

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGÍA**



**La anfotericina B en el tratamiento de la *Leishmaniosis***

**TRABAJO FIN DE GRADO PRESENTADO POR:**

**Elia Romero Álvarez  
(03941944-C)**

**Tutor:**

**Dr. Francisco Bolás Fernández**

**Madrid, 30 de Junio de 2015**



## Índice

1.Resumen .....	3
2.Introducción y antecedentes .....	3
2.1 ¿Qué es la leishmaniasis o leishmaniosis? .....	3
2.1.1 Epidemiología.....	5
2.1.2 Morfología.....	5
2.1.3 Ciclo Biológico.....	6
2.1.4 Clínica y sintomatología.....	9
2.1.5 Control y tratamiento.....	10
3.Objetivos .....	12
4.Metodología .....	12
5.Resultados y discusión .....	13
5.1 Anfotericina B .....	13
5.1.1 Estructura y propiedades físico-químicas.....	13
5.1.2 Propiedades farmacológicas .....	14
5.1.2.1 Mecanismo de acción .....	15
5.1.2.2 Espectro de acción .....	15
5.1.2.3 Resistencias .....	15
5.1.2.4 Efectos adversos .....	16
5.1.3 Toxicidad y eficacia.....	16
6.Conclusiones .....	18
7.Bibliografía.....	18



## 1. Resumen

La leishmaniasis se define como un conjunto de enfermedades de presentación clínica muy variada, que se caracterizan por ser producidas por parásitos intracelulares obligados pertenecientes al género *Leishmania*. Esta patología se transmite principalmente a través de las hembras hematófagas de insectos dípteros de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. La transmisión de la leishmaniasis es mantenida por un sistema biológico complejo, en el que participan un reservorio animal, el hombre, el parásito, y el flebótomo. Por esta razón, y para poder prevenir dicha enfermedad, se requiere de una combinación de estrategias, como son el diagnóstico y el tratamiento de los casos. Durante muchos años, los fármacos de elección para el tratamiento de la leishmaniasis han sido los antimoniales pentavalentes, sin embargo, y como consecuencia del incremento de las resistencias a éstos, y al resto de fármacos empleados, se tiende a su sustitución por alternativas como la anfotericina B. Teniendo en cuenta este hecho, el objetivo principal de este trabajo es realizar un análisis acerca de la idoneidad de la anfotericina B como fármaco de elección en el tratamiento de la leishmaniasis, para lo cual se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos, publicados en los últimos 10-15 años, relacionados con el papel de la anfotericina B como fármaco leishmanicida. La anfotericina B es producida junto con anfotericina A por *Streptomyces nodosus*, y actúa uniéndose a los esteroides, presentes en la membrana celular de los hongos y *Leishmania*, generando un incremento de la permeabilidad de la misma, lo que ocasiona una pérdida de los componentes intracelulares. Una de las propiedades más relevantes de la anfotericina B estudiadas en este trabajo, es la de sus estados de agregación, pues condicionan tanto su actividad como su toxicidad. Por ello, se concluye, que es de vital importancia el control de esta propiedad de la anfotericina B, pues influye tanto en la distribución del fármaco en el organismo como en la interacción con el ergosterol de las células fúngicas y de los parásitos, y con el colesterol de las células de los mamíferos.

## 2. Introducción y antecedentes

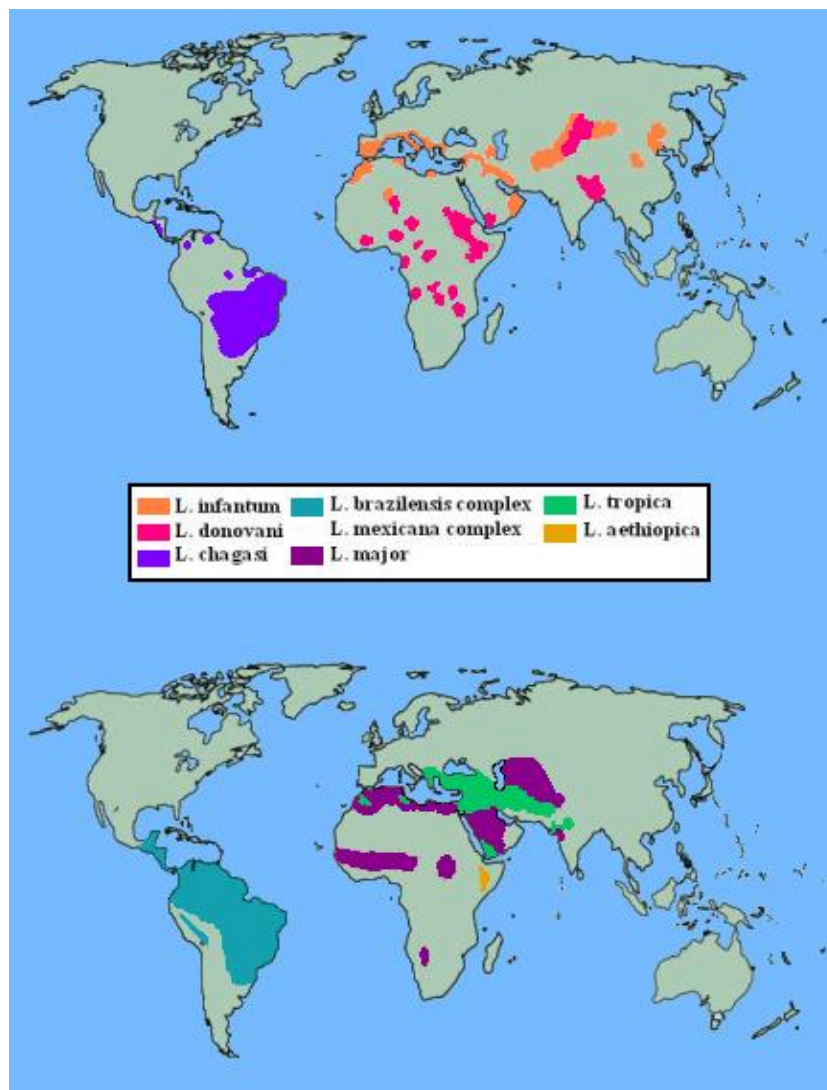
### 2.1 ¿Qué es la leishmaniasis o leishmaniosis?





La leishmaniasis es un conjunto de enfermedades de presentación clínica muy variada que se caracterizan por ser producidas por parásitos intracelulares obligados pertenecientes al orden *Kinetoplastida*, familia *Trypanosomatidae*, género *Leishmania*.<sup>(1)</sup>

La infección humana es causada por 21 de las 30 especies distintas capaces de causar infección en los mamíferos, incluyendo: el complejo *L. donovani*, (constituido por *L. donovani* y *L. infantum* conocida como *L. chagasi* en el Nuevo Mundo), el complejo *L. mexicana* (que incluye *L. mexicana*, *L. amazonensis* y *L. venezuelensis*) del Nuevo Mundo; *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, del Viejo Mundo; y el subgénero *Viannia* (formado por *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, y *L. (V.) peruviana*) también del Nuevo Mundo.<sup>(2)</sup>



**Figura 1. Mapa de distribución de las principales especies de *Leishmania* adaptado de (3).**



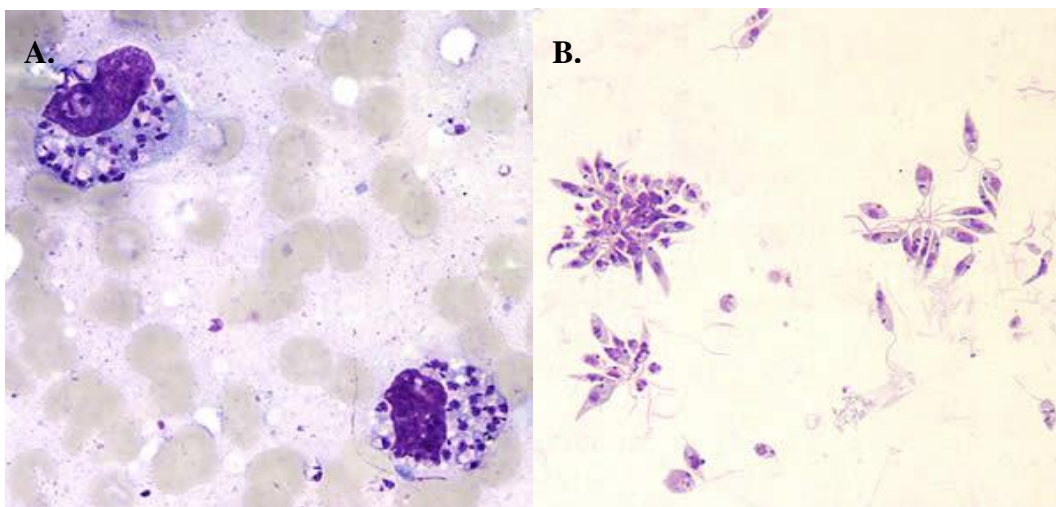
### 2.1.1 Epidemiología

A nivel mundial la transmisión vectorial es la más común. La leishmaniasis se transmite principalmente a través de la hembra hematófaga de insectos dípteros de los géneros *Phlebotomus* en el Viejo Mundo (Europa, Norte de África, Medio Este y Asia), y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo (Sur de Estados Unidos hasta el Norte de Argentina).<sup>(4)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que cada año se producen 1,3 millones de nuevos casos, y entre 20.000 y 30.000 defunciones. Su prevalencia es de 12 millones de personas en todo el mundo, con otros 310 millones de personas en riesgo de infección. Es considerada una de las enfermedades infecciosas más importantes, hecho debido en gran parte al considerable incremento del número de casos como consecuencia de los movimientos migratorios a zonas potencialmente peligrosas.<sup>(6)</sup>

### 2.1.2 Morfología

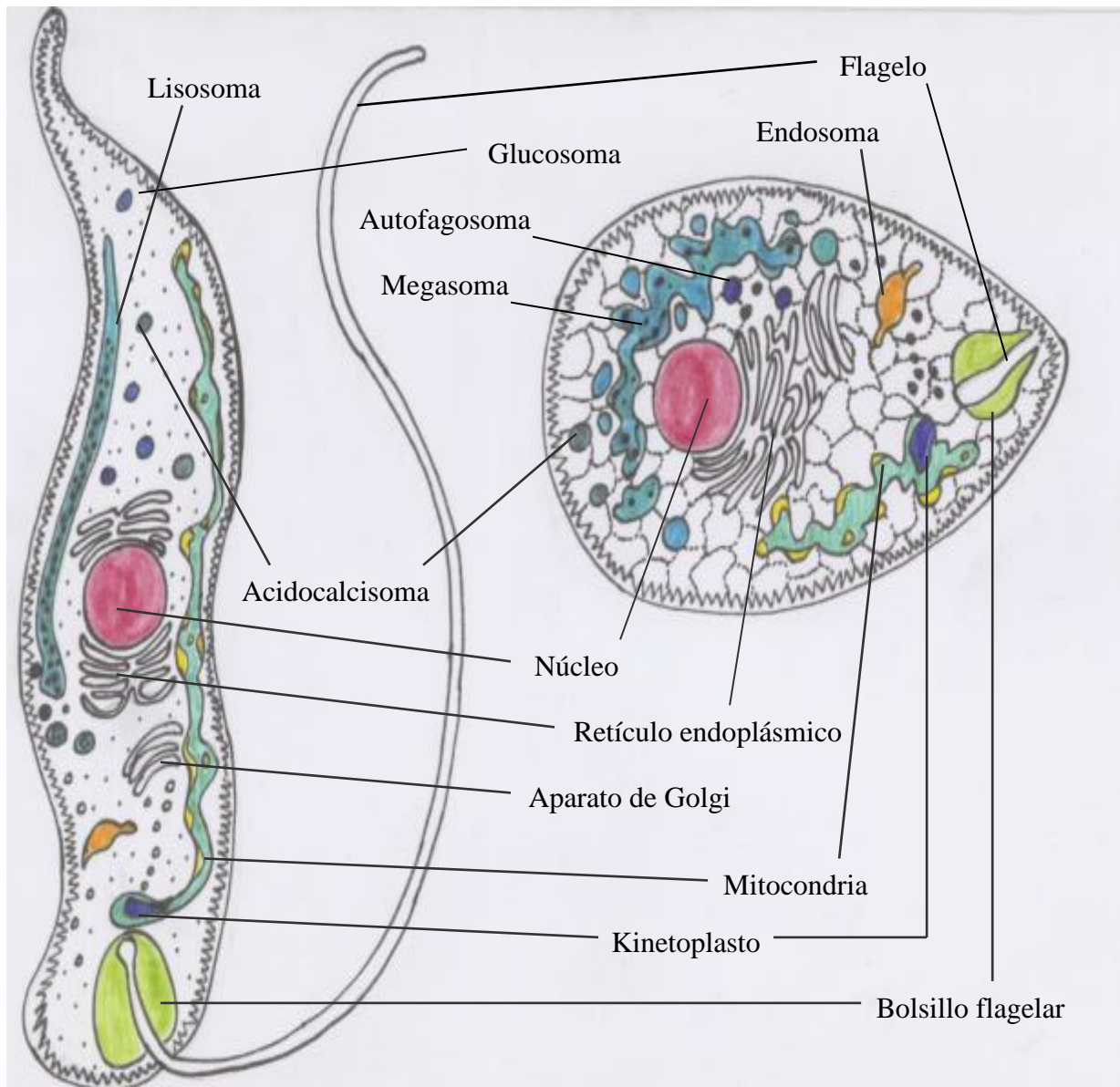
El género *Leishmania* tiene fundamentalmente dos formas o estadios de desarrollo, el amastigote y el promastigote. El amastigote se caracteriza por ser inmóvil, presentar una forma ovalada o esférica, poseer una membrana, un gran núcleo localizado en uno de sus extremos (aunque en ciertas ocasiones puede encontrarse en la parte central del mismo), y por medir entorno a 2,5-3,5 micrómetros. Suelen hallarse invadiendo macrófagos y otros tipos de células fagocíticas mononucleares en los vertebrados.<sup>(7)</sup>



**Figura 2. Amastigotes (A) y promastigotes (B) de *Leishmania* (2).**



El promastigote por su parte, es alargado, mide entre 18-20 micrómetros, y posee un núcleo en posición excéntrica. En un extremo se encuentra el cinetosoma del cual nace un flagelo corto y anteronuclear, y detrás de éste se halla el kinetoplasto, constituido por ADN extracromosómico ligado a la mitocondria. Se localizan y desarrollan principalmente en el intestino del hospedador invertebrado. <sup>(7)</sup>



**Figura 3. Formas morfológicas de *Leishmania*.**

### 2.1.3 Ciclo Biológico

Cuando el vector toma sangre de un vertebrado infectado para alimentarse, ingurgita sangre infectada y tejidos dérmicos con amastigotes que se liberan en el intestino y se adhieren a las microvellosidades de la pared luminal. Seguidamente,





estos amastigotes, se multiplican por varias generaciones hasta convertirse en promastigotes metacíclicos, que se anclan a la hipofaringe y probóscide del vector, listos para infectar a un nuevo hospedador. La transformación del amastigote a promastigote metacíclico infectante tiene lugar durante las siguientes 24 - 48 horas, tras la ingurgitación. <sup>(8)</sup>

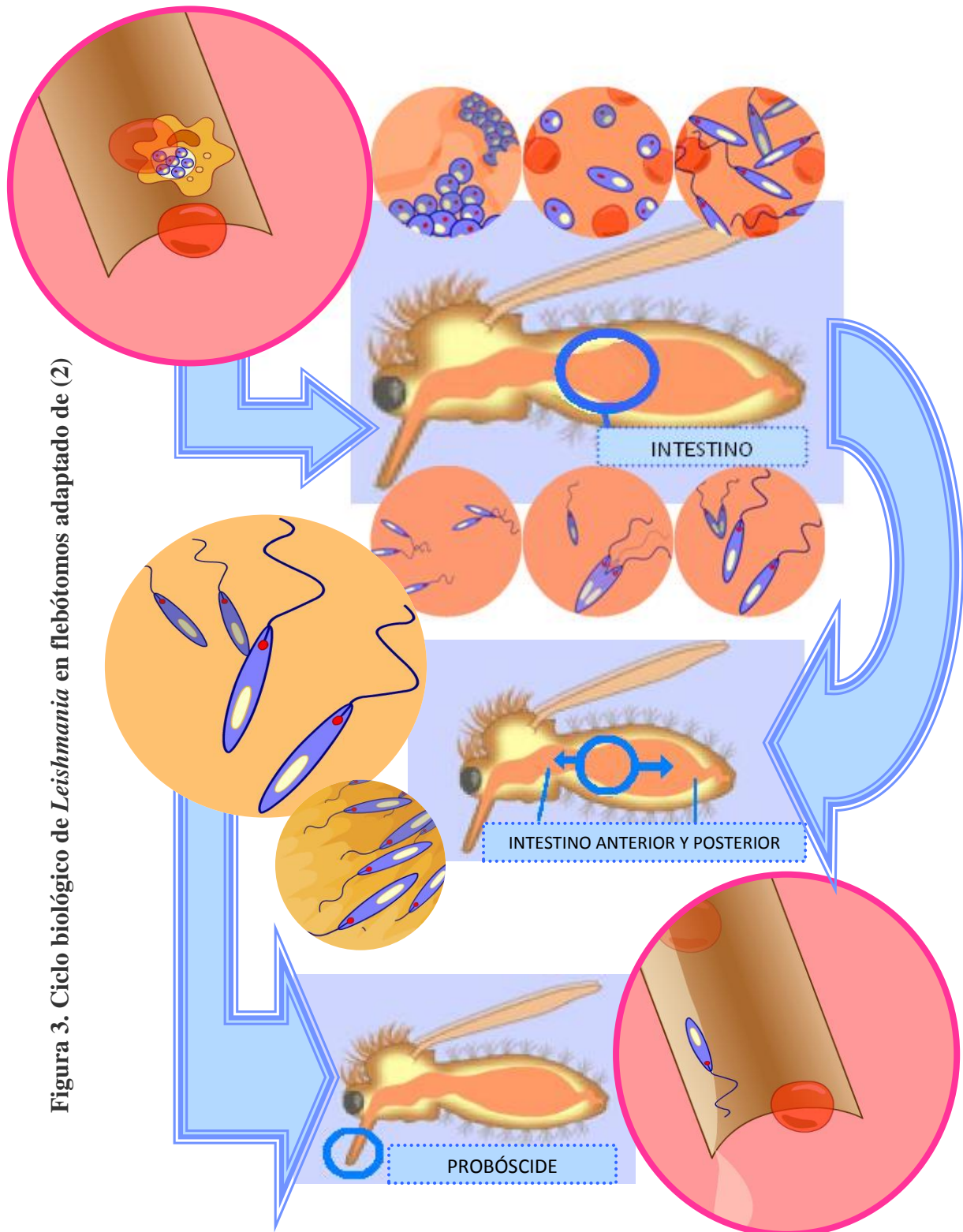
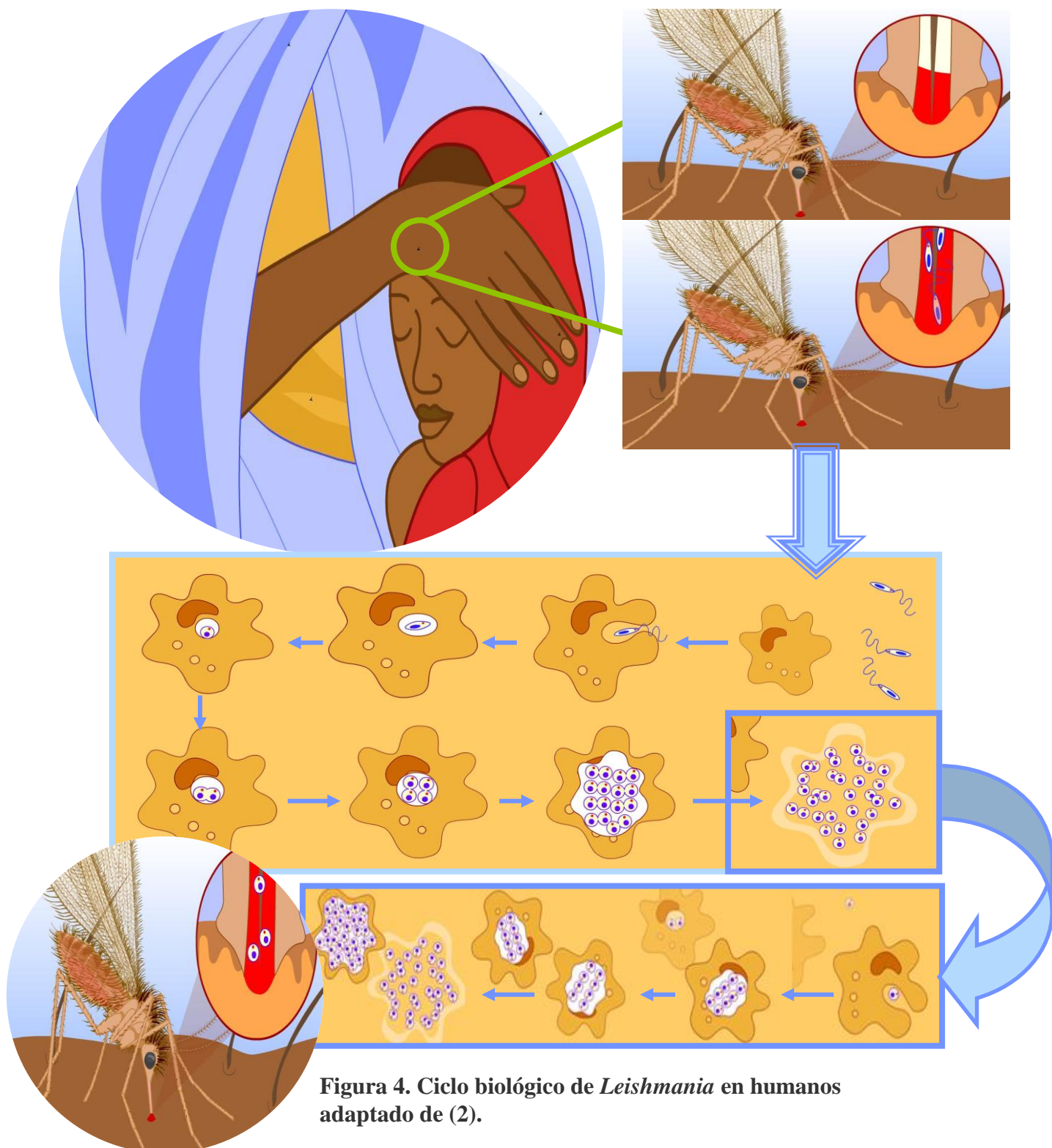


Figura 3. Ciclo biológico de *Leishmania* en flebotomos adaptado de (2)



Los promastigotes una vez inyectados al hospedador vertebrado, tras la picadura de las hembras hematófagas del vector, son fagocitados por los macrófagos y por otros tipos de células fagocíticas mononucleares, siendo transformados en su interior en amastigotes que se multiplican por división simple y que son capaces de infectar a otras células fagocíticas mononucleares. <sup>(2)</sup>



**Figura 4. Ciclo biológico de *Leishmania* en humanos adaptado de (2).**







Tanto el propio parásito, como el hospedador, y otros muchos factores condicionan el hecho de que la enfermedad pueda ser o no sintomática, así como las manifestaciones viscerales o cutáneas de ésta.

#### 2.1.4 Clínica y sintomatología

Se considera que al menos 20 especies de *Leishmania* son responsables de las distintas formas clínicas con que puede presentarse la enfermedad: cutánea (localizada o difusa), mucocutánea y visceral, cada una de ellas con sus distintas peculiaridades. <sup>(9)</sup>

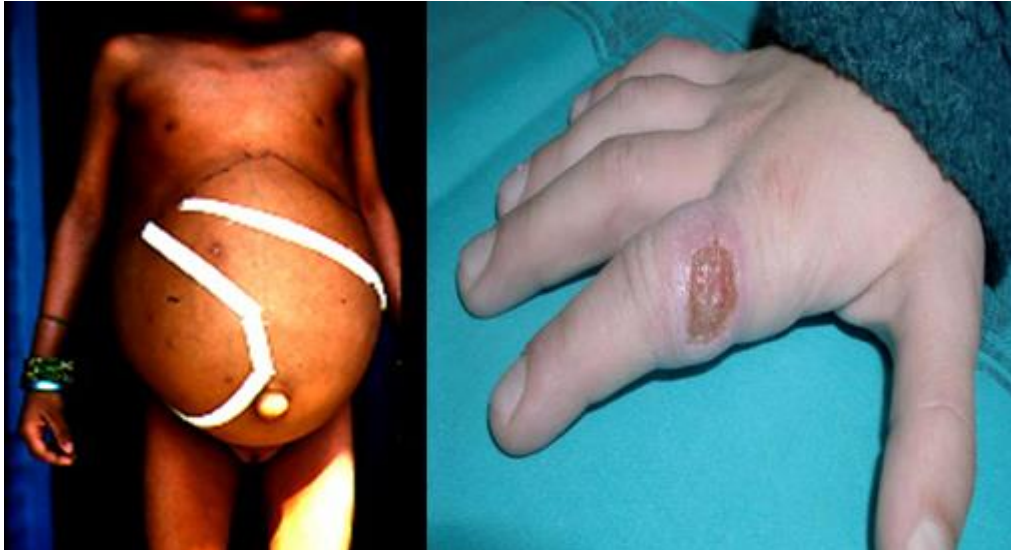
La leishmaniasis visceral (producida principalmente por *L. donovani*, *L. infantum* y *L. chagasi*), se caracteriza por la aparición de fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia e hipergammaglobulinemia entre 3-8 meses después de la picadura del vector infectado. A este tipo de afección también se le conoce con el nombre de kala-azar o enfermedad negra, estos calificativos son debidos principalmente a la hiperpigmentación de la piel que produce dicha patología. <sup>(1)</sup>

El kala-azar suele tener un curso crónico, de evolución lenta, que si no se trata correctamente, llega a producir la muerte de los pacientes. Este tipo de parasitosis suelen afectar principalmente a niños menores de 5 años, mal nutridos y/o a pacientes inmunodeprimidos. <sup>(6)</sup>

Cabe destacar además la existencia de una variante denominada leishmaniasis dérmica postkala-azar (PKDL), causada por *L. donovani* en la India y en África. Ésta se caracteriza por aparecer tras un cuadro resuelto de leishmaniasis visceral, y cursa con máculas, pápulas o nódulos que se inician en una distribución peri-oral y luego se diseminan a otras áreas del cuerpo. <sup>(1)</sup>

La leishmaniasis cutánea (también conocida en el viejo mundo como Botón de Oriente, úlcera de los chicleros o Botón de Bahía en el nuevo mundo), es causada principalmente por el complejo *L. tropica* o por subespecies de *L. mexicana*. Se caracteriza por la aparición de una pápula ulcerosa con exudado seroso, de fondo limpio, aspecto granular y, bordes hiperémicos y engrosados. En ocasiones la curación de este tipo de afección es espontánea, quedando como única secuela una cicatriz. <sup>(6)</sup>





**Figura 6. Manifestaciones clínicas de la leishmaniasis cutánea (dcha.) y visceral (izq.) adaptado de (5) y (10).**

La leishmaniasis mucocutánea o espundia, se caracteriza por la afectación de la mucosa del tracto respiratorio superior como consecuencia de la migración de los parásitos a este nivel, originando hiperemia, edema, ulceración y necrosis. Es importante destacar además, que ligada a este tipo de patología suelen aparecer infecciones secundarias próximas a las áreas necrosadas, pudiendo llegar a provocar la muerte del individuo. <sup>(6)</sup>

### **2.1.5 Control y tratamiento**

La transmisión de la leishmaniasis es mantenida por un sistema biológico complejo, en el que participan un reservorio animal, el hombre, el parásito, y el flebótomo. Teniendo en cuenta este hecho, podemos afirmar que es improbable lograr el control de la enfermedad con una única intervención. Por esta razón, se requiere de una combinación de estrategias, como el diagnóstico (mediante detección de Ac. por IFI, ELISA o el polipéptido recombinante rK39, detección de Ag. en orina, diagnóstico parasitológico de una muestra clínica, PCR, reacción de Montenegro, etc.) y el tratamiento de los casos, además del control de vectores y reservorios. <sup>(11)</sup>

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, y dado que no existen vacunas para prevenir la leishmaniasis humana, la mejor forma de protección de los individuos





frente a dicha enfermedad, recae en el tratamiento terapéutico de enfermos y reservorios.

Durante muchos años, los fármacos de elección para el tratamiento de la leishmaniasis han sido los antimoniales pentavalentes como el estibogluconato de sodio (Pentostan®) y el antimonio de meglumina (Glucantime®). Desde el punto de vista químico son similares, y su toxicidad y eficacia (variable frente a leishmaniasis visceral y cutánea), están relacionadas con el contenido de antimonio: la solución de antimonio de meglumina contiene un 8,1% de  $Sb^{5+}$ , mientras que la de estibogluconato de sodio contiene un 10% de  $Sb^{5+}$ .<sup>(11-12)</sup> Ambos fármacos, producen un elevado número de efectos adversos, como cardiotoxicidad, pancreatitis, y nefrotoxicidad, que hacen necesaria la hospitalización de los pacientes con el fin de monitorizarlos durante su administración por vía parenteral (intramuscular o intravenosa en infusión o inyección lenta, para evitar riesgo de trombosis).<sup>(12)</sup>

Para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea, los principios activos más efectivos según diversos autores son el estibogluconato de sodio y el antimonio de meglumina.<sup>(6)</sup> A pesar de ello, tal y como ya hemos comentado, se debe tener en cuenta que pueden aparecer diversos efectos adversos derivados de este tratamiento, como por ejemplo, dolores musculares, hepatotoxicidad, fallo renal, cardiotoxicidad, etc.<sup>(9)</sup>

En el caso de la leishmaniasis visceral, también se emplea como tratamiento de elección el estibogluconato de sodio, sin embargo, si el parásito es resistente a dicho principio activo el tratamiento se debe realizar con pentamidina.<sup>(6)</sup>

La pentamidina, aunque empezó empleándose como segunda línea de tratamiento frente a la leishmaniasis visceral, lo cierto es que su elevada toxicidad (diabetes mellitus, hipoglucemia grave, miocarditis, nefrotoxicidad y shock), y la aparición de resistencias han provocado que sea relegada a un segundo plano, principalmente para tratamientos combinados.<sup>(11-13)</sup>

Otros fármacos empleados también frente a la leishmaniasis son: la miltefosina (Impavido®), y la paromomicina. La miltefosina es el único tratamiento de administración oral frente a *Leishmania*.<sup>(14)</sup> Se desarrolló inicialmente como antineoplásico oral, pero después se demostró que poseía actividad antileishmaniásica.<sup>(11)</sup> Presenta un buen perfil de eficacia, y aunque su toxicidad







no es elevada, es un fármaco altamente teratogénico, que favorece un rápido desarrollo de resistencias. <sup>(14)</sup>

La paromomicina por su parte, es un antibiótico aminoglucósido que se suele administrar por vía intramuscular, aunque existe una formulación tópica para la leishmaniasis cutánea <sup>(11)</sup> La principal ventaja de la paromomicina es su bajo coste, en comparación con el resto de terapias. <sup>(15)</sup>

Como consecuencia del incremento de las resistencias a los antimoniales y al resto de fármacos empleados frente al tratamiento de la leishmaniasis, la terapia con anfotericina B, ha pasado a ser el tratamiento alternativo más indicado frente a la leishmaniasis visceral. La anfotericina B es un antibiótico poliénico, que se administra por vía parenteral en infusión y que puede provocar como principales efectos adversos: nefrotoxicidad (una de las causas más frecuentes de interrupción del tratamiento), hipopotasemia y miocarditis. <sup>(11)</sup> Se emplean varias formulaciones de anfotericina B para el tratamiento de la leishmaniasis. La anfotericina B convencional (Fungizona<sup>®</sup>) al ser menos costosa que la anfotericina B liposomal (AmBisome<sup>®</sup>), se emplea en países con menos recursos económicos, como la India (a pesar de presentar una alta toxicidad por vía renal, y requerir un administración por vía intravenosa muy lenta para prevenir los efectos adversos asociados a ésta). Por su parte, la anfotericina B liposomal, se emplea en países desarrollados, ya que tiene una eficacia leishmanicida muy elevada, y su toxicidad comparada con la anfotericina B convencional es significativamente menor. <sup>(13)</sup>

### **3. Objetivos**

El objetivo global de este trabajo es realizar un análisis acerca de la idoneidad de la anfotericina B como fármaco de elección en el tratamiento de la leishmaniasis. Para ello, se han analizado las propiedades físico-químicas y los estados de agregación de este fármaco, relacionando dichas características con su actividad y seguridad como antileishmaniásicos.

### **4. Metodología**

Para desarrollar los objetivos mencionados con anterioridad, se realizó una revisión bibliográfica de diversos artículos, publicados en los últimos 10-15 años, relacionados con la anfotericina B como fármaco leishmanicida. Con el fin de



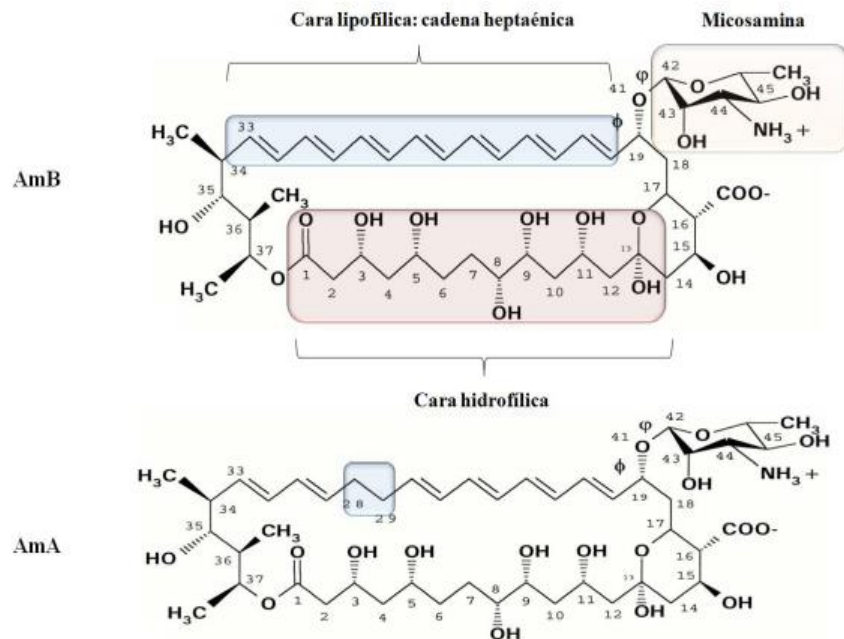
realizar dicha revisión, se llevó a cabo una búsqueda rigurosa de artículos redactados en lengua española e inglesa en Pubmed, Schoolar Google, y Scielo.

## 5. Resultados y discusión

### 5.1 Anfotericina B

#### 5.1.1 Estructura y propiedades físico-químicas

La anfotericina B es producida junto con anfotericina A por el hongo *Streptomyces nodosus* y, aunque ambas moléculas presentan una estructura química muy similar, la anfotericina A tiene menor actividad biológica que la B. <sup>(16)</sup> Por esta razón, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) exige que todo producto empleado como anfotericina B contenga un mínimo del 75% de esta molécula.



**Figura 7. Estructura química de la anfotericina B (AmB) y la anfotericina A (AmA) (8).**

El peso molecular de la anfotericina B es de 924,08 g/mol <sup>(17)</sup>, y su estructura química se caracteriza por presentar un anillo macrocíclico, que contiene un ácido carboxílico y una cadena de micosamina (aminodesoxihexosa) con un grupo amino primario, que juegan un papel clave en su actividad biológica. <sup>(18)</sup>

Es una molécula anfifílica o anfipática, dado que presenta una cara hidrófoba constituida por la cadena heptaénica que alarga la estructura del anillo





macrocíclico y da rigidez a la molécula, y por una cara hidrófila compuesta por siete grupos hidroxilo y un grupo éster. Esta propiedad, hace que la anfotericina B sea muy poco soluble no solamente en disolventes acuosos, si no también en la mayoría de los disolventes orgánicos, por esta razón su absorción oral es mínima y debe administrarse por vía parenteral. <sup>(8)</sup>

Además de las características evaluadas con anterioridad, quizás una de las propiedades más relevantes de la anfotericina B en el estudio que estamos realizando sea la de su estado de agregación. Este parámetro de la anfotericina B es bastante complejo, dado que condiciona no sólo la toxicidad si no también la actividad y la farmacocinética del mismo. <sup>(25)</sup> En medios acuosos y a bajas concentraciones, la anfotericina B se halla en estado monomérico, sin embargo y como consecuencia de su naturaleza anfipática tiende a agregarse. Cuando la anfotericina B se presenta en ese estado monomérico da lugar a una disolución transparente de color amarillo, mientras que conforme la concentración de moléculas se va incrementando, comienzan a formarse agregados denominados dímeros u oligómeros que generan una dispersión coloidal amarillo-anaranjada. Si prosigue el incremento de la concentración de anfotericina B, el grado de agregación de los oligómeros es mayor y se obtienen suspensiones opacas amarillentas. <sup>(25)</sup> No obstante, la concentración del fármaco no es el único parámetro que condiciona el estado de agregación del mismo, si no que además el empleo de agentes surfactantes y excipientes como el desoxicolato sódico también favorecen la formación de estructuras agregadas. <sup>(27)</sup>

Según Wasko et al, los dímeros de la anfotericina B pueden asociarse fácilmente dando lugar a tetrámeros por medio de la formación de puentes de hidrógeno, originando una estructura elíptica con una forma similar a los poros transmembrana que han sido descritos como responsables de su mecanismo de acción. <sup>(26)</sup>

Teniendo en cuenta todos estos hechos, podemos afirmar que controlar los estados de agregación de la anfotericina B no es tarea fácil, sin embargo es de suma importancia, pues condiciona su interacción con los esteroides de las membranas biológicas, y por tanto su toxicidad y actividad. <sup>(25)</sup>

### 5.1.2 Propiedades farmacológicas







### 5.1.2.1 Mecanismo acción

La anfotericina B presenta una acción fungiestática o fungicida dependiendo de la concentración presente en los fluidos corporales y de la susceptibilidad del hongo. Actúa uniéndose a los esteroides, principalmente ergosterol, presentes en la membrana celular de los hongos y *Leishmania*, generando un incremento de la permeabilidad de la misma, lo que ocasiona una pérdida de los componentes intracelulares.<sup>(19)</sup>

Actualmente, y aunque se desconoce el mecanismo por el cual se produce, se sabe que la anfotericina B es capaz de generar estrés oxidativo. Una de las hipótesis más extendidas, afirma que la anfotericina B es capaz de comportarse como un agente pro-oxidante, generando especies de oxígeno reactivas (ROS). Sin embargo, probablemente se requiera una unión previa al ergosterol para conseguir este efecto.<sup>(8)</sup>

Además, la anfotericina B, también posee una acción proinflamatoria, dado que es capaz de unirse a los receptores TLR-2 y TLR-4, activándolos, favoreciendo así la liberación de diversas citoquinas como IL-1, IL-8, TNF-alfa, y NO.<sup>(8)</sup>

### 5.1.2.2 Espectro de acción

Presenta un alto grado de actividad frente a una gran variedad de especies de hongos: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* y *Aspergillus fumigatus*, etc. Sin embargo, y aunque carece de efecto sobre bacterias, rickettsias y virus, es activa frente a algunos protozoos como *Leishmania*.<sup>(19)</sup>

### 5.1.2.3 Resistencias

La resistencia a anfotericina B es poco frecuente, aunque se han detectado cepas de levaduras y de hongos filamentosos con mecanismos de resistencia. Estos mecanismos son poco conocidos, aunque la mayor parte de ellos están relacionados con un descenso en la cantidad de ergosterol de la membrana o en un aumento de los fosfolípidos, lo que reduce la interacción del fármaco con los esteroides. Estas alteraciones se han asociado con mutaciones de los genes





ERG2 ó ERG3, que codifican enzimas que participan en la vía de síntesis del ergosterol. <sup>(20)</sup>

En los últimos años, se han propuesto además, otros mecanismos de resistencia a la anfotericina B relacionados con el efecto oxidativo que presenta en el interior celular. Por ejemplo, *A. terreus* y otros hongos filamentosos resistentes a anfotericina B, aumentan la actividad de la enzima catalasa, lo que podría colaborar a reducir el daño oxidativo originado por este fármaco. <sup>(20)</sup>

#### **5.1.2.4 Efectos adversos**

Las reacciones adversas suelen aparecer durante los dos primeros días de tratamiento. Los efectos adversos más comunes relacionados con la administración de anfotericina B son: fiebre (a veces acompañada de escalofríos), malestar, pérdida de peso; en el sistema digestivo, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, gastroenteritis hemorrágica, etc.; en el sistema nervioso, es muy frecuente (>1/10) cefalea, y en menor medida convulsiones, pérdida de audición, vértigo transitorio, visión borrosa, encefalopatía, etc.; a nivel dermatológico, dolor en el lugar de la inyección con o sin flebitis o tromboflebitis, y reacciones anafilactoides o alérgicas; en el sistema musculoesquelético, dolor generalizado (mialgias y artralgias); a nivel del sistema sanguíneo y linfático, anemia normocítica normocrómica, agranulocitosis, trombocitopenia, alteraciones de la coagulación, etc.; y en el sistema renal, deterioro y anomalías de la función renal que pueden mejorar con la interrupción del tratamiento, o convertirse en trastornos permanentes. <sup>(19)</sup>

#### **5.1.3 Toxicidad y eficacia**

La toxicidad de la anfotericina B se debe a su interacción con el colesterol de las membranas biológicas de las células de los mamíferos, en vez de con el ergosterol de las células fúngicas y de los parásitos.

Parece ser que la anfotericina B en estado monomérico presenta mayor selectividad por el ergosterol en comparación con las formas agregadas. A concentraciones muy bajas, en las que la anfotericina B se halla en su forma monomérica, predomina la asociación con el ergosterol, lo que lleva a la formación de poros o canales en las membranas biológicas, y por tanto a la





muerte de las células fúngicas y parasitarias; sin embargo, cuando la concentración es superior, y comienzan a formarse agregados solubles o dímeros se produce además la interacción con el colesterol de las membranas biológicas de las células de los mamíferos, que igualmente provoca la formación de poros o canales, generando graves problemas de toxicidad. <sup>(8)</sup>

Diversos estudios, han demostrado que la anfotericina B en estado dimérico es más hemolítica que la anfotericina B monomérica. No obstante, cabe destacar que a pesar de que la anfotericina B dimérica presenta una toxicidad hemolítica importante, las formulaciones que contienen dicho fármaco en estado poliagregado (mayor tamaño de partícula), resultaron ser menos tóxicas, confirmando la existencia por tanto de una relación inversa entre el tamaño de partícula de los agregados de anfotericina B y su toxicidad hemolítica. <sup>(27)</sup>

En cuanto a los estados de agregación, diversos estudios han confirmado la ausencia de diferencias significativas entre la actividad antifúngica y antiparasitaria de la anfotericina B dimérica y monomérica. Sin embargo, si se ha demostrado la existencia de una reducción en la actividad del fármaco, cuando éste se halla en estado poliagregado. <sup>(28-30)</sup>

Por esta razón, podemos pensar que la menor actividad de la anfotericina B en estado poliagregado puede compensarse incrementando la dosis de la misma con la ventaja de una menor probabilidad de aparición de efectos adversos graves, como ocurriría si se emplease la anfotericina B dimérica o monomérica.

Finalmente, debemos destacar que los estados de agregación de la anfotericina B influyen además, en la distribución del fármaco en el organismo, hecho que está también altamente relacionado con su actividad y toxicidad. Cuando los sistemas de particulados se inyectan por vía intravenosa, pueden ser reconocidos como agentes extraños, siendo opsonizadas, reconocidos por el sistema del retículo endotelial o sistema fagocítico mononuclear, y posteriormente retirados de la circulación plasmática pasando a ser acumuladas en tejidos. <sup>(31)</sup> En general, cuanto mayor es el tamaño de la partícula, y cuanto más hidrofóbica es su superficie más efectivamente son opsonizadas. <sup>(31)</sup> Teniendo en cuenta por tanto todos estos descubrimientos, podemos afirmar que la anfotericina B en estado poliagregado sería más fácilmente opsonizada, y por tanto más fácilmente vectorizada hasta órganos diana, hecho clave para el tratamiento de ciertas patologías como la leishmaniasis visceral. <sup>(32-33)</sup> Esta condición se potencia







sustancialmente mediante la incorporación de la anfotericina B en los sistemas de vectorización en micropartículas tipo liposomas (Ambisome®), pues al disminuir la toxicidad del poliagregado, se pueden emplear dosis terapéuticas mas altas y seguras, con eficacias mayores. <sup>(34)</sup>

## 6. Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis crítico de los artículos publicados en los últimos 10-15 años sobre la anfotericina B como fármaco leishmanicida, podemos afirmar que dicho fármaco ha sido foco durante los últimos años de numerosos estudios, como consecuencia del creciente interés por su empleo como alternativa terapéutica de la leishmaniasis. Como ya hemos comentado este incremento en el interés de la anfotericina B, es debido a la aparición de resistencias frente al resto de los tratamientos empleados para paliar dicha patología, sin embargo y tal como refleja este trabajo no debe olvidarse la elevada toxicidad de dicho fármaco, hecho estrechamente relacionado con sus estados de agregación.

Se concluye por tanto que, es de vital importancia el control de los estados de agregación de la anfotericina B en el tratamiento de la leishmaniasis, dado que dicha propiedad esta estrechamente relacionada con su actividad y toxicidad, al objeto de prevenir graves efectos adversos. Debemos destacar además, la conveniencia del empleo de la anfotericina B, en cualquiera de sus estados de agregación, vectorizada en micro o nanopartículas para optimizar el acceso del fármaco a las vísceras, lugares donde *Leishmania* se establece y acumula.

## 7. Bibliografía

1. **Ríos J. M., Sousa O.** *Inmunología en la infección por Leishmania: conceptos actuales.* Rev méd cient., 23(1), 19-31, 2010.
2. **CDC. Centers for Disease control and Prevention.** *Leishmaniasis.* Disponible en: <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>
3. **Kubar, J.; Fragaki, K.** *Recombinant DNA-derived Leishmania proteins: from the laboratory to the field.* Lancet Infect Dis., 5, 107-114, 2005.
4. **Gállego, M; Riera, C.** *Las leishmaniosis humanas: Leishmaniosis autóctona por L. infantum.* SEIMC. 2001.





5. **WHO. World Health Organization.** *Leishmaniasis*. Disponible en: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>
6. **Pereira, A; Pérez, M.** *Leishmaniasis*. OFFARM., 21(9), 116-124, 2002.
7. **Romero Cabello, R.** *Microbiología y parasitología humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. 3a. ed. México: Médica Panamericana; 2007.
8. **Serrano López, D. R.** *Nuevas formulaciones orales, tópicas y parenterales de anfotericina B con acción antifúngica y antiparasitaria* [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2013.
9. **Chongo Alfaro, M. L; García Echegoyen, R.** *Leishmaniasis y transfusión. Artículo de revisión*. Rev. Mex. Med. Tran., 3(1), S42-S47, 2010.
10. **Campos-Muñoz, L.; Quesada-Cortés, A.; Martín-Díaz, M. A.; Rubio-Flores, C.; De Lucas-Laguna, R.** *Leishmania braziliensis: descripción de un caso pediátrico importado con respuesta a anfotericina B liposomal*. Act. Dermosifiliogr., 98(1), 42-44, 2007.
11. **Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud.** *Control de la leishmaniasis*. OMS, Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos. 2010. No.949.
12. **Alvar, J.; Croft, S; Olliaro, P.** *Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis*. Adv. Parasitol., 61, 223-274, 2006.
13. **Freitas-Junior, L. H.; Chatelainb, E.; Kima, H. A.; Siqueira-Neto, J.** *Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it?* Int. J. Parasitol. Drugs. Drug Resis., 2, 11-19, 2012.
14. **Sundar, S.; Olliaro, P. L.** *Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management*. Ther. Clin. Risk. Manag., 3(5), 733-740, 2007.
15. **Roy, P.; Das, S.; Auddy, R. G.; Mukherjee, A.** *Biological targeting and drug delivery in control of Leishmaniasis*. J. Cell Anim. Biol., 6(6), 73-87, 2012.
16. **Soler, L.; Caffrey, H.; McMahon, H.** *Effects of new amphotericin analogues on the scrapie isoform of the prion protein*. Biochim. Biophys. Acta., 1780(10), 1162-1167, 2008.
17. **Drug Bank: Open Data Drug & Drug Target Database.** Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00681>





18. **Volmer, A. A; Szpilman, A. M; Carreira, E. M.** *Synthesis and biological evaluation of amphotericin B derivatives.* Nat. Prod. Rep., 27(9), 1329-1349, 2010.
19. **AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** *Ficha técnica de la Anfotericina B.* Disponible en:  
[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64327/FT\\_64327.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64327/FT_64327.pdf)
20. **Cuenca-Estrella, M.** *Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias.* Rev. Esp. Quimioter., 23(4), 169-176, 2010.
21. **Baquero Artigao, F.; Salas Hernández, S.; Quero Jiménez, J.** *La anfotericina B liposomal (AmBisome) en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas en el neonato. A propósito de un caso.* An. Esp. Pediatr., 45(2), 209-212, 1996
22. **AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** *Ficha técnica del AmBisome.* Disponible en:  
[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT\\_61117.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT_61117.pdf)
23. **Wingard, J. R.** *Lipid formulations of amphotericins: are you a lumper or a splitter?* Clin. Infect. Dis., 35(7), 891-895, 2002.
24. **Martín Gómez, M<sup>a</sup>. T.** *Eficacia terapéutica de diferentes regímenes de administración de la anfotericina B liposomal en un modelo animal experimental de aspergilosis pulmonar invasora [tesis doctoral].* Barcelona: Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona; 2007.
25. **Torrado, J. J.; Espada, R.; Ballesteros, M. P.; Torrado-Santiago, J.** *Amphotericin B formulations and drug targeting.* J. Pharm. Sci., 97(7), 2405-2425, 2008.
26. **Wasko, P.; Luchowski, R.; Tutaj, K.; Grudzinski, W.; Adamkiewicz, P.; Gruszecki, W. I.** *Toward understanding of toxic side effects of polyene antibiotic amphotericin B: fluorescence spectroscopy reveals widespread formation of the specific supramolecular structures of the drug.* Mol. Pharm., 9(5), 1511-1520, 2012.
27. **Espada, R.; Valdespina, S.; Alfonso, C.; Rivas, G.; Ballesteros, M. P.; Torrado, J. J.** *Effect of aggregation state on the toxicity of different amphotericin B preparations.* Int. J. Pharm., 361(1-2), 64-69, 2008.
28. **Ordoñez-Gutierrez, R.; Espada-Fernández, M. A.; Dea-Ayuela, J. J.; Torrado, F.; Bolas-Fernández, J. M.** *In vitro effect of new formulations of*





*amphotericin B on amastigote and promastigote forms of Leishmania infantum.*

Int J Antimicrob Agents, 30(4), 325-329, 2007.

<sup>29.</sup> **Torrado, J.; Ruiz, H.; Serrano, D.; Molero, G.; Cano, N.; Bilbao, P.; Vegas, M.; Bolás, F.; Dea, M.** *Formulaciones tópicas de anfotericina B y método de obtención.* Universidad Complutense de Madrid. 2012.

<sup>30.</sup> **Petit, C.; Yardley, V.; Gaboriau, F.; Bolard, J.; Croft, S.L.;** *Activity of a heat-induced reformulation of amphotericin B deoxycolate (fungizone) against Leishmania donovani.* Antimicrob. Agents Chemother., 43(2), 390-392, 1999.

<sup>31.</sup> **Hillaireau, H.; Couvreur, P.** *Nanocarriers entry into the cell: relevance to drug delivery.* Cell. Mol. Life Sci., 66(17), 2873-2896, 2009.

<sup>32.</sup> **Owens, D. E.; Peppas, N. A.** *Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles.* Int. J. Pharm., 307(1), 93-102, 2007.

<sup>33.</sup> **Espada, R.; Valdespina, S.; Dea, M. A.; Molero, G.; Ballesteros, M. P.; Bolás, F.; Torrado, J. J.** *In vivo distribution and therapeutic efficacy of a novel amphotericin B poly-aggregated formulation.* J. Antimicrob. Chemother., 61(5), 1125-1131, 2008.

<sup>34.</sup> **Sánchez-Brunete, J. A.; Dea, M. A.; Rama, S.; Bolás, F.; Alunda, J. M.; Raposo, R.; Méndez, M. T.; Torrado-Santiago, S.; Torrado, J. J.** *Treatment of experimental visceral leishmaniasis with amphotericin B in stable albumin microspheres.* Antimicrob. Agents Chemother., 48(9), 3246-3252, 2004.

