

Introducción

La leishmaniasis agrupa a un conjunto de enfermedades de presentación clínica muy variada, producidas por parásitos intracelulares obligados del género *Leishmania*, transmitidos principalmente por las hembras hematófagas de insectos dípteros de los géneros *Phlebotomus* (Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (Nuevo Mundo). La transmisión de la leishmaniasis es mantenida por un sistema biológico complejo, en el que participan un hospedador vertebrado, el parásito, y el flebótomo. ⁽¹⁾ Por esta razón, y para poder prevenir dicha enfermedad, se requiere de una combinación de estrategias, que incluyen el diagnóstico y el tratamiento eficaz 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 de su toxicidad, se tiende a su sustitución por alternativas como la anfotericina B. ⁽²⁾ La anfotericina B es producida por *Streptomyces nodosus*, y actúa uniéndose a los esteroides de 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. ⁽³⁾ Una de las propiedades más relevantes de la anfotericina B, es la de adoptar diferentes estados de agregación que condicionan su actividad y toxicidad. ⁽⁴⁻⁶⁾

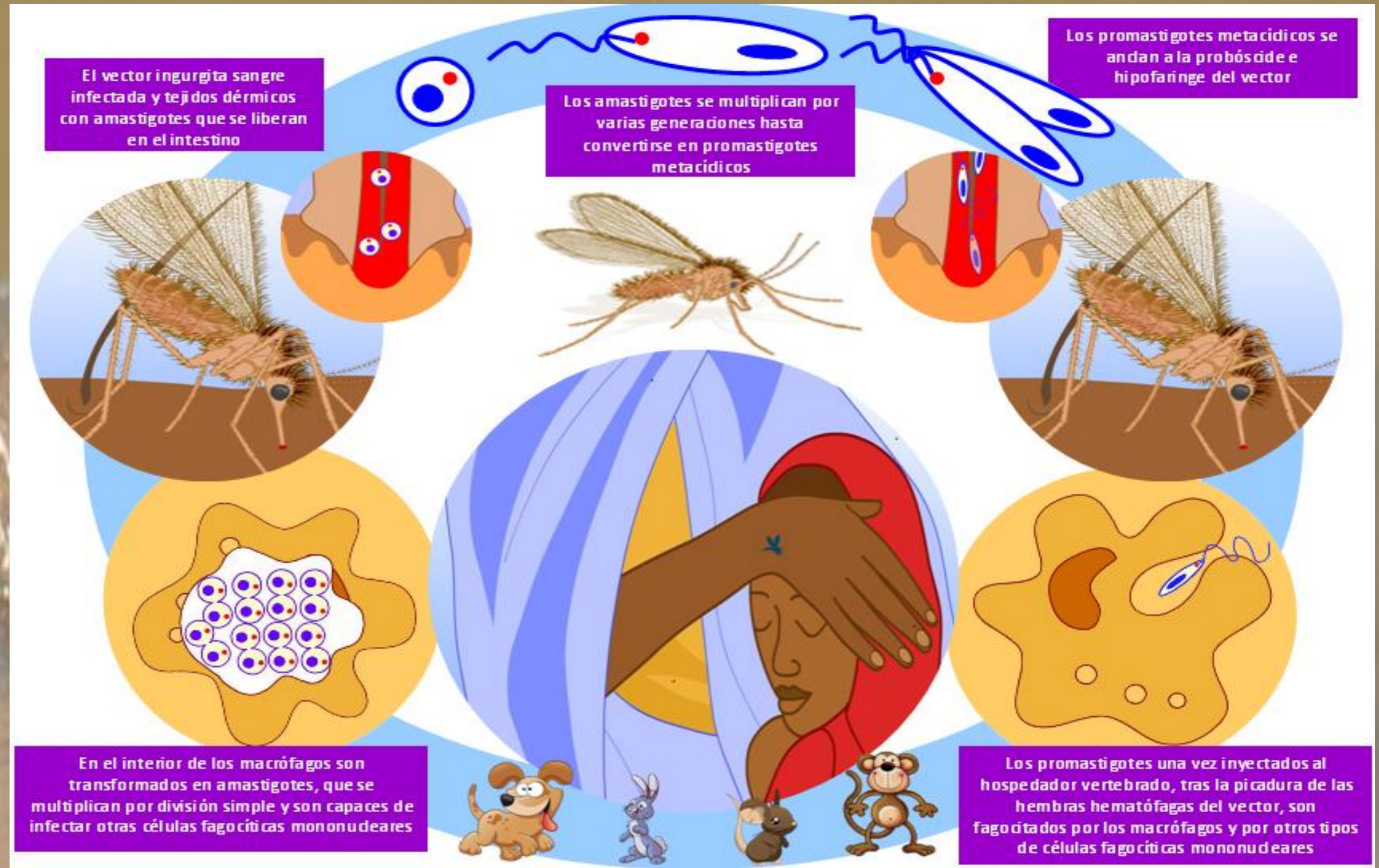


Figura 1. Ciclo Biológico de *Leishmania*, adaptado de World Health Organization.

Objetivos y metodología

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 desarrollar dicho objetivo, se realizó una revisión bibliográfica de diversos artículos publicados en los últimos 10-15 años, sobre el empleo de la anfotericina B como fármaco leishmanicida.

Resultados

Estructura y propiedades físico-químicas

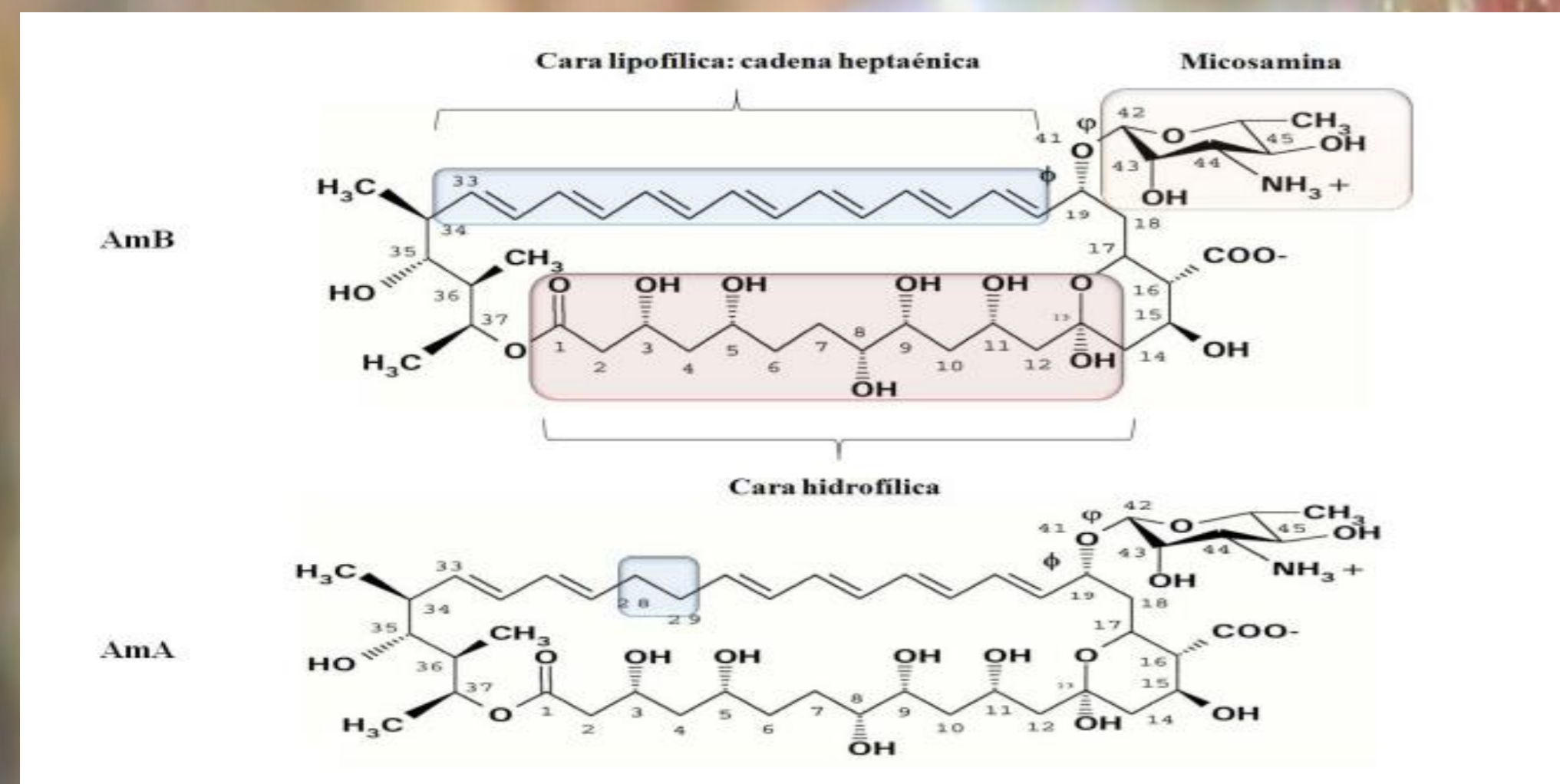


Figura 2. Estructura química de anfotericina B (AmB) y anfotericina A (AmA), extraída de la tesis doctoral *Nuevas Formulaciones orales, tópicas y parenterales de anfotericina B con acción antifúngica y antiparasitaria* de Dolores Remedios Serrano López.

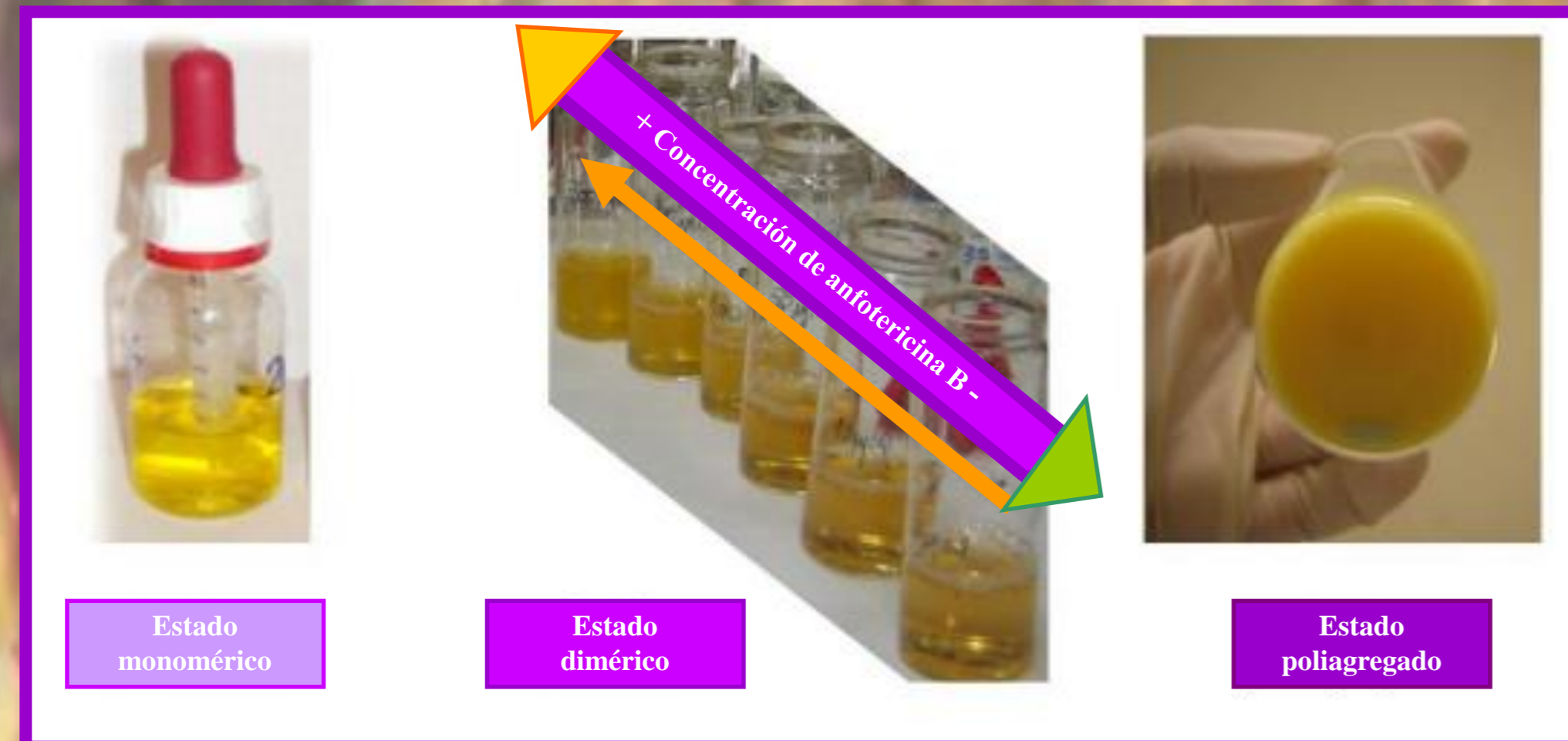


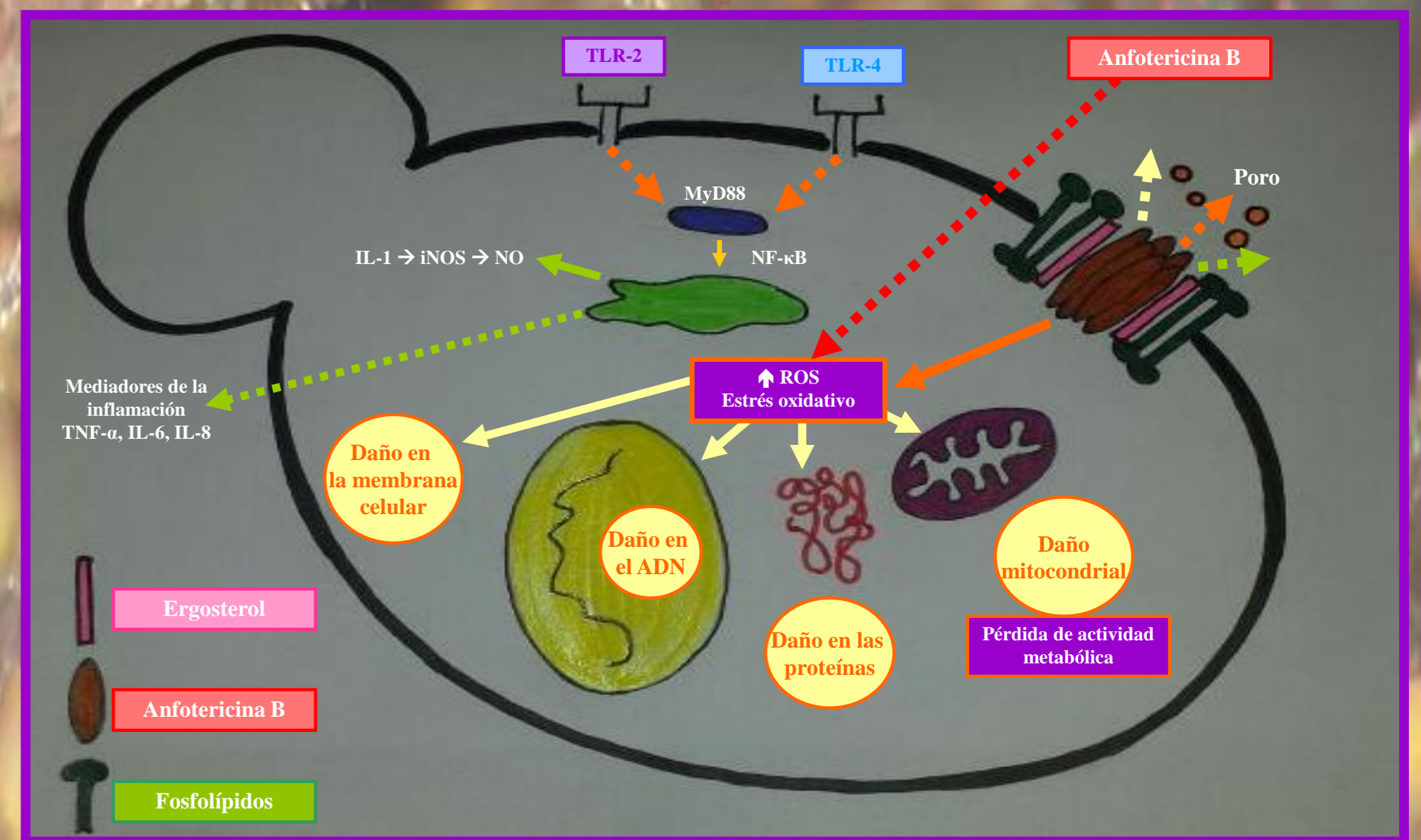
Figura 3. Apariencia de los distintos estados de agregación de la anfotericina B en medio acuoso, adaptada de la tesis doctoral *Nuevas Formulaciones orales, tópicas y parenterales de anfotericina B con acción antifúngica y antiparasitaria* de Dolores Remedios Serrano López.

Propiedades farmacológicas

Figura 4. Mecanismos de acción de la anfotericina B.

La anfotericina B, 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.

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



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. 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 que interaccionan con el colesterol de las membranas biológicas de las células de los mamíferos, provocando igualmente la formación de poros o canales, que causan lisis celular.

Toxicidad y eficacia

Anfotericina B	Actividad	Toxicidad	BDP en órganos diana
Monomérica	Alta	Alta	Baja
Dimérica	Alta	Alta	Baja
Oligomérica	Alta	Alta	Baja
Poliagregada	Baja	Baja	Alta

Figura 6. En este diagrama, podemos observar la existencia de una relación inversamente proporcional entre el tamaño de partícula de la anfotericina B con su toxicidad y actividad. Diversos estudios, han demostrado la existencia de una reducción de la toxicidad y la actividad de la anfotericina B cuando se halla en estado poliagregado. ⁽⁵⁻⁶⁾ No obstante, esta menor actividad del estado poliagregado puede compensarse con un incremento de la dosis sin llegar a producir los efectos adversos de la anfotericina B monomérica o dímérica.

Conclusiones

1. La anfotericina B es anfífilica y anfotérica, y por ello muy poco soluble en agua y otros disolventes.
2. La molécula de anfotericina B adopta tres estados de agregación: monomérico, dímérico y poliagregado, de marcadas diferencias en cuanto a actividad farmacológica y toxicidad.
3. La vectorización de anfotericina B en micro y nanopartículas disminuye su toxicidad, a la vez que favorece su acceso a vísceras, órganos diana, dónde el parásito se multiplica y acumula.

Referencias

1. 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.
2. Alvar, J.; Croft, S.; Olliaro, P. *Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis*. *Adv. Parasitol.*, 61, 223-274, 2006.
3. Serrano López, D. R. *Nuevas formulaciones orales, tópicas y parenterales de anfotericina B con acción antifúngica y antiparasitaria* [tesis doctoral]. Madrid: UCM; 2013.
4. 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.
5. Espada, R.; Valdespina, S.; Alfonso, C.; et. al. *Effect of aggregation state on the toxicity of different amphotericin B preparations*. *Int. J. Pharm.*, 361(1-2), 64-69, 2008.
6. Torrado, J.; Ruiz, H.; Serrano, D.; et. al. *Formulaciones tópicas de anfotericina B y método de obtención*. Universidad Complutense de Madrid (UCM). 2012.