

TOXICIDAD Y EFECTOS INESPERADOS DE LOS AGENTES ANTILEISHMANICOS.

Laura Vásquez de Ricciardi* y José Vicente Scorza.**

RESUMEN

Se revisan los fármacos empleados en la quimioterapia de las leishmaniasis visceral y cutánea, de administración sistémica, perilesional o tópica, así como de otras modalidades terapéuticas. Se describen brevemente los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos inherentes a cada compuesto y se discuten las manifestaciones de toxicidad y efectos inesperados asociados al uso terapéutico en humanos.

Palabras claves: Leishmaniasis, toxicidad, revisión bibliográfica.

INTRODUCCION

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias que afectan aproximadamente doce millones de personas en el mundo y son producidas por especies del género *Leishmania*, protozoarios pertenecientes a la Familia Trypanosomatidae, hemoflagelados parásitos obligados del sistema fagocítico mononuclear. Las manifestaciones de la enfermedad incluyen lesiones cutáneas o cutáneo-mucosas más o menos generalizadas y en el caso de afección visceral, el parásito infiltra las células fagocíticas de los tejidos y órganos internos (Mesa-Valle et al., 1996).

*Médico. Asistente del Dpto. de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Extensión Geográfica del Estado Trujillo. ULA

**Parasitólogo. Titular del Departamento de Biología y Química del Núcleo Universitario Rafael Rangel". Trujillo. Venezuela

Las drogas empleadas tradicionalmente en el tratamiento farmacológico de la leishmaniasis visceral han sido los antimoniales pentavalentes estibogluconato de sodio (Pentostam®) y el antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime®), la pentamidina y drogas fungicidas tales como la anfotericina B sola o asociada a sistemas transportadores coloidales, o liposómicos (AmBisome®). También se ha empleado la combinación de antimoniales con interferón gamma en los casos resistentes (Fusai et al., 1995; Seaman et al., 1995; Grevelink & Lerner, 1996).

El tratamiento farmacológico de la leishmaniasis cutánea persigue dos objetivos fundamentales: la cicatrización de las lesiones cutáneas y la prevención del compromiso mucoso tardío (Oliveira-Neto et al.,1996). Existen dos modalidades para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, denominados tratamiento local y sistémico. 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 lidocaina, el sulfato de zinc han sido empleados en modelos experimentales con buena respuesta. Del mismo modo se ha utilizado con éxito controversial la *aplicación tópica de fármacos* como ungüento de paramomicina o aminosidina, el ungüento de artesunato (Plasmotrim®) y otros preparados de aplicación local no convencionales (Babajev et al., 1991;Koff & Rosen,1994; Sharquie, 1994; Asilian et al., 1995; Yépez y Scorza, 1995 Dowlati, 1996; Grevelink & Lerner,1996; Oliveira Neto et al., 1997; Gómez et al., 1997). Estas modalidades locales pueden ser empleadas solo cuando existen pocas lesiones cutáneas (Najim et al., 1998). No obstante, el empleo de la terapia intralesional reduce la cantidad de droga requerida, el costo de la terapia y la aparición de efectos adversos (Oliveira Neto et al., 1997).

En la terapia sistémica de la leishmaniasis cutánea por otra parte,se utilizan compuestos terapéuticos diversos tales como los derivados antimoniales ya citados, solos o combinados con la aminosidina (Gabbromicina®) utilizando su sinergismo

farmacológico, la pentamidina, el ketoconazol (Ketazol®) e itraconazol, el análogo de las purinas allopurinol ribonucleósido asociado al probenecid, y la anfotericina B (AmB®) simple o liposómica (AmBisome®), la dapsona, los inmunomoduladores del tipo interferón gamma, y más recientemente se estudia la efectividad de las drogas antimaláricas como el artesunato y la mefloquina. Estas terapias están indicadas cuando hay lesiones múltiples o lesiones no susceptibles a ser tratadas intralesionalmente (Scorza et al., 1986; Scorza et al., 1988; Scorza et al., 1988; Saenz et al., 1989; Guderian et al., 1991; Chance, 1995; Chico et al., 1995; Berman, 1996; Dowlati, 1996; Gómez et al., 1997; Najim et al., 1998; Marzochi et al., 1998)

Al estudiar 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 (Goodwin, 1945). 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 (Oliveira & Melo, 1994; Goodwin, 1995). Por el contrario, la tendencia continuará siendo hacia el desarrollo de ensayos experimentales con quimioterápicos conocidos, cuya eficacia sobre el parásito aún no haya sido probada. Esto significa, que en el futuro cercano muy probablemente, se mantendrá el uso preferencial de los antimoniales a pesar de los problemas de toxicidad y eficacia limitada, que comentaremos en breve.

Antimoniales pentavalentes.-

Son conocidos como los compuestos más antiguamente usados en el tratamiento de la leishmaniasis, inicialmente bajo la forma de compuestos trivalentes como el tártrato potásico de antimonio (tártaro emético), que fueron luego desplazados por los antimoniales pentavalentes derivados del ácido fenilestibónico. Irónicamente, la estructura exacta de estas drogas no se ha caracterizado pues está constituida por múltiples formas moleculares.

Con relación a su farmacodinamia, la droga interfiere la bioenergética de los amastigotos de leishmania al inhibir la actividad glicolítica y la oxidación de los ácidos grasos a nivel de los glicosomas, acompañándose esto de una reducción neta en la generación de ATP y GTP. Se ha demostrado también experimentalmente la inhibición de enzimas específicas tales como la tripanotión reductasa, una enzima equivalente a la glutatión reductasa de los mamíferos. 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 (Cunningham & Fairlamb, 1995; Tracy & Webster, 1996).

Los compuestos antimoniales encapsulados en liposomas han demostrado éxito en estudios experimentales. La droga es captada selectivamente por endocitosis y alcanza los fagolisosomas de los macrófagos donde residen los parásitos (Sharquie, 1994).

Un aspecto farmacocinético relevante deriva de la capacidad de los macrófagos para acumular, concentrar y retener el antimonial intracelularmente durante al menos 3 días; a pesar de su patrón de acelerada eliminación renal (Roberts et al., 1995).

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 atribuibles en áreas endémicas a enfermedad de Chagas entre otras, pueden ser más sensibles a las propiedades cardiotoxicas de los antimoniales (Rezzano et al., 1982; Hepburn et al., 1994).

La muerte causada por cardiotoxicidad inducida por antimonio se ha reportado en pacientes que recibían dosis diarias muy altas (30-60mg/kg día). Sin embargo, otros han recibido dosis de antimonio altas e incluso tóxicas sin que aparezcan efectos adversos (Grevelink & Lerner, 1996).

La función hepática y renal puede deteriorarse, observándose incluso elevación reversible de las enzimas hepatocelulares. Experimentalmente se ha demostrado que las especies viscerotropas poseen una capacidad inherente para disminuir la actividad del sistema de oxidasas de función múltiple, efecto que parece acentuarse con la administración de los compuestos antimoniales (Mittal et al., 1997). Ocasionalmente, puede presentarse anemia aplásica, leucopenia y trombocitopenia, las cuales pueden considerarse respuestas idiosincrásicas. Se ha reportado agranulocitosis y septicemia fatal durante la terapia con antimoniato de meglumina (Hicsonmez et al., 1988). Reacciones leves incluyen fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, rash, urticaria, cefalea, síncope, disnea, edema facial y dolor abdominal. Pueden presentarse artralgias y mialgias al finalizar el curso terapéutico (Oliveira & Marsden, 1995 ; Tracy & Webster, 1996).

McBride y col. en 1995 reportaron la aparición de pancreatitis seguida de necrosis pancreática posterior al uso de stibogluconato de sodio, en un individuo de 40 años con SIDA.

Grevelink y Lerner en 1996 han establecido algunas recomendaciones relacionadas con el uso de estos compuestos: todos los paciente que reciben 20 mg/kg.

por día de estibogluconato sódico idealmente deben tener un ECG, pruebas de química sanguínea (amilasa, lipasa, creatinina, funcionalismo hepático) y hematología completa antes de iniciar la terapéutica y semanalmente durante el tratamiento. No obstante, los niños sanos que requieren solo 20 días de terapia podrían no necesitar monitoreo electrocardiográfico. Si la terapia se prolonga por más de 20 días se recomienda un ECG bisemanalmente. Los pacientes ancianos o con enfermedad cardíaca, renal o hepática, deben ser monitorizados más frecuentemente.

La terapia debe discontinuarse si los niveles de aminotransferasa sérica, alcanzan valores 5 veces por encima del límite normal o si aparecen trastornos electrocardiográficos.

Los antimoniales pentavalentes están contraindicados en presencia de neumonía tuberculosis, embarazo y en niños menores de 18 meses (Drug Evaluation, 1986; Saenz et al., 1991; Grevelink & Lerner, 1996; Tracy & Webster, 1996)

Ketoconazol.-

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 menor en las infecciones causadas por *Leishmania braziliensis*

Su mecanismo de acción se explica por su capacidad de inhibir la enzima 14-alfa-demetilasa, miembro 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.

Sus efectos adversos 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 se ha reportado rash alérgico o prurito sin rash y caída del cabello.

Su capacidad para inhibir los sistemas enzimáticos-dependientes del citocromo P450 determina una inhibición de la biosíntesis de esteroides en el paciente con las consecuentes anormalidades endocrinológicas, como ginecomastia, disminución de la libido e impotencia, azoospermia y descenso de la concentración de testosterona libre que podrían presentarse en el hombre, con trastornos menstruales en las mujeres.

No se ha reportado convincentemente 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 con cualquier otra condición estresante.

Está demostrada la aparición de hepatitis inducida por droga, potencialmente fatal. Igualmente, puede darse una elevación leve de la actividad de la aminotransferasa en plasma que ocurre en un 5 a 10 % de los pacientes, por lo cual 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 periodo de la lactancia (Bennett, 1996; Kauffman & Carver, 1997).

Lidocaina.-

Es el prototipo de los anestésicos locales del tipo amida, cuyo 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 (Yépez y Scorza, 1995).

Con relación a su toxicidad, por ser un anestésico local, interfiere con la función de todos los órganos en los cuales 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 adversos (Catterall & Mackie, 1996).

Paramomicina.-

Es un antibiótico aminoglicosido eficaz en el tratamiento de la leishmaniasis y de otras infecciones causadas por protozoos.

Fue empleado inicialmente por investigadores rusos, quienes probaron su efectividad contra tres cepas de *Leishmania tropica major* al aplicarla sistémica y perilesionalmente en ratones albinos (Kellina, 1963), a partir de entonces se ha comprobado su actividad leishmanicida experimental y clínicamente en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y visceral, empleándose sola o en combinación con antimoniales pentavalentes (Neal, 1968; Rezzano et al., 1984; Scorza et al., 1988; Chung et al., 1990; Teklemariam et al., 1994; Asilian et al., 1995).

Los efectos colaterales están limitados al potencial nefrotóxico y ototóxico de sus congéneres, cuando se emplean sistémicamente y además, esta 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.(Romero et al., 1996;Sahibzada et al., 1996;Tracy & Webster, 1996)

Anfotericina B.-

Es un antibiótico poliénico que carece de actividad antibacteriana, presentando actividad antifúngica y antileishmánica. 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* (Ramos et al., 1996).

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 (Amphocil®) 2. Formulaciones de anfotericina B en pequeñas vesículas unilamelares liposómicas, asociadas 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.

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 broncoespasmo verdadero y la anafilaxia son muy infrecuentes. La severidad de esta reacción puede disminuir con el uso de acetaminofen oral o hemisuccinato de hidrocortisona.

Se ha descrito azoemia en un 80% de pacientes que reciben anfoterina B, acidosis tubular renal y aumento en las pérdidas renales de magnesio y potasio. 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 (Bennett, 1996; Kauffman & Carver, 1997; Allen, 1998).

Pentamidina.-

Compuesto que pertenece a la familia de las diamidinas, es relativamente estable con baja toxicidad y fácil administración. No se ha empleado de rutina en el tratamiento de la leishmaniasis, aunque no obstante, ha mostrado ser especialmente útil en caso de falla en la respuesta a los antimoniales o en casos de hipersensibilidad a los mismos. No está muy claro su mecanismo de acción sobre las leishmanias; pero se sabe que sobre los tripanosomas promueve el alineamiento del DNA del kinetoplasto, comportándose como un inhibidor de la topoisomerasa tipo II.

En relación con su toxicidad, su uso parenteral puede acompañarse de reacciones alarmantes y algunas veces peligrosas incluyendo taquicardia, mareos, cefalea y vómitos, probablemente atribuibles a una caída súbita de la tensión arterial por liberación de histamina.

Se han descrito pancreatitis e hipoglicemias y paradójicamente, hiperglicemias y diabetes insulino-dependiente, después de la administración de pentamidina. Otros efectos adversos, incluyen rash cutáneo, tromboflebitis, trombocitopenia, anemia, elevación de las enzimas hepáticas y nefrotoxicidad, donde el daño renal usualmente es reversible (Costa et al., 1995; Tracy & Webster, 1996).

Allopurinol.-

El allopurinol y su metabolito el ribósido de allopurinol, son análogos estructurales de la inosina, activos 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.

El allopurinol se ha empleado sólo o en combinación con el probenecid, con el fin de retardar la eliminación renal de su metabolito.

Con relación a su tolerancia, se ha reportado retención urinaria aguda, cefaleas, mialgias, dolor abdominal, reacción pruriginosa leve, erupción con maculopápulas y eventualmente lesiones exfoliativas, urticarianas o purpúricas. No se han demostrado efectos adversos significativos, ni cambios en los valores de laboratorio de las pruebas de función hepática, renal o hematológica como tampoco evidencias de anormalidades en el ECG (Insel, 1996).

Aunque la tasa de curación en los estudios realizados resulta relativamente baja, se prueba su combinación con otros agentes para mejorar su eficacia (Saenz et al., 1989; Chico et al., 1995).

Investigaciones presentes y futuras:

El presente y el futuro en la investigación sobre leishmaniasis esta orientada hacia cinco áreas fundamentales: (1) el desarrollo de una vacuna efectiva, que no produzca la enfermedad, (2) la determinación del rol del sistema inmune en la expresión de la enfermedad, (3) el desarrollo de un método diagnóstico preciso que diferencie una infección antigua de una reciente, (4) el análisis de los determinantes

moleculares de virulencia en la población parasitaria, (5) la determinación de las bases genéticas para la susceptibilidad o resistencia en la población.

La mejor defensa continúa basada en las investigaciones dirigidas al conocimiento de la biología del parásito y su vector y la aplicación de esta en el diseño racional de mejores drogas y vacunas.

Aunque la inversión que debe realizarse es alta, el costo de la falla siempre será mayor, principalmente para quienes padecen y tratan la enfermedad.