millones de hombres, mujeres y niños que

viven en 88 países alrededor del mundo, afectando severamente a 12 millones de personas, con una incidencia aproximada de 0,5 millones de casos de LV y 1,5 millones de casos de LC (8-10).

La leishmaniasis cutánea en América es causada principalmente por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Leishmania (Leishmania) mexicana* y *Leishmania (Viannia) guyanensis* y produce lesiones cutáneas (úlceras) sobre las partes expuestas del cuerpo, tales como la cara, brazos y piernas, pudiendo asociarse además a eosinofilia periférica (11). Adicionalmente, la enfermedad cutánea causada por subgénero (*Viannia*) puede progresar al compromiso mucoso (manifestada inicialmente como eritema y edema de la mucosa nasal). Ambas modalidades cutánea y mucocutánea requieren tratamiento (12).

La leishmaniasis visceral en América es causada comúnmente por *Leishmania (Leishmania) chagasi*. En Brasil acontece más del 90 % de los casos humanos del continente. En algunos países de los Andes (Venezuela, Ecuador, Colombia, Perú y Bolivia) es menos frecuente. En Venezuela se ha reportado una incidencia de LV de 0,2 casos por 100 000 habitantes. La leishmaniasis visceral afecta a individuos de todas las edades (13). Como se ha citado anteriormente, de manera tradicional el género *Leishmania* es agrupado en especies dermatotrópicas y viscerotrópicas, pero con la descripción de lesiones cutáneas causadas por especies viscerotrópicas y la observación de que *Leishmania braziliensis* puede causar presentaciones viscerales en pacientes con SIDA, queda demostrado que esta clasificación no resulta tan estricta (1). Las diferentes presentaciones anatomoclínicas de la enfermedad parecieran estar determinadas

entonces por el tropismo del parásito hacia diferentes órganos, la intensidad del parasitismo, la magnitud de la respuesta inflamatoria y la evolución de la respuesta inmune. Se desconoce si dichas diferencias son atribuibles al medio ambiente, al parásito o al hospedador, por tanto, se recomienda que cualquier paciente procedente de un área endémica con los signos o síntomas característicos (fiebre, hepatosplenomegalia, pancitopenia, pérdida de peso, tos, diarrea y adenomegalia) debe considerarse sospechoso y referirse para evaluación serológica y parasitológica, con la finalidad de confirmar el diagnóstico clínico presuntivo (13,14).

Existen dos modalidades para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, denominados tratamiento local y sistémico (15). El tratamiento local incluye *métodos físicos* tales como el uso de rayos infrarrojos, el láser de dióxido de carbono, la diatermocoagulación, la criodisrupción, la electroterapia y el curetaje o remoción quirúrgica, la *administración intra o perilesional de drogas* tales como los antimoniales pentavalentes, la solución hipertónica de cloruro de sodio y los anestésicos locales del tipo lidocaína. Del mismo modo se ha empleado con éxito controversial la aplicación tópica de fármacos como ungüento de paramomicina sola y asociada a gentamicina, el ungüento de artesunato (Plasmotrim®) y otros preparados de aplicación local no convencionales (6,16-24). Estas modalidades locales pueden ser empleadas sólo cuando existen pocas lesiones cutáneas (25). El empleo de la terapia intralesional reduce la cantidad de droga requerida, el costo de la terapia y la aparición de efectos adversos (23).

En la terapia sistémica de la leishmaniasis cutánea se utilizan los derivados antimoniales ya citados, solos o combinados con la aminosidina (Gabbromicina®) utilizando *sinergismo farmacológico*, la pentamidina, el ketoconazol (Nizoral®), itraconazol y fluconazol, el allopurinol y la anfotericina B (AmB®) simple o liposómica (AmBisome®), el interferón gamma, y más recientemente se ha introducido en la terapéutica la miltefosina como agente oral. Estas terapias están indicadas cuando hay lesiones múltiples o lesiones no susceptibles a ser tratadas perilesionalmente (21,24,26-35).

Las drogas empleadas tradicionalmente en el tratamiento farmacológico de la leishmaniasis visceral han sido los antimoniales pentavalentes comercializados a nivel mundial como estibogluconato de sodio (Pentostam®) y el antimonio meglumina (Glucantime®) junto con los antimoniales genéricos,

un compuesto sintetizado localmente ha ganado la confianza de los clínicos en muchos ámbitos de la geografía nacional (Ulamina), la paramomicina sola o en sinergismo con antimoniales, la pentamidina y drogas fungicidas tales como la anfotericina B o (AmBisome®) o el ketoconazol (Nizoral®), itraconazol y fluconazol, también se han empleado la combinación de antimoniales con interferón gamma en los casos resistentes, y la droga de más reciente introducción la miltefosina un agente oral con favorable índice terapéutico (2,22,36-39).

Al observar con fines prácticos la situación actual de la quimioterapia empleada en el tratamiento de la leishmaniasis en nuestro medio, es evidente que no han habido muchos progresos desde que los antimoniales comenzaron a emplearse para el tratamiento del kala-azar, hace 50 años (40). Aunado a esto, existe poca expectativa con relación al desarrollo de nuevas drogas por parte de la industria farmacéutica, debido a las limitaciones del mercado potencial (41). No obstante, los estudios bioquímicos y moleculares están reorientando la investigación al mostrar que el blanco para la quimioterapia es el amastigote intracelular que sobrevive y se divide en los macrófagos, en el interior de una vacuola parasitofora, que recuerda a un lisosoma secundario con un pH de 4,5-5,0. El medio ambiente ácido tiene implicaciones para las estrategias que garantizan la adquisición de nutrientes y la homeostasis iónica, involucrando una variedad de transportadores que podrían mediar la captación o expulsión de drogas, y además jugar un papel importante en determinar la susceptibilidad del parásito a la quimioterapia (14).

Aspectos históricos relevantes

Muchos médicos en América de Sur han descrito las manifestaciones cutáneo-mucosas de la enfermedad. Los estigmas encontrados en las momias indígenas peruanas y ecuatorianas, parecen comprobar su presencia en América tropical desde épocas muy remotas. En Brasil se le conoce con el nombre de Buba, Botón de Bahía, y úlcera de Bauru; con el nombre de Uta y de espundia en el Perú; de *pian de bois* en la Guayana francesa; de forest yaus en la Guayana inglesa y de *bosyaws* en la Guayana holandesa. En Venezuela, en los Estados Zulia, Táchira, Mérida, Trujillo y Falcón se conoce con el nombre de picada de pito. En 1909, muchos observadores reconocieron que la úlcera de Bauru en Brasil y *pian bois* (Guayana francesa) eran leishmaniosis y la identificaron con el Botón de Oriente. Juan Iturbe y Eudoro González,

en Caracas (Venezuela), encontraron en 1916 la *Leishmania braziliensis* en un enfermo proveniente de San Fernando de Apure, Estado Apure. Enrique Tejera en 1917 publicó varias observaciones hechas por él en el Estado Zulia, entre 1940 y en 1949 Félix Pifano reportó 36 casos en el Estado Yaracuy y el análisis de un foco selvático en el estado Bolívar (42-45).

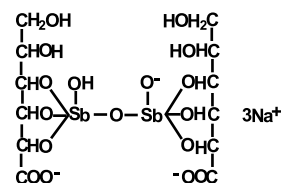
Independientemente de la ausencia de efectividad de los compuestos naturales, resinas y alcaloides probados, algunos se les ha atribuido propiedades curativas desde tiempo inmemorables, entre estos cabe citar: *Anacardium occidentale*, *Plantago major*, *Euphorbia hirta*, *Eucaliptos globosus*, *Matricaria chamomilla*, etc. Con posterioridad se incorporaron a la terapéutica los antisépticos, el permanganato en polvo, el calomel, soluciones de sublimado, pomadas con quinina, novarsenobenzol, dapsona, macrólidos, metronidazol y otros (44-46).

Las sales de antimonio, uno los más antiguos remedios metálicos conocidos, fue empleado por vez primera por Gaspar Vianna, bajo la forma de tártaro emético y describió su efectividad sobre un caso de leishmaniasis cutáneo mucosa (1912), el método consistía en emplear el compuesto en solución al 1 % en el agua destilada o en solución fisiológica, posteriormente se filtraba en bujía de Berkefeld y se administraba por vía parenteral, su efectividad fue probada también sobre las formas viscerales de la enfermedad en América y en la India. Escomel empleó la solución de óxido de antimonio, menos irritante y más estable, progresivamente se inició la síntesis por químicos de la industria farmacéutica de nuevos compuestos menos tóxicos y más efectivos, surgieron así los antimoniales pentavalente derivados del ácido fenilestibónico: *Stibosan*[®] (1923), *Neostibosan*[®] y *Ureastibamine*[®] (1928), *Solustibosan*[®] (1937), y finalmente el estibogluconato de sodio *Pentostam*[®] (1947) (40).

La primera descripción del kala-azar se debe a Clarke en 1882, quien lo observó en habitantes de los montes Garo en Asma (India), donde era conocido con ese nombre que significa fiebre negra, por el obscurecimiento de la piel de los enfermos con evolución prolongada. Su alto índice de letalidad y su identificación en regiones vecinas, promovió mucho interés en la etiología de la enfermedad. Leishman descubrió los pequeños cuerpos ovales del agente causal en el bazo de un soldado que había muerto por esta enfermedad en 1903 y Donovan corroboró el descubrimiento, observando el mismo parásito

en sangre obtenida por punción esplénica en otros pacientes. Ross lo consideró un nuevo género y lo denominó *Leishmania* y a la especie en particular *Donovani*. En 1904, Rogers logró su cultivo y observó que en las formas cultivadas se hacía aparente un solo flagelo. Se documentó su existencia en China, Sudán, Etiopía, Kenia, Senegal, en la cuenca del Mediterráneo y en el Mar Caspio. En el año 1913, Migone en Paraguay, descubrió el primer caso en América; un inmigrante italiano que había vivido en Brasil durante varios años; Romaña informó casos en el norte de Argentina; un grupo de estudio encabezado por Chagas describió en 1937 ocho casos en el estado de Pará en Brasil. Gatti describió casos en el norte de Bolivia y Pons, Martínez y Potenza en Venezuela (47).

Quimioterapia actual de las Leishmaniasis
Estibogluconato de sodio (*Pentostam*[®]) y
Antimoniato de meglumina (*Glucantime*[®])
Estructura química



La estructura exacta de estas drogas no se ha caracterizado pues está constituida por múltiples formas moleculares. Sin embargo, se conoce que el preparado comercializado de uso preferencial en América Latina el antimoniato de meglumina (*Glucantime*[®]) es producido por la reacción del antimonio pentavalente con N-metil-D-glucamina, que con el tiempo establece complejos de coordinación entre ambos, así cada átomo de antimonio está coordinado con al menos cuatro N-metil-D-glucamina hidroxilada; otras formas moleculares también están presentes acompañadas de una serie de oligómeros, lo que permite describir químicamente al fármaco como una mezcla compleja que existe en equilibrio en solución acuosa (48).

Farmacodinamia

Los antimoniales pentavalentes relativamente

atóxicos actúan como pro fármacos que son reducidos a la especie trivalente más tóxica y eficaz pues destruye los amastigotes dentro de los fagolisosomas macrofágicos. Tal reducción surge preferentemente en la etapa de amastigote intracelular, en fecha reciente se identificó una enzima, la reductasa de As^{5+} con capacidad de reducir Sb^{5+} a la forma Sb^{3+} . La hiperexpresión de dicha enzima en los promastigotes incrementó su sensibilidad a los fármacos (49). Estudios adicionales sugieren que los antimoniales actúan interfiriendo en el sistema redox de la tripanotona. En líneas de parásitos fármaco sensibles, Sb^{3+} induce una salida rápida de la tripanotona y glutatión desde las células e inhibe la reductasa de tripanotona, con lo que causa una pérdida notable del potencial de reducción de tiol en los parásitos (50). La hipótesis anterior ha recibido nuevo apoyo de la observación de que la resistencia generada contra los antimoniales en el laboratorio causa hiperexpresión de las enzimas biosintéticas del glutatión y poliamidas, con lo cual aumentan los niveles de tripanotona, la cual se conjuga con el fármaco. Otro mecanismo que además podría estar involucrado es la unión no específica del antimonial con los grupos sulfidrilos de las proteínas del amastigote. Cuando se administran intralesionalmente es probablemente que interfieran con la presión osmótica del citoplasma celular del parásito (51,52).

Farmacocinética

Presentan una fase de absorción inicial con una vida media de absorción promedio de 0,85 horas, una fase de eliminación rápida con una vida media de 2,02 horas, seguida de una fase de eliminación terminal más lenta con una vida media promedio de 76 horas, similar a la lenta excreción urinaria del antimonio trivalente. Esta fase podría relacionarse con la reducción del antimonial referida anteriormente, la cual contribuye con la toxicidad asociada a la terapia a largo plazo y altas dosis. Estos parámetros farmacocinéticos son similares cuando se administran por vía intravenosa o intramuscular (53).

Su distribución en el organismo puede ser descrita adecuadamente a través de un modelo farmacocinético de dos compartimientos, el primero representa un compartimiento hipotético central, que incluye el volumen de sangre o plasma y órganos de amplia perfusión dentro del cual es absorbida la droga, después de la administración intramuscular y desde donde es excretada a la orina. El segundo representa un compartimiento periférico, desde donde es distribuida

y podría además relacionarse con la conversión de antimonio pentavalente hacia antimonio trivalente, que se produce *in vivo*. Los antimoniales pentavalentes son sometidos a procesos de reducción transformándose en antimoniales trivalentes. Se reseñaran brevemente las rutas farmacocinéticas de ambos compuestos, pues difieren en cuanto a su distribución y excreción, en el entendido de que coexisten en los pacientes sometidos a terapia antimonial, pues pequeñas cantidades de Sb^{3+} son detectadas en la orina después de la administración de estibogluconato de sodio o formulaciones genéricas (39,53).

Los compuestos trivalentes tienen gran afinidad por las células, por tanto salen rápidamente del plasma, permanecen en la circulación unidos a los eritrocitos, donde interfieren con la función de la hemoglobina. Se conoce poco sobre su distribución en los tejidos del hombre. No obstante, es relevante la capacidad de los macrófagos para acumular, concentrar y retener los antimoniales intracelularmente durante al menos 3 días (54). Se excreta en su mayor parte por el riñón. La excreción renal es lenta, presumiblemente por las bajas concentraciones plasmáticas, de esta forma se mantiene un balance positivo de antimonio. Al suspender la terapia las concentraciones plasmáticas y eritrocíticas descienden lentamente y en orina pueden detectarse pequeñas cantidades de antimonio trivalente después de la administración de estibogluconato de sodio (53).

La tasa de eliminación de ambas especies de antimonio (Sb^{5+} y Sb^{3+}), al igual que la de otros metales, está influenciada significativamente por su unión a las proteínas plasmáticas. Hasta un 80 % puede aparecer en la orina 24 horas después de su administración. A pesar de su acelerada eliminación, niveles trazas de antimonio pueden ser detectadas en el cabello de los pacientes, 1 año después del tratamiento. Además, el nivel en sangre se eleva hasta cuatro veces durante el tratamiento, indicando que hay acumulación gradual de la droga (53,55).

Al evaluar la farmacocinética de la aplicación de dosis únicas de antimoniales pentavalentes, se ha evidenciado que los patrones de distribución de frecuencia del área bajo la curva (AUC) parecen ser bimodales y separaría a los pacientes, en aquéllos con baja exposición a antimonio, probables eliminadores rápidos y aquéllos con alta exposición, probables eliminadores lentos (56).

Se desconoce si la respuesta favorable al tratamiento con antimoniales pentavalentes, depende de que se alcancen concentraciones pico muy altas

o del mantenimiento de concentraciones valles inhibitorias a lo largo de día, esto último parece ser lo más importante, pues el tratamiento de la leishmaniasis visceral con estibogluconato de sodio a dosis de 10 mg Sb/kg cada 8 horas por 10 días es tan efectivo como 10 mg Sb/kg una vez al día por 30 días, y causa más rápida desaparición de los parásitos desde las muestras de aspirado esplénico. Esto parece sugerir que la administración cada 8 horas de estibogluconato de sodio podría resultar en sólo un 15 % del incremento en la concentración pico al final del tratamiento, pero podría resultar en un valle de concentración 15 veces más alto (53).

Después de la aplicación intramuscular, la disposición del antimonial en piel sana y con lesiones leishmánicas es equivalente, pero más lenta que la alcanzada en sangre (57).

Las formulaciones genéricas de antimoniales pentavalentes, sintetizadas como alternativa en latitudes geográficas con alta morbilidad (India, Brasil, Venezuela, entre otros) han resuelto parcialmente el problema, especialmente en el ámbito económico (2,58). Analizados separada o conjuntamente, los estudios comparativos indican que podrían ser tan efectivos como las formulaciones registradas (59). No obstante, hay que señalar que algunos lotes han resultado más cardiotoxicos (60,61). En el Laboratorio de Quimioterapia y Control del Centro de Investigaciones José Witremundo Torrealba, de la Universidad de Los Andes se sintetizó una de estas formulaciones genéricas bajo la denominación de Ulamina, especialidad en procesos de evaluación clínica controlada y registro ante el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, ente rector en salud en el país (38,62,63).

A continuación se describen brevemente los parámetros farmacocinéticos de la Ulamina obtenidos a partir de su administración por vía intramuscular a voluntarios sanos a dosis única de 5 mg/kg: al igual que con las formulaciones comercializadas la concentración de antimonio trivalente (Sb^{3+}) resultó dependiente de los procesos de reducción de antimonio pentavalente (Sb^{5+}), así un 20 % aproximadamente del Sb plasmático permanece en forma trivalente. Un balance positivo de Sb^{3+} resulta entonces de la conversión de Sb^{5+} en Sb^{3+} , posiblemente a nivel hepático o sistémico. Su farmacocinética se adapta a un modelo de eliminación de dos compartimientos con un V_d de 6,66 L/kg, mayor que el descrito para otras formulaciones, previamente citado. La Ulamina se absorbió completamente. Posiblemente, la droga

es retenida a nivel tisular y eliminada lentamente, dada la pequeña diferencia entre C_{max} ($1,12 \mu\text{g/mL}$) y la concentración mínima a las 24 horas ($0,28 \mu\text{g/mL}$) y adicionalmente, la diferencia entre $AUC_{0-\infty}$ y $AUC_{0-24\text{horas}}$ fue de 38,2 %, sugiere que un gran porcentaje de la droga no ha sido eliminado después de 24 horas. La capacidad de los macrófagos para acumular antimonio ya descrito, podría explicar al menos en parte, la baja concentración plasmática de Ulamina en humanos, pues la droga podría permanecer unida a los tejidos y a las proteínas intracelulares. En este estudio el Sb^{3+} mostró mayor volumen de distribución que el Sb^{5+} posiblemente por su gran reactividad electroquímica. Esta característica farmacocinética es compartida con el arsénico, cuya especie trivalente interactúa con los grupos tioles de las proteínas (64), un mecanismo que contribuye a incrementar la retención tisular. De hecho este se ha sugerido como uno de los mecanismos involucrados en el efecto leishmanicida de los antimoniales (65).

La Ulamina mostró una cinética de eliminación lineal, cuya última fase de eliminación parece depender de la liberación de la droga desde los tejidos. La $t_{1/2\beta}$ fue de 17,45 horas, menor que la formulaciones comercializadas ya citadas. Su principal ruta de eliminación fue renal a una tasa de $2,8 \mu\text{g/hora}$, ello depende probablemente de las bajas concentraciones plasmáticas. Apesar del limitado tamaño de la muestra estas propiedades parecen demostrar su capacidad para acumularse especialmente después de múltiples dosis, con lo cual se justificaría una reducción de la dosis a emplear e incluso la duración de la terapia (65).

Regímenes terapéuticos

El antimoniato de meglumina (Glucantime®) se debe emplear en régimen posológico individualizado, el ciclo corriente ha de ser de 20 mg/kg/día durante 20 días en caso de leishmaniasis visceral durante al menos 20 días, recomendándose planes duraderos a objeto de disminuir la aparición de resistencia, en franco ascenso en muchas regiones del mundo. En los niños la dosis por kilogramo es igual a la de los adultos. Se recomienda iniciar con 5 mg/kg/día hasta alcanzar progresivamente la dosis citada (66). Los pacientes que tienen buena respuesta muestran mejoría clínica en término de una a dos semanas de emprender el tratamiento. El medicamento se puede administrar cada 48 horas o a intervalos más largos, si surgen reacciones adversas en individuos debilitados. Las personas infectadas por VIH constituyen un problema clínico porque suelen mostrar recidivas

después de que inicialmente se obtuvieron buenos resultados (6).

Aplicación perilesional: se puede administrar solo o en combinación con lidocaína sin vasoconstrictor, en volúmenes iguales o en proporciones 1:2, según el tamaño y ubicación de la lesión, empleando para ello una jeringa odontológica, evitando así el trauma local. Se recomienda practicar una prueba de sensibilidad antes de iniciar la terapia, esta deberá aplicarse una vez a la semana, o cada dos semanas durante 6 a 8 semanas, según la evolución de la lesión (45).

Efectos tóxicos y adversos

Aunque los compuestos pentavalentes son mejor tolerados que los trivalentes, las reacciones adversas asociadas a su uso pueden ser severas. El efecto más temido y común es la cardiotoxicidad, usualmente manifestada como anomalías en el electrocardiograma y ocasionalmente como bradicardia severa. Estos cambios se asocian más frecuentemente con la aplicación de dosis altas y con terapias prolongadas. Las anomalías electrocardiográficas incluyen inversión de la onda T, elevación o depresión del segmento ST, y prolongación del intervalo QT, cambios que usualmente son reversibles pero que pueden preceder arritmias severas. En el caso de la leishmaniasis visceral, a menudo es difícil determinar si los cambios electrocardiográficos son consecuencia de la enfermedad o atribuibles a la toxicidad de la droga. Sin embargo, las reacciones idiosincrásicas no pueden ser excluidas y los pacientes con malnutrición, deterioro de la función renal o enfermedad cardíaca preexistente, pueden ser más sensibles a las propiedades cardiotoxícas de los antimoniales (67).

La función hepática y renal puede deteriorarse, observándose incluso elevación reversible de las enzimas hepatocelulares. Más recientemente se ha descrito la aparición de pancreatitis química en casi todos los pacientes. Ocasionalmente, puede presentarse anemia aplásica, hemolítica, leucopenia y trombocitopenia, las cuales pueden considerarse respuestas idiosincrásicas. Se ha reportado agranulocitosis y septicemia fatal durante la terapia con antimonio de meglumina (68). Reacciones leves incluyen fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, rash, urticaria, cefalea, síncope, disnea, edema facial, dolor abdominal y polineuropatía reversible. Pueden presentarse artralgias y mialgias al finalizar el curso terapéutico, manifestaciones más raras como choque y muerte repentina (6,52,69).

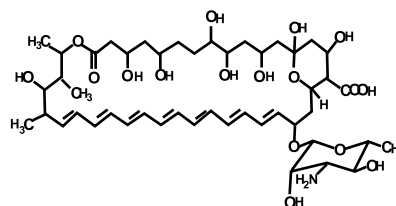
Los antimoniales pentavalentes están contraindicados en presencia de neumonía, tuberculosis, embarazo y en niños menores de 18 meses (22,70,71).

Cuando se utilizan perilesionalmente los preparados antimoniales comercializados y genéricos son capaces de generar una reacción cutánea local caracterizada por induración, edema, eritema y prurito (72).

A pesar de los reportes sucesivos de resistencia geográfica a la terapia antimonial, los ensayos de susceptibilidad a droga disponibles en la actualidad no parecen ajustarse al pronóstico del tratamiento *in vivo*, pues al ser comparados han demostrado ambigüedad (73).

Anfotericina B

Estructura química



Es un macrólido heptaénico que contiene siete dobles enlaces conjugados en la posición *trans* y es 3-amino-3,6 dideoximanosa (micosamina) unida al anillo principal por un enlace glucosídico. Por medio de cristalografía de rayos X, se ha demostrado que la molécula es rígida, cilíndrica y los grupos hidroxilo hidrófilos del anillo de macrólido forman una cara contraria a la porción poliénica lipófila. Existen varias formulaciones comerciales del compuesto, por ser insoluble en agua y se presenta como polvos liofilizados con sales biliares. Hay tres formulaciones de anfotericina B sometidas a ensayos clínicos: 1. anfotericina B en dispersión coloidal (Amphoci1®) 2. Formulaciones de anfotericina B en pequeñas vesículas unilamelares liposomas, asociados a lecitina de soya (fosfatidilcolina), colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol (AmBisome®), 3. Complejo lipídico de anfotericina B contenida en pequeñas vesículas multilamelares que varían en tamaño y concentración (74). Su aplicación se ha incrementado como resultado de cada vez más frecuentes recaídas después del tratamiento antimonial (75).

Farmacodinamia

Su actividad depende, al menos en parte, de su afinidad por los esteroides de membrana, principalmente ergosterol, permitiendo la aparición de poros o canales permeables al agua y pequeños cationes e iones. Un mecanismo adicional de acción, puede incluir el daño oxidativo de las células blanco, al menos *in vitro* (76). *Leishmania* tiene una composición de esteroides similar a la de los hongos patógenos, y el fármaco se liga a dichos esteroides preferentemente y no al colesterol del hospedador. En 1997 en Estados Unidos la FDA aprobó el uso de anfotericina B en liposomas (Ambisome) para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. La anfotericina B es un antileishmánico muy eficaz que cura prácticamente todos los casos de leishmaniasis visceral, en estudios clínicos, y se ha tornado en el fármaco indicado en individuos resistentes a los compuestos antimoniales (2). El fármaco resulta menos útil contra las presentaciones cutáneas y mucosas (6).

Farmacocinética

Su absorción gastrointestinal es insignificante, las soluciones diarias y repetidas de venoclisis con el complejo anfotericina B-desoxicolato (C-AMB), 0,5 mg/kg, en adultos generan concentraciones de 1 a 1,5 $\mu\text{g/mL}$ al final de la venoclisis y se reduce 24 horas después, el fármaco es separado del complejo y la anfotericina persiste en plasma ligada en más del 90 % a las proteínas. Entre 2 % y 5 % de cada dosis aparece en la orina si el fármaco se administra diariamente. Las enfermedades del hígado no ejercen ninguna modificación en su metabolismo. Por su unión extensa a los tejidos se advierte una fase terminal de eliminación con una semivida aproximada de 15 días (6).

Regímenes terapéuticos

La dosis recomendada para tratar la leishmaniasis visceral es de 3 mg/kg/día por vía intravenosa, los días uno a cinco, 14 y 21, momento en que la dosis se aumenta a 4 mg/kg y se amplía los días uno a cinco, 10, 17, 24, 31 y 38 en el caso de pacientes inmunodeprimidos. Se han estudiado ciclos más breves, y han tenido eficacia satisfactoria y pudieran ser una alternativa con un costo menor. Hubo índices de curación de 93 % y 89 % con ciclos de cinco días de dosis de 7,5 y 3,5 mg/kg, respectivamente y con una sola inyección de 5 mg/kg se logró cura de 91 % de los enfermos en una investigación que incluyó

a 46 personas (6). Algunos autores consideran que es una buena alternativa a los antimoniales en pacientes con leishmaniasis cutánea americana con compromiso mucoso (especialmente en infecciones por *L. braziliensis* y *L. guyanensis* (77).

Efectos tóxicos y adversos

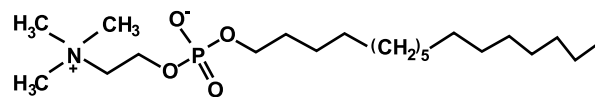
Su principal reacción adversa generada por la administración intravenosa, se acompaña de fiebre y escalofríos, que algunas veces puede presentar estridor respiratorio y modesta hipotensión, aunque el bronco espasmo verdadero y la anafilaxia son muy infrecuentes. La reacción cesa espontáneamente en un lapso de 30 a 45 minutos, la meperidina puede acortarla. La severidad de esta reacción puede disminuir con el uso de acetaminofen oral o hemisuccinato de hidrocortisona por vía intravenosa a razón de 0,7 mg/kg, al comenzar la venoclisis, reduce las respuestas (78).

Se ha descrito hiperazoemia en un 80 % de pacientes que reciben anfotericina B, acidosis tubular renal y aumento en las pérdidas renales de magnesio y potasio. La toxicidad depende de la dosis y es transitoria, el deterioro renal permanente es raro, a menos, que la dosis acumulada sea mayor de 3 a 4 gramos. La administración de cloruro de sodio ha disminuido la nefrotoxicidad, y por ello se recomienda, la administración de 1 litro de solución salina intravenosa, en aquellos pacientes adultos capaces de tolerar una carga de sodio y que no han recibido dicha cantidad en soluciones intravenosas (78,79).

La anemia hipocrómica normocítica es común con C-AMB, probablemente a causa de una disminución en la producción de eritropoyetina, además puede aparecer cefalalgia, náusea, vómito, malestar general, reducción de peso, flebitis en sitios de venoclisis periférica. Más raro puede aparecer trombocitopenia o leucopenia leve (6).

Miltefosina (Impavido®)

Estructura química



Es un análogo de alquilfosfocolina desarrollado inicialmente como un agente antineoplásico oral, cuya actividad leishmanicida fue mostrada en modelos animales en el decenio de 1980. Se ha constituido en una droga de primera línea en países como la India donde se aprobó su uso a partir de 1992, para el tratamiento de la leishmaniasis visceral también ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de las formas cutáneas y mucosas de la enfermedad, resultando especialmente valioso en pediatría (2,75,80,81).

Farmacodinamia

No se conoce en detalle el mecanismo de acción, entre los posibles blancos farmacológicos en que actuaría en las células de mamíferos están la proteincinasa C; la biosíntesis de fosfatidilcolina, en la cual la miltefosina inhibe la CTP:fosfocolina-citidiltransfera y la biosíntesis de la esfingomielina, situación en la cual los mayores niveles de ceramida celular pudieran desencadenar la apoptosis. Los estudios en *Leishmania* sugieren que el fármaco pudiera alterar el metabolismo de ester-lípidos, el envío de señales celulares, y la síntesis del mecanismo fijador de glucosilfosfatidilinosito (14). En fecha reciente se ha clonado un transportador de la miltefosina por el rescate funcional de una cepa de *L. donovani* resistente, generada en el laboratorio (82). El transportador es una trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de tipo P que pertenece a la subfamilia de la translocasa de aminofosfolípidos, y el fundamento de la resistencia a medicamentos al parecer es la mutación puntual en el transportador, con lo cual disminuye la captación del fármaco.

Farmacocinética

Después de ingerida la miltefosina se absorbe satisfactoriamente y se distribuye en todo el cuerpo humano. Las concentraciones plasmáticas son iguales a la dosis y las concentraciones séricas máximas para dosis de 50 a 150 mg/kg/día fueron de 20 a 80 µg/mL, con una vida media de 6 a 98 días (alrededor de 150 horas). En los parámetros farmacocinéticos no se observaron diferencia por edad y sexo (6,83).

Regímenes terapéuticos: se emplea en dosis de 100 mg/kg/día (en pacientes que pesan más de 25 kg). Se ha demostrado la eficacia contra la infección cutánea con un plan posológico similar, de hecho para algunos autores es aparentemente tan buena como

el antimonio de meglumina (84). También se ha probado la eficacia y la tolerancia en niños con LV en un pequeño número de pacientes (85) Se administra 2,5 mg/kg/día. No se puede aplicar el compuesto por vía intravenosa porque posee actividad hemolítica (2,6). Es necesario llamar la atención ante el riesgo de que el paciente descontinúe prematuramente el tratamiento por la rápida mejoría clínica que induce el fármaco, lo que podría convertirse en un riesgo de tolerancia o incluso falla terapéutica (86).

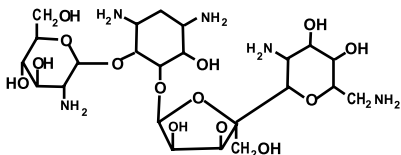
Efectos tóxicos y adversos

Se han presentado vómitos y diarrea como efectos adversos más frecuentes hasta en 60 % de los pacientes. También ha habido notificaciones de incremento en los niveles de transaminasas hepáticas y creatinina sérica. Se trata de efectos leves y resolutivos a corto plazo y desaparecen al interrumpir el tratamiento. El fármaco está contraindicado en embarazadas, antes de emprender el tratamiento la prueba de embarazo ha de ser negativa y se necesitan medidas de control anticonceptivo mientras dure el tratamiento y hasta por 60 días después de concluido. En la rata se observó un posible efecto en la fertilidad de los machos; están en marcha investigaciones para valorar dicho riesgo en personas. Sin embargo, los datos de estudios tempranos no han señalado que se observen en los varones los problemas de fertilidad de los machos detectados en modelos animales (6).

Muchos autores plantean la necesidad en el futuro inmediato de conducir estudios para evaluar la efectividad de la miltefosina en LV no procedente de la India, su eficacia en pacientes coinfectados con VIH, su eficacia contra otras formas de la enfermedad, su efectividad bajo condiciones prácticas, la generación de resistencia a la droga y la capacidad para mantener rutinariamente las prácticas contraceptivas (87). Al respecto, varios estudios han demostrado que la baja acumulación de miltefosina condiciona fenotipos de resistencia en promastigotes de *Leishmani*, y ésta se alcanzaría por dos mecanismos independientes: (i) incremento en el eflujo de droga mediada por la sobre expresión de glicoproteína P, y (ii) disminución en la captación de droga por inactivación del transportador de miltefosina *LdMT*, esta resistencia pudo ser conferida a los amastigotes de *L. donovani* y persistió *in vivo* (83,88).

Paramomicina o aminosidina

Estructura química



Es un aminoglucósido de la familia de la neomicina/kanamicina que ha mostrado eficacia en el tratamiento de la leishmaniasis y de otras infecciones causadas por protozoos. Consiste en tres amino azúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de 2 desoxiestreptamina central.

Farmacodinamia

Comparte el mismo mecanismo de acción que otros aminoglucósidos, se une a la subunidad ribosomal 30S bloqueando la síntesis de proteínas y disminuyendo la fidelidad de la traducción de mRNA en el ribosoma; adicionalmente, se ha demostrado su capacidad para perturbar la estructura y permeabilidad de la membrana citoplasmática. Todo lo anterior explica su efecto antibacteriano. Sin embargo, su actividad contra leishmania parece explicarse más por un fenómeno de interacción farmacocinética, al menos cuando se emplea por vía parenteral (89).

Farmacocinética

Son cationes fuertemente polares por lo cual su absorción gastrointestinal es muy limitada. Todos se absorben pronto en los sitios de inyección intramuscular, su volumen aparente de distribuciones el 25 % del peso corporal magro, cifra cercana a la del volumen de líquido extracelular (89).

Regímenes terapéuticos

Se ha aplicado por vía parenteral (dosis de 16 a 18 mg/kg/día) sola o combinada con antimoniales para tratar leishmaniasis visceral. Los índices de curación son variables según los autores. Y fluctúan entre el 68 % y 89 %, especialmente en áreas donde existe resistencia a los antimoniales. La presentación

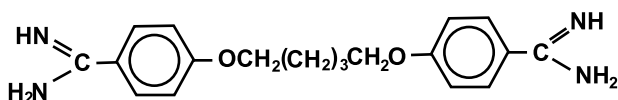
tópica que contiene 15 % de paramomicina en combinación con una base patentada del *Walter Reed Army Institute of Research* o con 12 % de cloruro de metilbenzonio ha mostrado eficacia variable en estudios clínicos del tratamiento de leishmaniasis cutánea, así como también una formulación tópica que asocia la paramomicina 15 % con gentamicina 0,5 % (2,14). Es de resaltar que en nuestro medio no está disponible ninguna de las especialidades citadas anteriormente.

Efectos tóxicos y adversos

Están limitados al potencial nefrotóxico y ototóxico de sus congéneres, cuando se emplean sistémicamente y además, está reportado dolor local en el sitio de la inyección y proteinuria. Su uso tópico en ungüento, se puede acompañar de reacciones leves y pasajeras tales como dolor, e induración no pruriginosa alrededor de la úlcera, una vez iniciado el tratamiento (89,90).

Pentamidina

Estructura química



Compuesto que pertenece a la familia de las diamidinas aromáticas con carga positiva, en la forma de sal de di-isetionato, se distribuye en el mercado para inyección (Pentan 300®) o para usar como aerosol (Nebupent®), la sal es relativamente hidrosoluble y hay que utilizarla en breve plazo, una vez preparada pues no es estable en solución.

Farmacodinamia: se acumula en el interior de la mitocondria y entre los efectos tempranos está la desintegración de cinetoplasto y el colapso del potencial de membrana mitocondrial. Estudios hechos en parásitos resistentes a pentamidina han sugerido también la participación importante de la mitocondria como punto en que actúan las propiedades antileishmánicas de la pentamidina, y en ellos la resistencia no se acompañó de una menor captación del fármaco, sino que se vinculó con menores

concentraciones del medicamento en el interior de la mitocondria (91).

Farmacocinética

Se absorbe bien desde los sitios de administración parenteral. Después de una sola dosis intravenosa el medicamento desaparece del plasma con una vida media aparente de minutos a horas, y luego de una hora de haberla inyectado intramuscularmente se observan las concentraciones plasmáticas máximas. La $t_{1/2}$ de eliminación es muy lenta y dura semanas o meses y el fármaco se liga en un 70 % a proteínas plasmáticas. Después de múltiples dosis parenterales, el hígado, los riñones, las suprarrenales y el bazo contienen las concentraciones máximas del medicamento.

Regímenes terapéuticos

Se ha utilizado con buenos resultados en ciclos de 12 a 15 aplicaciones intramusculares de 2 a 4 mg/kg/día o cada 48 horas para tratar la LV causada por *L. donovani*. El compuesto constituye una opción en caso de falla en la respuesta a los antimoniales o anfotericina B en liposomas o en casos de hipersensibilidad a los mismos. También se ha utilizado en cuatro dosis intramusculares de 3 mg/kg cada 48 horas, con resultados parciales en el tratamiento de la LC (2).

Efectos tóxicos y adversos

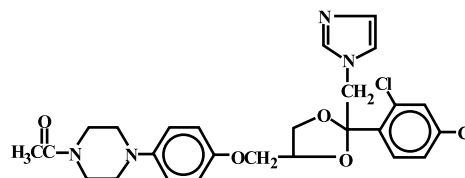
La pentamidina es un producto tóxico y en promedio la mitad de las personas que la reciben en la dosis recomendada presentarán algún efecto adverso. En relación con su toxicidad, su uso parenteral puede acompañarse de reacciones alarmantes y algunas veces peligrosas incluyendo taquicardia, mareos, cefalea y vómitos, probablemente a consecuencia de su capacidad de unirse a los receptores imidazolínicos.

Se han descrito pancreatitis e hipoglicemias y paradójicamente, hiperglicemias y diabetes insulino-dependiente, después de la administración de pentamidina. Por tanto debe medirse con cuidado y en forma seriada la glicemia. Es nefrotóxica y 25 % de los pacientes tratados terminarán con disfunción renal; si la concentración de creatinina en suero aumenta a más de 1,0 a 2,0 mg/100 mL tal vez sea necesario interrumpir el tratamiento y cambiar a otro agente. Otros efectos adversos, incluyen rash cutáneo, tromboflebitis, trombocitopenia, anemia, elevación de las enzimas hepáticas. Finalmente, se han reportado

abscesos estériles en el sitio de la inyección, por lo que muchas autoridades recomiendan su administración intravenosa (6,92).

Ketoconazol (Nizoral®)

Estructura química



Es un imidazol antifúngico de amplio espectro, que ha mostrado actividad antiparasitaria sobre *Leishmania sp.* El ketoconazol podría ser más efectivo que los antimoniales en el tratamiento de las infecciones causadas por *Leishmania mexicana*, pero menos en las infecciones causadas por *Leishmania braziliensis*: También ha mostrado efectividad contra *L major*.

Farmacodinamia

Su mecanismo de acción se explica por su capacidad de inhibir la enzima 14-alfa-demetilasa, una enzima del sistema microsomal oxidativo dependiente del citocromo P450. De esta forma deteriora la biosíntesis de esteroides de membrana y la función de sistemas enzimáticos conduciendo a la acumulación de 14 alfa metilesteroides (78).

Farmacocinética

Su absorción oral varía entre individuos, requiriéndose un medio ácido para favorecer su disolución. Después de una dosis oral de 200, 400 y 800 mg las C_{max} son aproximadamente 4, 8, 20 $\mu\text{g/mL}$. La vida media se incrementa con la dosis pudiendo alcanzar 8 horas cuando la dosis es de 800 mg. En sangre 84 % del ketoconazol permanece unido a las proteínas plasmáticas. Es metabolizado extensamente y sus metabolitos inactivos aparecen en las heces. Su concentración en la orina es muy baja.

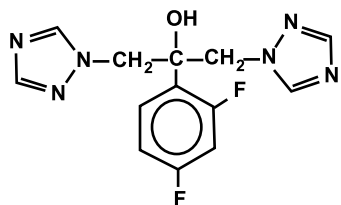
Regímenes terapéuticos

En niños se recomienda la dosis de 5 mg/kg/día por 21 días (66) para el tratamiento de la LV. En adultos se ha reportado el uso de una dosis de 600 mg/día por 30 días como agente oral en leishmaniasis cutánea del viejo mundo (2). También se ha usado con éxito a dosis de 400 mg/día, con un promedio de 80 dosis en los hombres y 70 dosis en las mujeres, en el tratamiento de lesiones cutáneas y cutáneo-mucosas en Trujillo (27).

Efectos adversos y tóxicos

Los más comunes son dosis-dependientes e incluyen náuseas, vómitos y anorexia. La administración de la droga con las comidas, a la hora de acostarse o en dosis divididas, podría mejorar la tolerancia. También está reportado rash alérgico o prurito sin rash y caída del cabello. Su capacidad de inhibir los sistemas enzimáticos-dependientes del citocromo P450 determina una inhibición de la biosíntesis de esteroides en el paciente, con las consecuentes anomalías endocrinológicas, como ginecomastia, disminución del deseo sexual e impotencia, azoospermia y descenso de la concentración de testosterona libre en el hombre y de estradiol en las mujeres pudiendo generar trastornos menstruales. No se ha reportado convincentemente la asociación entre el uso del ketoconazol y la enfermedad de Addison, sin embargo, se recomienda discontinuar la droga antes de procedimientos quirúrgicos mayores, y evitar el uso de dosis altas en pacientes traumatizados, con quemaduras extensas, o cualquier otra condición estresante. Está demostrada la aparición de hepatitis inducida por droga, potencialmente fatal. Igualmente, una elevación leve de la actividad de la aminotransferasa en plasma que ocurre en un 5 % a 10 % de los pacientes, por tanto se recomienda evaluar periódicamente la función hepática. El ketoconazol es teratogénico en animales por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas, ni durante el período de la lactancia (78).

Fluconazol (Diflucan®)

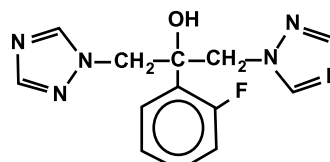


Es un bistriazol fluorado que comparte el mecanismo de acción del ketoconazol, pero con mejor perfil farmacocinético, mejor tolerancia y menor toxicidad. Su uso se ha descrito en pacientes VIH positivos con leishmaniasis visceral, asociado al alopurinol. Además constituye una opción terapéutica en pacientes que han desarrollado efectos adversos a los antimoniales pentavalentes. Se ha empleado con éxito a dosis de 200 mg/día durante 6 semanas en el tratamiento de infecciones por *L. major* (2,35,66,93,94).

Itraconazol se ha propuesto como terapia de mantenimiento para pacientes con LV y coinfección por VIH (75).

Lidocaína (Xilocaína®)

Estructura química



Es una aminoetilamida, prototipo de anestésico local amídico.

Farmacodinamia

Su uso en la terapia antileishmania ha mostrado una respuesta favorable sin que se conozca el mecanismo mediante el cual se explica su actividad, cabría esperar que modifique desfavorablemente la permeabilidad de las membranas del parásito, alterando su umbral de excitabilidad eléctrica. Su uso se reserva al tratamiento infiltrativo perilesional de las lesiones cutáneas, pudiéndose administrar solo o en combinación con la meglumina (20).

Farmacocinética

Se absorbe con rapidez después de su administración parenteral. La lidocaína se desalquila en el hígado por la acción de CYP hasta xilidida en monoetilglicina y xilidida de glicina, que se pueden metabolizar aun más hasta monoetilglicina y xilidida; los metabolitos intermedios conservan acción anestésica local.

Regímenes terapéuticos

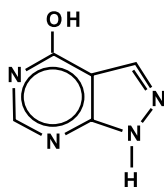
Se han realizado estudios comparativos con tres esquemas de terapéutica perilesional para leishmaniasis cutánea localizada: antimoniales pentavalentes solos, antimoniales pentavalentes mezclados con lidocaína al 1 % y lidocaína al 1 % sola. Con los tres esquemas consiguen excelentes resultados, aunque algo superiores con la mezcla de antimoniales pentavalentes-lidocaína (20).

Efectos adversos y tóxicos

Con relación a su toxicidad, por ser un anestésico local, interfiere con la función de todos los órganos en los que ocurra transmisión o conducción de impulsos eléctricos. Así, tiene efectos importantes sobre el sistema nervioso central, los ganglios autonómicos y las uniones neuromusculares. El peligro de las reacciones adversas es proporcional a la concentración del fármaco que alcance la circulación, de allí la importancia de una buena técnica infiltrativa. Sus efectos tóxicos sistémicos incluyen sensación de asfixia, tinnitus, disgeusia, vértigo y mareos, cuando las dosis se incrementan pueden ocurrir convulsiones, coma y depresión respiratoria. La depresión cardiovascular significativa se presenta cuando los niveles séricos producen marcados efectos en el SNC, sus metabolitos activos podrían contribuir con estos efectos (95).

Alopurinol (Aluron®)

Estructura química



El alopurinol, análogo de la hipoxantina, posee la siguiente estructura química: *Farmacodinamia:* activo *in vitro* contra una gran variedad de especies de *Leishmania* y *Trypanosoma*. Esta droga se ha utilizado en el tratamiento de la leishmaniasis por vía oral, basándose en estudios bioquímicos y enzimáticos de las purinas y de los ácidos nucleicos de estos parásitos. Aunque la tasa de curación en los estudios realizados resulta relativamente baja, se prueba su combinación con otros agentes para

mejorar su eficacia (30,33). En medicina veterinaria se ha demostrado que su empleo intermitente a largo plazo, puede mantener la remisión clínica en perros infectados con LV (75).

Farmacocinética

Se absorbe con relativa rapidez después de su ingestión, y en 60 a 90 minutos alcanza la máxima concentración plasmática. Cerca del 20 % se excreta con las heces en 48 a 72 horas, y 10 % a 30 % se elimina sin cambios por la orina. El resto se metaboliza hasta oxipurinol. La $t_{1/2}$ del alopurinol es de 1 a 2 horas y el oxipurinol de 18 a 30 horas, por lo que se administra sólo una vez al día. Ninguno de los compuestos se fija a proteínas plasmáticas (96).

Regímenes terapéuticos

Podría constituirse en una opción terapéutica combinado con ketoconazol cuando se desarrolla toxicidad por antimoniales a una dosis en niños de 20 mg/kg/día. Otros autores han mostrado que la combinación de alopurinol a una dosis de 15 mg/kg/día por 3 semanas asociado a Glucantime® 30 mg/kg/día por 2 semanas, fue mucho más efectiva que los resultados obtenidos cuando las drogas se emplearon por separado en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (97).

Efectos adversos y tóxicos

Con relación a su tolerancia, se ha reportado malestar general, retención urinaria aguda, cefaleas, mialgias, fiebre, dolor abdominal, reacción pruriginosa leve, erupción con maculopápulas y eventualmente lesiones exfoliativas, urticarianas o purpúricas e incluso síndrome de Stevens-Johnson. Menos frecuentemente leucopenia, leucocitosis o eosinofilia transitoria. Ocasionalmente hepatomegalia, mayores niveles de transaminasas en plasma e insuficiencia renal progresiva (96).

Terapéutica experimental

Los estudios bioquímicos y moleculares han estimulado a los investigadores para el desarrollo de numerosas estrategias en la búsqueda de mejores opciones terapéuticas; ante la demostración de resistencia adquirida a los antimoniales pentavalentes, o ante el compromiso de la eficacia del tratamiento convencional en situaciones como inmunosupresión, particularmente debida a coinfección con VIH. Entre

estas estrategias se incluyen las que describiremos a continuación:

Compuestos de origen natural son ciertamente de gran interés, por ejemplo algunos alcaloides esteroideos obtenidos de *Holarrhena curtisii*, han mostrado actividad leishmanicida (75). Otros compuestos naturales la licochalcona A, obtenido de una planta oriental *Glycurrhiza* y un alcaloide derivado de una planta boliviana *Galipea longiflora*, han mostrado razonable eficacia oral en modelos experimentales de LV y LC (14).

Complejos órgano metálicos: sales de platino (II) y (IV) a pesar de su toxicidad, mantienen atractivo para la terapéutica por su elevada actividad antileishmania (75). El compuesto trifenil. Sn salicilanilida tiosemicarbazona (TTST) cuya fórmula química es Ph_3Sn (OSal-TSCZH), es un antifúngico empleado inicialmente para preservar las cosechas de contaminación mitótica, y recientemente evaluado sobre el crecimiento de *L. donovani in vitro e in vivo*, mostrando amplia capacidad para reducir la carga de parásitos esplénicos, a través de la inhibición de la enzima superóxido dismutasa y generación simultánea de radicales superóxido, por lo que los autores lo proponen como prospecto para establecer nuevas líneas terapéuticas (98).

KY62 es un novel antifúngico polienico, soluble en agua, con una estructura química estrechamente relacionada con la anfotericina B, cuyos estudios preliminares en modelos de LV murina han mostrado resultados ampliamente significativos (75).

Inhibidores específicos de la escualeno sintetasa (enzima clave en la biosíntesis de esteroides de membrana): 3(bifenil-44-yl)-3-hidroxiquinuclidina BPQ-OH ha mostrado ser un potente inhibidor del crecimiento de *L. amazonensis*, conduciendo a profundos cambios en la ultra estructura del parásito, que podrían ir desde alteraciones discretas hasta destrucción total de la célula, dependiendo de la concentración de la droga y el tiempo de incubación, daño mitocondrial, cambios en la organización de la cromatina nuclear y alteraciones en la bolsa y membrana flagelar (99,100). Otros trabajos han mostrado que la inhibición de la esterol metinil transferasa en la misma especie de *Leishmania* afecta severamente el complejo mitocondrial (101).

Compuestos que contienen grupos indol y quinolina: 2(2''-dicloroacetamidobenzil)-3-(3'-indolilquinolina) han mostrado ser más activos *in vitro* que los antimoniales en ratones BALB/c infectados (75).

Compuestos 1H-pirazol-4-carbohidrazida han mostrado ser más efectivos sobre promatigotes de *L. amazonensis* que sobre las formas promatigotes de *L. chagasi* y *L. braziliensis* (102).

Derivado de la 8 aminoquinolina *sitamaquina* otra formulación oral que podría tener impacto en el tratamiento de la LV, su denominación química WR6062, actualmente en estudios de fases avanzadas de farmacología clínica (3,14,103).

Bifosfonatos: risedronato y pamidronato, los estudios con estas drogas han permitido la caracterización de los acidocalcisomas en tripanosomatides y su alto contenido de polifosfato y pirofosfato, y la hipótesis de que los bifosfonatos podrían interferir con el metabolismo del pirofosfato, enfocando actualmente el blanco farmacológico en la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, una enzima clave en la biosíntesis de isoprenoides (14).

Nuevos azoles además de lo citado se desarrollan estudios con formulaciones orales de *posaconazol* en modelos de infección experimental de *Leishmania amazonensis* (14).

Macrólidos: azitromicina oral, ha mostrado ser efectiva *in vivo e in vitro*, pero requiere de investigación adicional en leishmaniasis humana (77).

Derivados sintéticos oxigenados *35m4ac*, han mostrado resultados promisorios en infecciones experimentales de LV, al interferir con la función mitocondrial (14).

Inmunomoduladores: *Imiquimod* efectivo como terapia adjunta en el tratamiento de la LC induce la producción de óxido nítrico –ON-en los macrófagos. Adicionalmente, se han ensayado otros generadores de ON el nitroso-N-penicilamina (SNAP) en modelos de *L. braziliensis*. Otros como el *tucarezol* (benzaldehído sustituido) ha mostrado estimular a las células T CD4⁺ y promover la producción de citoquinas en las células T ayudadoras (Th1). Ensayando una vía inmune diferente la *anisomicina* ha mostrado restaurar las señales CD4 y activar proteínas MAP, favoreciendo la eliminación de parásitos en modelos murinos. Se ha probado la asociación de *picroliv* (estimulante del sistema humoral y celular, extraído de *Picrorrhiza kurooa* una hierba que crece en las regiones del Himalaya, usada en medicina ayurvédica y medicina tradicional en la India) con miltefosina en modelos experimentales de leishmaniasis visceral, la combinación permitió el uso de dosis subóptimas del fármaco antileishmania (9).

Drogas antimaláricas: atovaquona ha mostrado

ser efectiva en infecciones murina causadas por *L. donovani*, especialmente combinado con antimonial (103).

RECOMENDACIONES

Urge la necesidad de desarrollar protocolos terapéuticos dirigidos a prevenir la aparición de resistencia a los quimioterápicos disponibles, especialmente en países endémicos, empleando para ello modelos terapéuticos en los que se valore la aplicación del sinergismo farmacológico, con lo cual se podría mantener la sensibilidad, mejorar la efectividad del tratamiento, y reducir los costos al paciente y a los sistemas de salud. Asimismo, se debe favorecer y promover políticas dirigidas al control de la transmisión y mantener y desarrollar líneas de investigación dirigidas hacia la obtención de terapéuticos efectivos y novedosos, más activos y menos tóxicos capaces erradicar el parásito.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la infección por *Leishmania* persigue varios objetivos: eliminar el parásito, disminuir la duración, intensidad y magnitud de la enfermedad, prevenir las manifestaciones mucosas tardías y la gravedad de la afección visceral e interrumpir el ciclo de transmisión vectorial.

Dada la complejidad estructural y genética del parásito, los innumerables intentos quimioterapéuticos desarrollados entre grupos de investigadores, no existe un compuesto que permita alcanzar a corto plazo los objetivos antes señalados, a pesar de ello y con fines prácticos debemos reseñar que los antimoniales pentavalentes y ahora, la miltefosina, podrían ser considerados como los compuestos que más se aproximan al perfil del fármaco antileishmánico ideal, en aquellas áreas geográficas cuyos patrones de sensibilidad y efectividad no hayan sido afectados por los fenómenos de resistencia.

Resulta pertinente llamar la atención de las autoridades sanitarias del país, a los fines de que promuevan la síntesis local de los compuestos, o en su defecto garanticen su suministro a la geografía nacional, acortando así trámites burocráticos y administrativos que limitan y dificultan su adquisición, con lo que se retrasa inadmisiblemente la instauración del tratamiento en quienes han adquirido la infección o padecen la enfermedad.

Ante la probable persistencia parasitaria (105-107),

indiferentemente del protocolo terapéutico empleado, en esta patología como en otras, la cura clínica seguirá marcando la pauta del terapeuta.

Investigaciones presentes y futuras

El desarrollo y la optimización de la quimioterapia es sólo una de las rutas a explorar en la investigación de esta enfermedad, pues permanecen grandes incógnitas en áreas tan importantes como: 1) el desarrollo de una vacuna que no produzca enfermedad, 2) la determinación del papel desempeñado por el sistema inmune en su expresión, 3) el desarrollo de un método diagnóstico preciso, que establezca diferencias marcadas entre una infección antigua y una reciente, 4) el conocimiento de los determinantes moleculares de virulencia parasitaria entre especies, y 5) la determinación de las diferencias genéticas y/o raciales que tornan a un individuo susceptible o resistente a la infección.

La mejor defensa a largo plazo contra el parásito, continúa basada en las investigaciones dirigidas al conocimiento de su biología y la aplicación de esta en el diseño racional de mejores drogas y vacunas. Dado que la biología celular del patógeno difiere ampliamente de las células de su hospedador, el desarrollo de drogas con *toxicidad selectiva*, en medio de los avances moleculares y posgenómicos (genómica, proteómica, interactoma, el metaboloma y la biología de sistemas)(108), pareciera promisorio.

REFERENCIAS

1. Páez de Mourad B, Carchi La Corte M, Torres A, Vargas de Caminos N. Aspectos inmunoserológicos de la leishmaniasis. *Kasmera*. 1998;26(2):137-163.
2. Berman J. Current treatment approaches to leishmaniasis (Tropical and travel-associated diseases). *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16(5):397-401.
3. Olliaro P, Lazdins G, Fuhl F. Development in the treatment of leishmaniasis and trypanosomiasis. *Expert Opin. Emerging Drugs*. 2002;7(1):1-7.
4. Messa-Valle C, Moraleta-Lindez V, Craciunescu D, Osuna A. Antileishmanial action of organometallic complexes of Pt (II) and Rh (I). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1996;97(5):627- 635.
5. Alves M, Lopes J, Castro C, Pereira C. Subclinical form of the American visceral leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(8):889-893.
6. Phillips M, Stanley S. Quimioterapia de infecciones por protozoos. Amebosis, Giardiasis, Tricomoniasis,

- Tripanosomiasis, Leishmaniasis y otras infecciones por protozoos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. México: McGraw Hill; 2006.p.1049-1071.
7. Murray H, Berman J, Davies C, Saravia N. Advances in Leishmaniasis. The Lancet. 2005;366(9496):1561-1577.
 8. Organización Mundial de la Salud. Division of control of tropical diseases. Disease sheet: Leishmaniasis (The Disease) 1995.
 9. Gupta S, Sharma R, Srivastava V. Efficacy of picroliv in combination with miltefosine, an orally effective antileishmanial drug against experimental visceral leishmaniasis. Acta Tropica. 2005;94(1):41-47.
 10. Raychaudhury B, Banerjee S, Gupta S, Vir Sing R, Datta S. Antiparasitic activity of a triphenil tin complex against *Leishmania donovani*. Acta Tropica. 2005;95(Issue 1):1-8.
 11. Villegas E, Vásquez L, Rodríguez A. Peripheral eosinophilia in localized cutaneous leishmaniasis. Acta Científica Estudiantil. 2005;3(3):73-77.
 12. Golcalves G, Fernandez A, Carvalho R, Cardoso J, de liveira- Silca L, Maciel F, et al. Activity of a paromomycin hydrophilic formulation for topical treatment of infections by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* an *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Acta Tropica. 2005;93(2):161-167.
 13. Caldas A, Costa J, Aquino D, Silva AA, Barral-Neto M, Barral A. Are there differences in clinical and laboratory parameters between children and adults with American visceral Leishmaniasis Acta Tropica. 2006;97(3):252-258.
 14. Croft S, Coombs G. Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. Trends in Parasitology. 2003;19(11):502-508.
 15. Vásquez L, Scorza J. Toxicidad y efectos inesperados de los agentes antileishmánicos. Consejo de Publicaciones ULA. Talleres; 2002;6:74-85.
 16. Babajev K, Babajev O, Korepanov V. Treatment of cutaneous leishmaniasis using a carbon dioxide laser. Bulletin of the World Health Organization. 1991;69(1):103-106.
 17. Koff A, Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. J Am Acad Dermatol. 1994;31(5):693-708.
 18. Sharquie K. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. Indian J Dermatol. 1994;39(2):19-21.
 19. Asilian A, Jalayer T, Whitworth J, Gashemi M, Nilforooshzadeh M, Olliaro P. A randomized, placebo-controlled trial of a two-week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. Am J Trop Med Hyg. 1995;53(6):648-651.
 20. Yépez Y, Scorza J. Intralesional chemotherapy with meglumine plus lidocaine of localized cutaneous leishmaniasis in Trujillo state, Venezuela. Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental. 1995;XXXV(2):71-75.
 21. Dowlati Y. Treatment of cutaneous leishmaniasis (Old World). In Cutaneous leishmaniasis. Clin Dermatol. 1996;14(5):513-517.
 22. Grevelin S, Lerner E. Leishmaniasis. J Am Dermatol. 1996;34:257-272.
 23. Oliveira Neto M, Schubach A, Mattos M, Goncalves S, Piemez C. Pharmacology and therapeutics intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil- an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. Internat J Dermatol. 1997;36:463-468.
 24. Gomez E, Maruno M, Hosokawa A, Nonaka S, Suguri S, Katakura K, et al. Studies on oral treatment of cutaneous leishmaniasis with an artemisin derivate, Artesunate (Plasmotrim) in Ecuador Research Report Series. 1997;5:108-113.
 25. Najim R, Sharquie K, Farjou I. Zinc sulphate in the treatment of cutaneous leishmaniasis: An in vitro and animal study. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1998;93(6):831-837.
 26. Scorza J, Hernandez O, Araujo P. Nuevo tratamiento para la leishmaniasis tegumentaria. Dermatol Venez. 1986;89(2,3,4):82-84.
 27. Scorza J, Hernandez A, Villegas E, Márquez J, Marcucci M. Efectividad del Nysoral (Ketoconazol) para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y cutáneo mucosa en Trujillo, Venezuela. Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental. 1988.; XXVIII:32-39.
 28. Scorza J, Hernandez A, Villegas E, Marcucci M, Araujo P. Comprobación clínica del sinergismo entre Glucantime y la Gabbromicina en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria en Trujillo, Venezuela. Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental. 1988;XXVIII(1-2):23-26.
 29. Navin T, Arana B, Berman J, Chajón J. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis. 1992;165:528-534.
 30. Saenz R, Paz H, Johnson C, Marr J, Nelson D, Pattishall K, et al. Treatment of american cutaneous leishmaniasis with orally administered allopurinol riboside. J Infect Dis. 1989;160(1):153-157.

TERAPÉUTICA ANTILEISHMANIA

31. Guderian R, Chico M, Rogers K, Pattisshall M, Grogil M, Berman J. Placebo controlled of ecuatorian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;45(1):92-96.
32. Chance M. New developments in the chemotherapy of leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol.* 1995;89(Suppl 1):37-43.
33. Chico M, Armijos R, Racines J, Mancero T, Guderian P. Evaluation of allopurinol riboside against Ecuadorian cutaneous leishmaniasis. *Biomedica.* 1995;15(3):116-122.
34. Berman J. Treatment of New World cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Cutaneous Leishmaniasis. Clin Dermatol.* 1996;14(5):513-517.
35. Sundar S, Rai M. Advances in the treatment of leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15(6):593-598.
36. Fusai T, Durand R, Boulard Y, Paul M, Borjes C, Rivollet D, et al. Importance of drug carriers in the treatment of visceral leishmaniasis. *Med Trop Mars.* 1995;55(1):73-78.
37. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, Jong J, Wilde E, Sondorp E, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. *Clin Infect Dis.* 1995;21(1):188-193.
38. Scorza DJ, Morales C, Petit de Peña Y, Vásquez L, Rojas E, Scorza JV. Síntesis de un complejo antimonial pentavalente (Ulamina) y su aplicación experimental para el tratamiento de leishmaniasis cutánea localizada en Venezuela. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental.* 2006;XLVI(1):59-65.
39. Vásquez L, Scorza DJ, Scorza JV, Vicuña N, Petit Y, Bendezú H, et al. Ulamina, genérico pentavalente, posible alternativa para las leishmaniasis en Venezuela. <http://www.siccsalud.com>. 2007;Siccsalud.
40. Goodwin G. Pentostam (sodium stibogluconate): A 50- year personal reminiscence. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1995;89:339-341.
41. Oliveira F, Melo M. Vectors control importance on leishmaniasis transmission. *Men Inst Oswaldo Cruz.* 1994;89(3):451-456.
42. Pifano F. La leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. *Arch Venez Med Trop Parasit Med.* 1949;1:170-182.
43. León A, León R. Paleopatología dermatológica ecuatoriana. *Rev Med Méx.* 1976;56:33-48.
44. Rojas E. Diagnóstico y tratamiento de la Leishmaniasis cutánea. Centro de Investigaciones Parasitológicas "Dr. José W. Torrealba." Ministerio de Ciencia y Tecnología. 5ª edición. Trujillo. 2002.p.40-47.
45. Tejera E. La leishmaniasis Americana en Venezuela. *Rev Inst Nac Rafael Rangel.* 1981;XIV(1-2-3 y 4):119-142.
46. Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1991;85:212-213.
47. Dorante-Mesa S. Cinco casos de kala-azar en México. *Bol Med Hosp Infant Méx.* 1988;45(8):546-551.
48. Roberts W, McMurray W, Rainey P. Characterization of the antimonial antileishmanial agent meglumina antimoniate (Glucantime). *Antimicrobial Agents & Chemotherapy.* 1998;42(5):1076-1082.
49. Zhou Y, Messier N, Ouellette M, Rosen B, Mukhopadhyay R. *Leishmania major* LmACR2 is a pentavalent antimony reductase that confers sensitivity to the drug Pentostam. *J Biol Chem.* 2004;279:37445-37551.
50. Wyllie S, Cunningham M, Fairlam A. Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*. *J Biol Chem.* 2004;279:39925-39932.
51. Cunningham M, Fairlam A. Trypanothione reductase from *Leishmania donovani*. Purification, characterization and inhibition by trivalent antimonials. *Eur J Biochem.* 1995;230(2):460-468.
52. Tracy W, Webster L. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infection. En: JH Hardman, LE Limbird A, Goodman G, editores. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10ª edición. International Nueva York Mc Graw Hill; 2001.p.1097-1120.
53. Chulay L, Fleckenstein L, Smith D. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate and meglumine antimoniate. *Trans Roy Soc of Trop Med Hyg.* 1988;82:69-72.
54. Roberts W, Berman J, Rainey P. In vitro antileishmanial properties of tri- and antimonial pentavalent preparations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1995;39(6):1234-1239.
55. Rees P. Renal clearance of pentavalent antimony sodium stibogluconate. *Lancet.* 1980;2:226-229.
56. Jaser M, Yazigi A, Crift S. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharm-Res.* 1995;12(1):113-116.
57. Jaser M, Yazigi A, Kojan M, Croft S. Skin uptake, distribution, and elimination of antimony following administration of sodium stibogluconate to patients with cutaneous leishmaniasis. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 1995;39(2):516-519.
58. Sierra GA, Marlon E, Ferreira N, de Oliveira V. High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals. A comparative approach using historical controls. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(1):145-149.
 59. Veeken H, Ritmeijer K, Seaman J, Davidson R. A randomizer comparison of branded sodium stibogluconate and generic sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis under field conditions in Sudan. *Trop Med Int Health.* 2000;5(5):312-317.
 60. Sundar S, Sinha P, Agrawal N, Srivastava R, Rainey P, Berman J, et al. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among Kala-Azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(1):139-143.
 61. Rijal S, Chappuis R, Singh R, Boelaert L, Loutan L, Kiorala S. Sodium stibogluconate cardiotoxicity and safety of generics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;45:913-916.
 62. Gallignani M, Ayala M, Brunetto M, Burguera M, Burguera JL. Flow analysis-hydride generation-Fourier transform infrared spectrometric determination of antimony in pharmaceuticals. *Talanta.* 2003;59:923-934.
 63. Petit de Peña Y, Vicuna-Fernandez N, López S, Vásquez L, Scorza JV, Carrero P, et al. Metal Ions in Biology and Medicine. 2004;8:560-563.
 64. McKinney J. Metabolism and disposition of inorganic arsenic in laboratory animals and humans. *Environmental Geochemistry and Health.* 1992;14:43-48.
 65. Vásquez L, Scorza DJ, Scorza JV, Vicuña N, Petit de Peña Y, López S, et al. Pharmacokinetics of experimental pentavalent antimony after intramuscular administration in adult volunteers. *Current Therapeutic Research. Clinical and Experimental.* 2006;67(3):193-203.
 66. Necdet K, Cengiz M, Arzu B, Tahsin T. Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in an infant who developed pancreatitis caused by meglumine antimoniate. *Pediatric Infect Dis J.* 2001;20(4):455-457.
 67. Hepburn N, Nolan J, Fenn L, Herd R, Neilson J, Sutherland G, et al. Cardiac effects of sodium stibogluconate: Myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *QJM.* 1994;87(8):465-472.
 68. Hicsonmez G, Jama H, Ozsoylu S. Severe leucopenia during treatment of visceral leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1988;82:417.
 69. Oliveira M, Marsden P. Report of urticaria during the use of a pentavalent antimonial drug in a patient carrying mucosal leishmaniasis. (Correspondence). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1995;28(3):287.
 70. American Medical Association. Drug evaluation. Antiprotozoal agents. 6ª edición. Filadelfia: Saunders Co. Editions. 1986:1581-1589.
 71. Saenz R, Rodriguez C, Johnson, C, Berman J. Efficacy and toxicity of Pentostam against panamian mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;44(4):394-398.
 72. Vásquez L, Scorza JV, Vicuña-Fernández N, Petit Y, López S, Rojas E, et al. Comparación de tolerabilidad y físico-química entre lotes de antimonial comercial y no comercializado (Glucantime® Vs. Ulamina) en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. *MedUla.* 2003;12(1-4):4-8.
 73. Rijal S, Yardley V, Chappuis F, Decuyper S, Khanal B, Sinh R, et al. Antimonial treatment of visceral leishmaniasis: Are current in vitro susceptibility assays adequate prognosis of in vivo therapy outcome? *Microbes and Infection.* 2007;9(4):529-535.
 74. Bennett E. Antimicrobicos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. México: McGraw Hill; 2006.p.1225-1241.
 75. Loiseau P, Bories C. Recent strategies for the chemotherapy of visceral leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 1999;12(6):559-564.
 76. Ramos H, Valdivieso E, Gamargo M, Dagger F, Cohem B. Amphotericin B kills unicellular leishmaniasis by forming aqueous pores permeable to small cations and anions. *J Membrane Biology.* 1996;152(1):65-75.
 77. Monidier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(3):150-158.
 78. Bennett E. Antifungal agents. En: Hardman J, Limbird L, Goodman Gilman A, editores. Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. New York International Edition. 2001.p.1295-1312.
 79. Allen T. Liposomal drug formulations rationale for development and what we can expect for the future. *Drugs.* 1998;56(5):747-756.
 80. Croft S, Engel J. Miltefosine-discovery of the antileishmanial activity of phospholipids derivatives. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(Suppl 1):4-8.
 81. Soto J, Toledo J. Reflection and reaction. Oral miltefosine to the new world cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infectious Disease.* 2007;7(1):7.
 82. Perez Victoria F, Gamarro G, Ouellette M, Castany

- S. Functional cloning of the miltefosine transport: A novel P-type phospholipids translocase from *Leishmania* involved in drug resistance. *J Biol Chem.* 2003;278:49965-49971.
83. Perez-Victoria F, Sanchez-Cañete M, Seiifert K, Croft S, Sundat S, Castanys S, et al. Mechanisms of experimental resistance of *Leishmania* to miltefosine: Implications for clinical use. *Drugs Resistance Updates.* 2006;9(1-2):26-29.
 84. Mohebbali M, Fotouhi A, Hooshmand B, Zarei Z, Akhoundi B, Rahnama A, et al. Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran. *Acta Tropica.* 2007;103(1):33-40.
 85. Sundar S, Jha TK, Sinderman H, Junge K, Bachmann P, Berman J. Oral miltefosine y treatment in children with mild to moderate Indian visceral leishmaniasis. *Pediatric Infec Dis J.* 2003;22(5):434-438.
 86. Jacobs S. An oral drugs for Leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2002;347(22):1737-1738.
 87. Berman J, Bryceson A, Croft S, Ángel J, Gutteridge W, Karbwang J, et al. Miltefosine: Issue to be addressed in the future. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(Suppl 1):41-44.
 88. Seifert K, Perez-Victoria F, Stettler M, Sanchez-Cañete M, Castanys S, Gamarro F, et al. Inactivation of the miltefosine transporter, LdMT, causes miltefosine resistance that is conferred to the amastigote stage of *Leishmania donovani* and persist in vivo. *International J Antimicrobial Agent.* 2007;30(3):229-235.
 89. Chambers H. Aminoglucósidos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. México: McGraw Hill; 2006.p.1155-1171.
 90. Romero G, Lessa H, Macedo V, Carvalho E, Magalhaes A, Orge M, et al. Evaluation of aminosidine sulfate in the treatment of mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (V.) braziliensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1996;29(2):215-216.
 91. Bray P, Barrett M, Ward S, deKoning H. Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: Past, present and future. *Trends Parasitol.* 2003;19:232-239.
 92. Costa J, Morales M, Saldanha A, Barral A Burattini M. Diabetes mellitus associated with pentamidine isethionate in diffuse cutaneous leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1995;28(4):405-407.
 93. Reuss J, Sanchez R, Portilla J, Priego M, Merino E, Román F. Leishmaniasis visceral; estudio comparativo de pacientes con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1999;17:515-520.
 94. Alrajhi A, Ibrahim E, De Vol E, Khairat M, Faris R, Maguire J. Fluconazol for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med.* 2002;346(12):891-895.
 95. Catterall W, Machie K. Anestésicos locales. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. México: McGraw Hill; 2006.p.691-386.
 96. Burke A, Smyth E, FitzGerald G. Agentes analgésicos-antipiréticos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. México: McGraw Hill; 2006.p.671-715.
 97. Esfandiarpour I, Alavi A. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *International J Dermatol.* 2002;41:521-524.
 98. Bikramjit R, Banerjee S, Gupta S, Vir Singh R, Datta S. Antiparasitic activity of a triphenil tin complex against *Leishmania donovani*. *Acta Tropica.* 2005;95(1):1-8.
 99. Rodriguez J, Urbina J, de Sousa W. Antiproliferative and ultrastructural effects of BPQ-OH, a specific inhibitor of squalene synthase, on *Leishmania amazonensis*. *Experimental Parasitology.* 2005;111(4):230-238.
 100. Granthon A, Braga M, Rodriguez J, Cammerer S, Orenes L, Gilbert I, et al. Alterations on the growth and ultrastructure of *Leishmania chagasi* induced by squalene synthase inhibitors. *Veterinary Parasitology.* 2007;146(1-2):25-32.
 101. Rodríguez J, Bernardes C, Visual G, Urbina J, Vercesi A. Sterol methenyl transferase inhibitors alter the ultrastructure and function of the *Leishmania amazonensis* mitochondrion leading to potent growth inhibition. *Protist. Article in press, Correted Proof.* 2007.
 102. Bernandino A, Gomez A, Charret K, Freitas A, Machado G, Canto-Cavalheiro M, et al. Síntesis and leishmanicidal activities of 1-(4-X-phenyl)-N'-(4-Y-phenyl)methylene-1H-pyrazole-4-carbohydrazides. *European J Med Chem.* 2006;41(1):80-87.
 103. Bryceson A. A policy for leishmaniasis with respect to the prevention and control of drug resistente. *Tro Med In Health.* 2001;6(11):928-934.
 104. Kapoor P, Sachdev M, Madhubala R. Inhibition of glutathione synthesis as a chemotherapeutic strategy for leishmaniasis. *Tropical Med & International Health.* 2000;5(6):438-442.

105. Guevara P, Ramirez J, Rojas E, Scorza JV, Gonzalez N, Añez N. Letter to the editor. *Leishmania braziliensis* in blood 30 years alter. *Lancet*. 1993;341(8856):1341.
106. Aebischer T. Recurrent cutaneous leishmaniasis: A role for persistent parasites? *Parasitology Today*. 1994;10(1):25-28.
107. Ramírez JL. Impacto de la biología molecular, genómica y proteómica en el estudio de los Kinetoplastida. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*. 2006;XLVI(2):93-105.

Gac Méd Caracas 2009;117(2):111-117

La telemedicina en las medicaturas rurales en Venezuela

Drs. Gabriela Valero Briceño*, Leopoldo Briceño-Iragorry**, Tomás Sanabria***

La telemedicina (TM) es el empleo de las tecnologías de información y comunicaciones para brindar asistencia médica a quien lo requiera en sitios distantes. Básicamente consiste en la transferencia de información médica a través de redes de comunicación. La tecnología para desempeñar la telemedicina puede ir desde el uso de la simple red telefónica hasta los enlaces satelitales, pasando por el intercambio de señales de video y las teleconferencias remotas para trabajo en grupos, son entre muchas otras las posibilidades y aplicaciones.

La telemedicina en tiempo real emplea sistemas de video conferencia unidos a una serie de equipos periféricos, los cuales pueden incluir herramientas de evaluación médica tales como: estetoscopios digitales, ecocardiógrafos, electrocardiogramas, oftalmoscopios, otoscopios, etc. Las señales provenientes de estos equipos son capturadas en las entradas del equipo de videoconferencia (codificador-decodificador), que posee un dispositivo capaz de agrupar todas estas señales y prepararlas para su futura transmisión a distancia.

Académico, * Médico Rural-Residente, Centro Wonken, *Cardiólogo, Telesalud de Venezuela S.A.

Una seria limitante de la telemedicina en tiempo real es su costo. Esta tecnología que hemos visto ser utilizada en programas de vanguardia tecnológica como son el Programa de Telemedicina de Arizona (ATP) o el sistema de Tele cardiología utilizado por el Hospital Narayana Hrudayalaya en Bangalore, India, entre otros, permiten video conferencias de altísima definición, sin retardo y permiten inclusive a un operador de equipo de ultrasonido ser guiado por un experto de mayor experiencia para modificar la posición del paciente, del transductor e inclusive de actividades del paciente como “inspirar” o “espirar”, a pesar de estar a cientos de kilómetros de distancia. Para esto se requiere una conectividad y un gran ancho de banda que solamente centros de alto volumen o presupuestos muy abultados pueden afrontar.

Por el contrario, en nuestros países en vías de desarrollo, el mayor reto es llegar con medicina de alta calidad e información de especialistas a sitios remotos o al menos aislados, los más excluidos de la sociedad, donde el nivel de atención en salud ha sido muy deficiente y limitado, y esto con presupuestos usualmente muy reducidos.

La experiencia obtenida en casi 15 años en el Programa MANIAPURE nos ha obligado a