

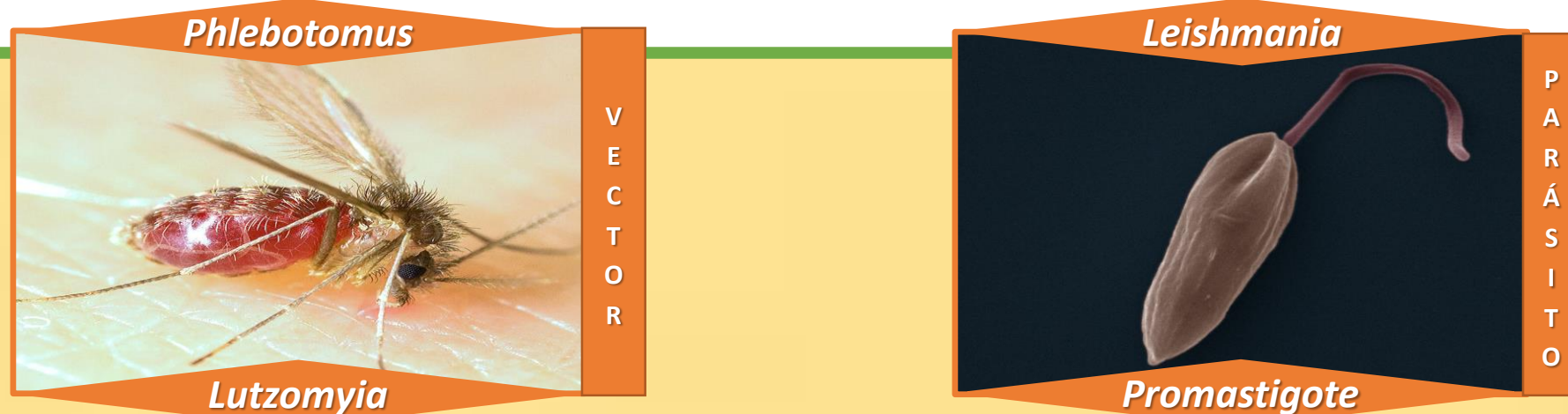


AVANCES EN LA TERAPIA ORAL DE LA LEISHMANIASIS

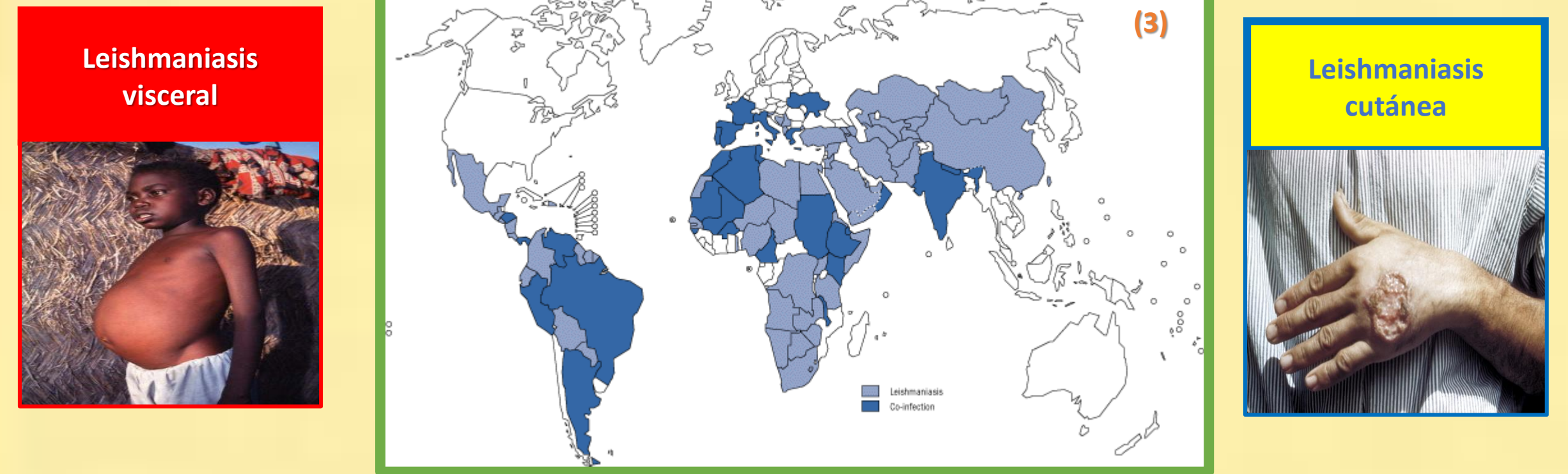
MARIO MAYOR MORO 02305104-K UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID FACULTAD DE FARMACIA

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad producida por protozoos parásitos intracelulares del género *Leishmania*, los cuales son transmitidos a través de la picadura de las hembras de flebotomos o moscas de la arena. (1)

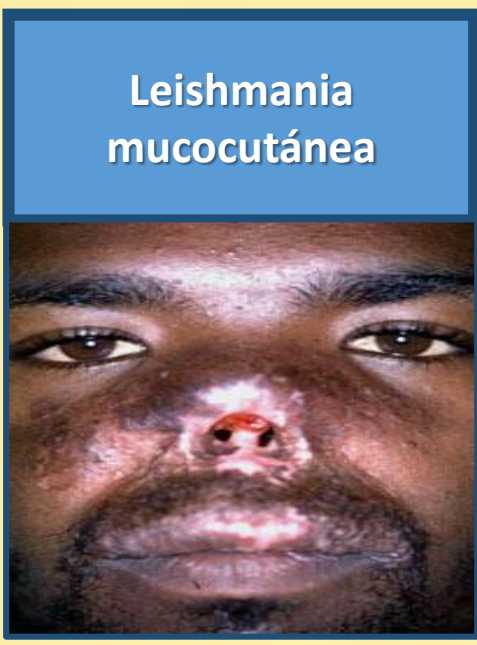
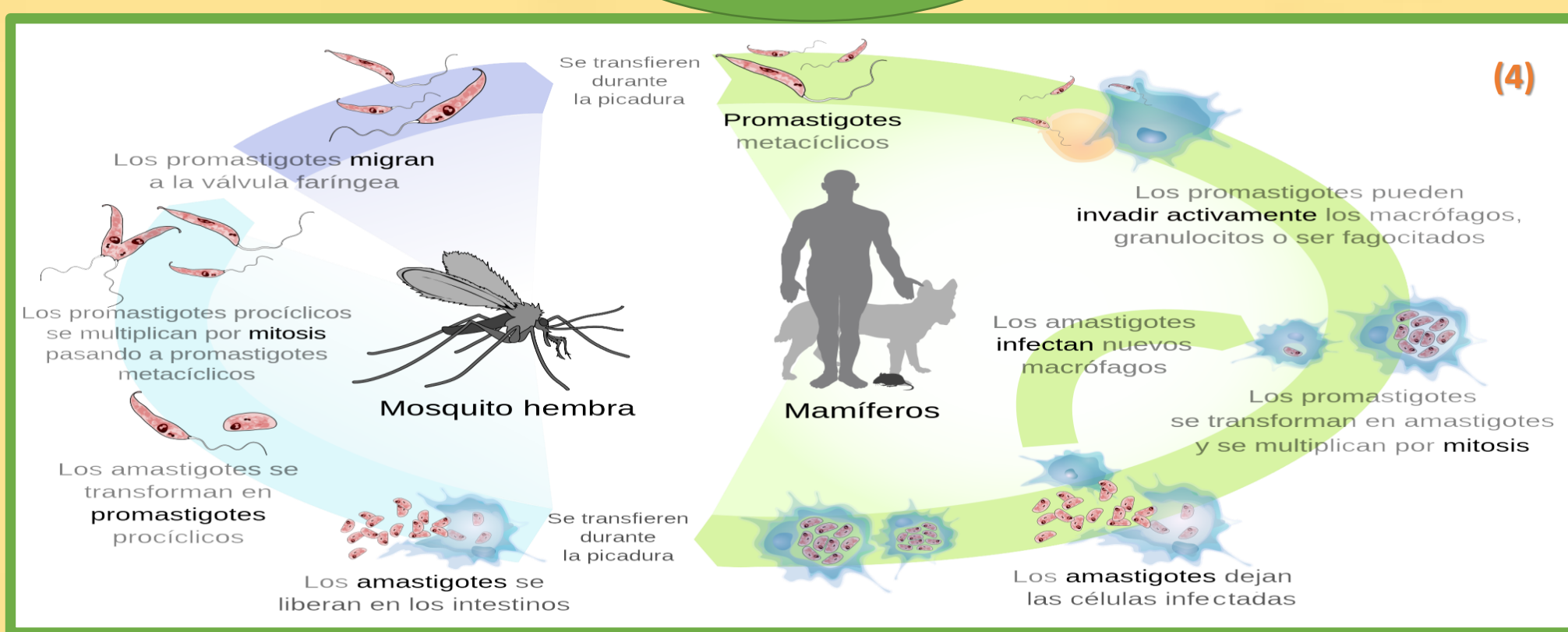


EPIDEMIOLOGÍA Y FORMAS CLÍNICAS



La distribución geográfica de la leishmaniasis se restringe generalmente a regiones tropicales y templadas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad es endémica en 98 países y en todos los continentes habitados (excepto Oceanía), con una incidencia anual estimada de 0,7-1,3 millones de casos de enfermedad cutánea y 0,2-0,4 millones de casos de enfermedad visceral. Cada destacar el aumento del número de casos de coinfección leishmaniasis-SIDA. (2)

CICLO BIOLÓGICO



OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo del presente trabajo es el de ofrecer un acercamiento a los distintos tipos de actuaciones y procedimientos realizados a corto-medio plazo por distintas líneas y grupos de investigación para obtener nuevos fármacos antileishmania de administración oral. Para poder desarrollar este objetivo, se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos obtenidos en PubMed, Medscape y Google Académico, los cuales presentan una antigüedad no superior a los 10 años desde 2016.

TERAPIA ACTUAL

El inconveniente de los tratamientos actuales es que presentan alta toxicidad, tienen problemas de resistencias (sobre todo a antimoniales y miltefosina), son caros y necesitan de largos periodos de tratamiento. Además, a excepción de la miltefosina, la mayoría de los fármacos son de administración parenteral, lo que hace necesario la hospitalización de los pacientes y por ello más probable el fracaso terapéutico por abandono del paciente.

NUEVOS FÁRMACOS Y FORMULACIONES

Una solución temporal a medio-corto plazo es el empleo de una terapia combinada de fármacos leishmanicidas, la cual permite limitar los inconvenientes descritos de la monoterapia y además consigue disminuir los costes, las dosis y el periodo de duración del tratamiento. Sin embargo, su eficacia resulta variable, por lo que la verdadera meta es conseguir el desarrollo de fármacos y/o formulaciones de administración oral, ya que es una ruta más sencilla para el paciente, es segura, evita dolor por inyección y es económica.

RESULTADOS

FÁRMACO	VÍA ADMIN.	MECANISMO DE ACCIÓN	TOXICIDAD (5, 6)
ANTIMONIALES	IM, IV o IL	Inhibición de la actividad glicolítica y de oxidación de ácidos grasos del amastigote	Cardiotoxicidad severa, pancreatitis, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad
ANFOTERICINA B	IV	Fijación a esteroides de membrana y alteración de su permeabilidad → lisis celular	Nefrotoxicidad severa, hipocalcemia, fiebre alta
AMBISOME	IV	Similar a anfotericina B	Nefrotoxicidad moderada
MILTEFOSINA	Oral	Estimulación de la respuesta inmunitaria frente a <i>Leishmania</i>	Vómitos y diarrea, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, teratogenicidad
PAROMOMICINA	IM/IV (LV), tópica (LC)	Inhibición de la síntesis proteica por bloqueo de la subunidad 30S ribosomal	Nefrotoxicidad severa, ototoxicidad, hepatotoxicidad
PENTAMIDINA	IM/IV	Inhibición de la replicación y transcripción del kinetoplasto	Aumento de la hiperglucemia por daño pancreático, taquicardias, cambios en ECG
IMIDAZOLES	Oral (ketoconazol, fluconazol, itraconazol) Tópico (miconazol, itraconazol)	Inhibición de la síntesis de ergosterol en la membrana del parásito	Baja eficacia, insuficiencia adrenal

IM: Intramuscular IV: Intravenosa IL: Intralésional LV: Leishmaniasis visceral LC: Leishmaniasis cutánea ECG: Electrocardiograma

FORMULACIÓN	PROPIEDADES	NUEVOS FÁRMACOS	PROPIEDADES
SLC DE ANFOTERICINA B 1. Nanosuspensiones 2. Nanopartículas (GCPQ) 3. Nanotubos de carbón funcionalizado (NCTs)	1. Mayor absorción y una disminución de la carga parasitaria frente a administración oral de Ambisome (no cura) 2. Mayor vectorización a órganos y menor concentración de fármaco en riñón. BDP oral > 24% 3. 97,6% de eficacia (aún no aprobada en humanos)	NITROIMIDAZOLES	DNDI-VL-2098: > absorción oral, supresión del 98,4% (ratón), estimulación RI Th1 PA-824: >99% supresión en administración oral (ratón)
		DERIVADOS DE 4-AMINOQUINALDINA	PP-9 y PP-10: > BDP oral. Supresión 88-98% vs. cepas R. y S. a antimoniales. No tóxicas a dosis terapéuticas
		ARILIMIDAMIDAS (AIAs)	DB745 y DB766: Activas vs. cepas R. y S. a antimoniales. BDP oral 25%. Mecanismo de acción desconocido
SLC DE ANTIMONIALES	β-ciclodextrina: x3 veces > concentración de fármaco en sangre frente a administración convencional, << carga parasitaria	AMIODARONA	Antiarrítmico efectivo vía oral vs. <i>L. mexicana</i> . Produce disrupción homeostasis Ca ²⁺ en mitocondrias. Miltefosina + amiodarona → curación 90% en ratones infectados
		PIRAZINAMIDA	Antituberculoso que produce inhibición de la síntesis de AAGG <i>Leishmania</i> . Activa vs. <i>L. major</i> in vivo e in vitro. < carga parasitaria, no tóxico a dosis terapéuticas

SLC: Sistemas de liberación controlada BDP: Biodisponibilidad Rt: respuesta inmunitaria R.: resistentes S.: sensibles AAGG: Ácidos grasos

CONCLUSIONES

Aún es muy temprano para poder determinar qué formulación o fármaco es el más indicado para conseguir una terapia oral efectiva contra la enfermedad. Sin embargo, los avances y logros obtenidos sobre todo con los SLC de anfotericina B, los nitroimidazoles y los derivados de 4-aminoquinaldina hacen verlos como serios candidatos preclínicos para conseguir este propósito. Mientras tanto, se debe seguir centrando los esfuerzos en la investigación, fomentando el descubrimiento de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevos vehículos para los ya conocidos, y empleando la terapia combinada de estos para evitar las limitaciones de la monoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leishmaniasis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. emedicine.medscape.com. 2016 [citado 2 de junio de 2016]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/220298-overview>
2. CDC - Leishmaniasis - Epidemiology & Risk Factors [Internet]. cdc.gov. 2016 [citado 2 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/epi.html>
3. WHO | Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases - Leishmaniasis [Internet]. who.int. 2016 [citado 2 de junio de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/CSR_ISR_2000_1leish/en/
4. Preguntas sobre la Leishmaniasis canina (I) [Internet]. medium.com. 2014 [citado 2 de junio de 2016]. Disponible en: <https://medium.com/@UltimaHoracom/preguntas-sobre-la-leishmaniasis-canina-i-c322f3c09b8#646bgak43>
5. de Menezes J, Guedes C, Petersen A, Fraga D, Veras P. Advances in Development of New Treatment for Leishmaniasis. BioMed Research International. 2015;2015:1-11.
6. Elmahallawy E, Agil A. Treatment of Leishmaniasis: A Review and Assessment of Recent Research. CPD. 2015;21(17):2259-2275.