

Artículo Original

Estudio farmacocinético comparativo de dos antimoniales pentavalentes empleados en la leishmaniasis cutánea en Venezuela.

Comparative pharmacokinetic study of two pentavalent antimonial used in cutaneous leishmaniasis in Venezuela.

Petit de Peña Yaneira^{1*}, Vicuña-Fernández Nelson², Briceño-Páez Luisa Carolina¹, Guillen-Cañizares Juan Carlos³, Vásquez Laura⁴, Scorza-Dagert José Vicente⁵.

¹Laboratorio de Espectroscopía Molecular; Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida. ²Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida. ³Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Escuela de Farmacia, Universidad de Los Andes, Mérida. ⁴Laboratorio de Farmacología Escuela de Medicina, Extensión Valera, Universidad de Los Andes, Valera, Trujillo. ⁵Centro de Investigaciones Parasitológicas José Witremundo Torrealba, Nucleo Universitario Rafael Rangel (NURR), Universidad de Los Andes, Trujillo. República Bolivariana de Venezuela.

Recibido enero 2013 - Aceptado mayo 2013

RESUMEN

Se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos del antimonio y sus especies, luego de la administración de una dosis única intraperitoneal, equivalente a 5 mg Sb(V).kg⁻¹ de Ulamina (pentacloruro de antimonio + N-metil-glucamina) y Glucantime[®] (antimoniato de meglumina) en ratas *BIOULA: Sprague Dawley* sanas. Las muestras de sangre fueron tomadas en diferentes intervalos de tiempo y analizadas mediante espectroscopia de absorción atómica. El comportamiento farmacocinético del antimonio y sus especies se ajustó a un modelo no compartimental. Las concentraciones máximas alcanzadas de antimonio total y pentavalente fueron equivalentes para ambos antimoniales. La C_{max} de la especie trivalente alcanzada con Ulamina resultó 43,18 % por debajo de la C_{max} obtenida con Glucantime[®]. El descenso de los niveles plasmáticos de Sb total ocurre más lentamente a partir de Ulamina (K_{el}= 0,15 ± 0,01 h⁻¹ vs 0,26 ± 0,01 h⁻¹); lo que supondría una mayor permanencia de las especies antimoniales en el plasma sanguíneo, a partir de la administración de esta formulación. Para el Sb(V) este comportamiento es opuesto, siendo el K_{el}= 2,0 ± 0,2 h⁻¹ con Ulamina y 1,11 ± 0,05 h⁻¹ con Glucantime[®], lo que refleja un incremento de dos veces el valor de la Kel para el caso de Ulamina. Para el Sb(III) no se obtuvo diferencias en la constante de eliminación a partir de

ambos antimoniales. Teniendo en cuenta que existe conversión del Sb(V) a Sb(III), el cual es la especie activa y tóxica, es favorable que la conversión sea más rápida a partir de Ulamina que del Glucantime[®].

PALABRAS CLAVE

Glucantime[®], Ulamina, farmacocinética comparativa, antimonio pentavalente, antimonio trivalente.

ABSTRACT

Pharmacokinetic parameters were obtained for antimony and their species after administration of an intraperitoneal single dose, equivalent to 5 mg Sb(V) kg⁻¹ of Ulamina (antimony pentachloride + N-methyl-glucamine) and Glucantime[®] (antimoniate meglumine) in healthy rats *BIOULA: Sprague Dawley*. Blood samples were collected at different time intervals and analyzed by atomic absorption spectroscopy. The pharmacokinetic behavior of antimony and its species was adjusted to a non-compartmental model. Maximum concentrations of total antimony were equivalent for both pentavalent antimonials. The C_{max} achieved the trivalent species with Ulamina was 43.18 % lower than the C_{max} obtained Glucantime[®]. Plasma total-Sb levels decreased occurs slowly from Ulamina (K_{el}= 0.15 ± 0.01 h⁻¹ vs 0.26 ± 0.01 h⁻¹), implying a remain longer of antimony species in

blood plasma after administration of this formulation. For the Sb(V), this behavior is the opposite, with the $K_{el} = 2.0 \pm 0.2 \text{ h}^{-1}$ with Ulamina and $1.11 \pm 0.05 \text{ h}^{-1}$ with Glucantime[®], reflecting that Kel values increased twice for Ulamina. For Sb(III) no differences in the rate elimination were observed from both antimonials. Knowing that conversion of Sb(V) to Sb(III) does exist and actually is the active and toxic species, is very much possible that this conversion might be even faster from Ulamina than Glucantime[®].

KEY WORDS

Glucantime[®], Ulamina, comparative pharmacokinetic, pentavalent antimony, trivalent antimony.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria producida por protozoos del género *Leishmania*. Es transmitida al hombre por la picadura de insectos dípteros de la familia Psychodidae [1-3]. El tratamiento farmacológico empleado en la leishmaniasis, compila un gran número de alternativas evaluadas constantemente, que incluyen fármacos ampliamente usados como los antimonials pentavalentes, anfotericina B, pentamidina, paramomicina, allopurinol, azoles entre otros; fármacos de reciente aplicación como la Miltefosina [4-7], así como diversos productos naturales que han mostrado efectividad contra los parásitos de leishmania [8-11]. No obstante, aún los antimonials pentavalentes como el estibogluconato de sodio (Pentostam[®]) y antimonio de meglumina (Glucantime[®]) son considerados como el tratamiento de primera línea para todas las manifestaciones clínicas de leishmaniasis [12]. En Venezuela el tratamiento indicado es antimonio de meglumina independientemente del parásito infestante o la inmunoterapia [13-15]. En países en vías de desarrollo existen problemas de acceso al tratamiento medicamentoso y los fármacos de primera línea presentan costos elevados. En nuestro país, Scorza Dagert y col., [16] sintetizaron en el Instituto de Investigaciones Parasitológicas "José Witremundo Torrealba" de la Universidad de Los Andes, un complejo antimonial formado por pentacloruro de antimonio + N-metil-glucamina, bajo la denominación de Ulamina, el cual ha logrado porcentajes de efectividad equivalentes a los obtenidos con Glucantime[®] [16,17]. Por la variabilidad de las dosis se justifica la realización de estudios farmacocinéticos de la Ulamina en animales

de experimentación y grupos especiales, ya que la farmacocinética de los antimonials es compleja e impredecible. Estudios realizados por Al-Laser y col. [18] en pacientes con leishmaniasis cutánea, tratados con estibogluconato de sodio reflejan que su farmacocinética, se ajusta a un modelo abierto de un compartimiento. Sin embargo, investigaciones realizadas por diversos autores han demostrado que la farmacocinética del antimonio en humanos puede ser descrita más adecuadamente a través de un modelo farmacocinético de dos compartimientos, como lo describe Chulay y col. [19], el antimonio presenta una fase de absorción inicial con una vida media de absorción 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 [19].

En animales como el perro, la farmacocinética del antimonio ha sido descrita mediante un modelo triexponencial abierto con un $t_{1/2\alpha}$: $9,4 \pm 4,4 \text{ min}$; $t_{1/2\beta}$: $45,3 \pm 4,5 \text{ min}$; $t_{1/2\gamma}$: $618 \pm 94 \text{ min}$, un volumen de distribución en el estado estable de $0,25 \pm 0,03 \text{ L.kg}^{-1}$ y un aclaramiento total de $0,25 \pm 0,04 \text{ L.h.kg}^{-1}$. La biodisponibilidad después de la administración intramuscular y subcutánea es de $92 \% \pm 7$ [20]. Sin embargo, la evaluación farmacocinética de las especies de antimonio por separado, en esta misma especie animal, ha mostrado que las curvas de concentración versus tiempo se ajustan a un modelo farmacocinético bicompartimental [21]. Esta conducta del antimonio, es observada de igual manera, en otras especies como macacos [22], hámster [23], ratones [24], entre otros, donde las curvas de concentración plasmática versus el tiempo se adaptan a un modelo farmacocinético abierto de dos compartimientos.

Es evidente que los datos farmacocinéticos en sangre son clínicamente relevantes, debido a que reflejan en forma indirecta las concentraciones del antimonial en el lugar de acción. En este trabajo se estudia y comparan los parámetros farmacocinéticos de las especies de antimonio, posterior a la administración de una dosis única equivalente a 5 mg Sb(V)/kg de Ulamina y Glucantime[®] en ratas Sprague Dawley.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales. En el estudio se emplearon setenta y seis ratas BIOULA: *Sprague Dawley* hembras, criadas en el bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA), de la misma edad y con un peso promedio de $240 \pm 17 \text{ g}$. Cada medicamento se evaluó utilizando 36 ratas, las cuales se seleccionaron de

manera aleatoria y se distribuyeron en nueve grupos de cuatro animales cada uno ubicados en jaulas individuales, distribuidos en nueve grupos de 4 animales cada uno, correspondiente a los diferentes tiempos de toma de muestra. Durante todo el experimento se les suministro dieta convencional a base de Ratarina (Protinal) y agua *ad libitum*. Cuatro animales fueron tomados como control, por lo que no se les administró antimonial. A este grupo solo se le administró el anestésico para lograr la obtención de las muestras que se usarían como controles. La temperatura a lo largo de todo el experimento se mantuvo aproximadamente a 19 °C. El comité de Bioética del BIOULA aprobó los procedimientos aplicados en este estudio.

Muestras. Glucantime® Aventis: Antimoniato de meglumina, ampolla de 1,5 g / 5 mL, Lote 805025.

Ulamina: pentacloruro de antimonio + N-metil glucamina, 0,3 g/mL de Sb(V), Lote 2006 [25]. Pentobarbital sódico grado USP y Heparina sódica 1000 UI/mL Laboratorio Sanderson S.A. Lote 08122145.

Material de laboratorio. Para la preparación de soluciones y lavado del material de laboratorio, se empleó agua $18 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}^{-1}$ a 25 °C, obtenida de un sistema purificador de agua, Barnstead NANOpure-Infinity® UV (Iowa, USA). Para el análisis de las muestras se emplearon: solución patrón de 1000 mg L⁻¹ de Sb(III), preparada mediante la disolución de tartrato de potasio y antimonio $\text{K}(\text{SbO})\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, (Merck, Alemania, 99,5 % m/m) en agua. Una solución patrón de 100 mg L⁻¹ de Sb(V), obtenida a partir de la solución de 1000 mg L⁻¹ de Sb(III), sometida a un proceso de oxidación. Para la formación del hidruro se utilizó como agente reductor una solución de borohidruro de sodio (NaBH_4) 0,2 % m/v (Sigma-Aldrich, Alemania, 98,5 % m/m) NaOH 0,6 % m/v (Riedel de Haën, Alemania, 99 % m/m).

Como agente antiespumante se empleó una solución de Foamkill 0,3 % v/v en medio de ácido acético 1 mol L⁻¹ para la determinación de Sb(III) y 0,2 % v/v en H_2SO_4 0,5 mol L⁻¹ para la determinación de Sb(V).

Como agente pre-reductor del Sb(V), se utilizó una solución de L-cisteína 6 % m/v (Sigma, Alemania, 98 % m/m) en H_2SO_4 0,01 % v/v. Como gas portador se empleó una corriente de nitrógeno, a un flujo de $7,5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ (AGA).

Protocolo farmacocinético. Cada grupo de

36 animales fue seleccionado aleatoriamente para recibir una dosis intraperitoneal de Ulamina o Glucantime® equivalente a 5 mg Sb(V)/kg. Cuatro animales seleccionados al azar no recibieron tratamiento, constituyendo así el grupo control. Posterior a la administración de los antimoniales, los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico 50 mg/kg. Luego, mediante punción cardíaca, con una jeringa que contenía heparina sódica, se recolectaron 5 mL de sangre sistemáticamente a las 0,25 – 0,75 – 1 – 2 – 4 – 8 – 12 y 24 horas posteriores a la administración de la dosis. Las muestras sanguíneas fueron trasvasadas a tubos de centrifuga y centrifugadas a 1500 rpm en una centrifuga Dynac II (NY, USA) para obtener la fracción de plasma. Las muestras fueron almacenadas en tubos de vidrio herméticamente cerrados, liofilizadas en un liofilizador LYOVAC GT2 Leybold heraeus. (Hessen, Alemania), refrigeradas durante una semana a -4 °C y finalmente analizadas.

Determinación de antimonio en las muestras sanguíneas. La determinación de las concentraciones de antimonio y sus especies en las muestras de plasma se realizó mediante espectroscopia de absorción atómica usando un sistema de inyección en flujo-generación de hidruro- espectroscopia de absorción atómica (IF-GH-EAA) [26]. La metodología proporciona un límite de detección correspondiente a la concentración de 3 veces la desviación estándar de la absorbancia del blanco de $0,23 \mu\text{g L}^{-1}$ para Sb(III) y $0,78 \mu\text{g L}^{-1}$ para Sb(V). El valor de desviación estándar fue 3,74 % para Sb(III) y 3,41 % para Sb(V).

Análisis farmacocinético. Para análisis farmacocinético se calculó el valor promedio y la desviación estándar para cada grupo, en cada tiempo de recolección. Con estos resultados se obtuvieron las curvas de concentración plasmática promedio versus tiempo para cada grupo de estudio. Los valores de los parámetros farmacocinéticos fueron determinados por medio del programa computarizado PK solutions, versión 2.0 (Summit Research Services, Montrose, Colorado) usando un modelo no compartimental, basado en la teoría de momento estadístico.

El ajuste de los datos permitió obtener parámetros farmacocinéticos como la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo máximo $T_{\text{máx}}$; el área bajo la curva desde 0 a un tiempo (AUC_{0-t}) calculado mediante la regla trapezoidal en el intervalo de 0 – t y su proyección hasta infinito ($\text{AUC}_{0-\infty}$) por

adición de $C_{p_{ultima}}/K_{el}$, donde $C_{p_{ultima}}$ corresponde a la última concentración plasmática medida y K_{el} , representa la constante de velocidad de eliminación, estimada por regresión lineal de la porción terminal del perfil concentración plasmática vs tiempo; el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), calculado como el $\ln 2/K_{el}$. El área bajo la curva del primer momento (AUMC) y el tiempo medio de residencia (MRT) equivalente a $AUMC/AUC$, también fue calculado. La depuración total aparente (CL/F) se obtuvo mediante la ecuación $CL/F = Dosis/AUC_{0-\infty}$, donde F representa la biodisponibilidad del antimonio posterior a la administración intraperitoneal y el volumen aparente de distribución fue calculado como $Vd/F = Dosis/ AUC_{0-\infty} * K_{el}$.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó mediante el uso del programa estadístico SPSS (versión 18). Los datos obtenidos de las ratas son presentados como la media aritmética \pm desviación estándar (DE). La prueba t-student para muestras independientes fue utilizada para investigar las diferencias en cada parámetro farmacocinético

obtenido para las distintas especies antimoniales a partir de ambos antimoniales pentavalentes. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Datos plasmáticos

Se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de Sb total, Sb(V) y Sb(III) de los dos grupos de treinta y seis ratas *BIOULA:Sprague Dawley* que recibieron una dosis única de Ulamina o Glucantime®, equivalente a 5 mg Sb(V)/kg (Tabla 1 y 2). Con ello, para cada especie antimonial, se construyeron gráficas de concentración plasmática versus tiempo. La Fig. 1, muestra el comportamiento farmacocinético de las especies de antimonio en el plasma sanguíneo posterior a la administración de Ulamina y Glucantime® respectivamente. La Tabla 3, resume los parámetros farmacocinéticos promedio para Sb total, Sb(V) y Sb(III), y facilitan la comparación del comportamiento de las especies a partir de las dos formulaciones antimoniales.

TABLA 1
Concentraciones promedio (ng.mL⁻¹) de Sb total, Sb(V), y Sb(III) en el plasma, posterior a la administración intraperitoneal de Ulamina en dosis equivalente a 5 mg Sb(V)/kg, en ratas *BIOULA:Sprague Dawley* sanas.

	Especie	Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Cp promedio (ng.mL ⁻¹) \pm DE	Sbttotal	6672 \pm 1210	4208 \pm 545	233 \pm 52	1214 \pm 152	163 \pm 26	0,26 \pm 0,04	0,13 \pm 0,02	0,57 \pm 0,09	0,34 \pm 0,07
	Sb(V)	6665 \pm 1211	4206 \pm 545	2329 \pm 52	1214 \pm 152	163 \pm 26	ND	ND	ND	ND
	Sb(III)	7 \pm 1	2,1 \pm 0,1	1,5 \pm 0,2	0,52 \pm 0,09	0,45 \pm 0,06	0,26 \pm 0,04	0,13 \pm 0,02	0,57 \pm 0,09	0,34 \pm 0,07

Cp promedio: concentración plasmática promedio; DE: desviación estándar; ND: no detectable.

TABLA 2
Concentraciones promedio (ng.mL⁻¹) de Sb total, Sb(V), y Sb(III) en el plasma, posterior a la administración intraperitoneal de Glucantime® en dosis equivalente a 5 mg Sb(V)/kg, en ratas *BIOULA:Sprague Dawley* sanas.

	Especie	Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Cp promedio (ng.mL ⁻¹) \pm DE	Sbttotal	6579 \pm 265	4125 \pm 103	3071 \pm 124	1538 \pm 115	370 \pm 86	28 \pm 4	0,73 \pm 0,07	0,42 \pm 0,02	0,45 \pm 0,02
	Sb(V)	6567 \pm 267	4117 \pm 104	3066 \pm 123	1533 \pm 115	369 \pm 86	27 \pm 5	0,44 \pm 0,08	ND	ND
	Sb(III)	12 \pm 3	8 \pm 1	6 \pm 1	5 \pm 1	0,35 \pm 0,04	0,21 \pm 0,01	0,28 \pm 0,02	0,31 \pm 0,03	0,31 \pm 0,04

Cp promedio: concentración plasmática promedio; DE: desviación estándar; ND: no detectable.

DISCUSIÓN

En Venezuela, la Ulamina representa un producto farmacéutico en estudio, que ha mostrado actividad contra los parásitos de *Leishmania* semejante a la obtenida con Glucantime® en pacientes con leishmaniasis cutánea [17,18]. La evaluación farmacocinética de Ulamina en adultos sanos a quienes se les administró una dosis única de 5 mg/kg por vía intramuscular ha reflejado que el antimonio se adapta a un modelo de dos compartimientos con una K_{el} de $0,043 \text{ h}^{-1}$; $t_{1/2\beta}$ de 14,75 h y un V_d de $6,66 \text{ L.Kg}^{-1}$ [25]. Sin embargo, en nuestro estudio, el comportamiento farmacocinético de las especies de antimonio se ajustó a un modelo no compartimental. Las concentraciones plasmáticas de Sb total alcanzaron rápidamente su pico máximo a las 0,25h (T_{max}), obteniéndose $6672 \pm 1210 \text{ ng.mL}^{-1}$ y $6579 \pm 265 \text{ ng.mL}^{-1}$ para Ulamina y Glucantime® respectivamente (Tabla 3), no encontrándose diferencias significativas entre las C_{max} alcanzadas ($p = 0,886$). A pesar de la similitud obtenida en estos parámetros farmacocinéticos, el descenso de las concentraciones plasmáticas presenta diferencias, observándose por lo tanto, variaciones en la constante de eliminación (K_{el}) y tiempo de vida media ($t_{1/2}$). Posterior a la administración de Ulamina las concentraciones plasmáticas de Sb total descienden a una velocidad (K_{el}) de $0,15 \pm 0,01 \text{ h}^{-1}$, mientras que con Glucantime® las mismas descienden a $0,26 \pm 0,01 \text{ h}^{-1}$; ($p=0,000$). Esta diferencia influye directamente en un incremento del valor del tiempo de vida media, duplicándose este tiempo, en el caso de la administración de Ulamina $t_{1/2} = 4,7 \pm 0,4 \text{ h}$ vs $2,66 \pm 0,08 \text{ h}$ ($p= 0,000$), lo que supondría una mayor permanencia de las especies antimoniales en el plasma sanguíneo. Sin embargo, 24 horas después de la administración de la dosis, prácticamente todo el fármaco ha sido eliminada del organismo, resultando en Ulamina la diferencia entre AUC_{0-24} y $AUC_{0-\infty}$ ($4315 \pm 459 \text{ ng.h.mL}^{-1}$ vs $4317 \pm 459 \text{ ng.h.mL}^{-1}$) en 99,95 %, restando solo un 0,05 % del fármaco por eliminarse en 24 horas. Con Glucantime® la diferencia entre el AUC_{0-24} y $AUC_{0-\infty}$ ($5052 \pm 282 \text{ ng.h.mL}^{-1}$ vs 5054 ± 282) resultó en 99,97 % quedando solo 0,03 % de la droga por eliminarse.

El volumen de distribución aparente (V_d/F) resultó dos veces mayor, posterior a la administración de Ulamina, $1971 \pm 268 \text{ L/kg}$ vs 881 ± 74 ; $p=0,000$. Esto señala una mayor penetración tisular de la Ulamina en comparación con el Glucantime®, lo cual sería favorable desde el punto de vista terapéutico. La depuración aparente (Cl/F) fue de 290 ± 28 para

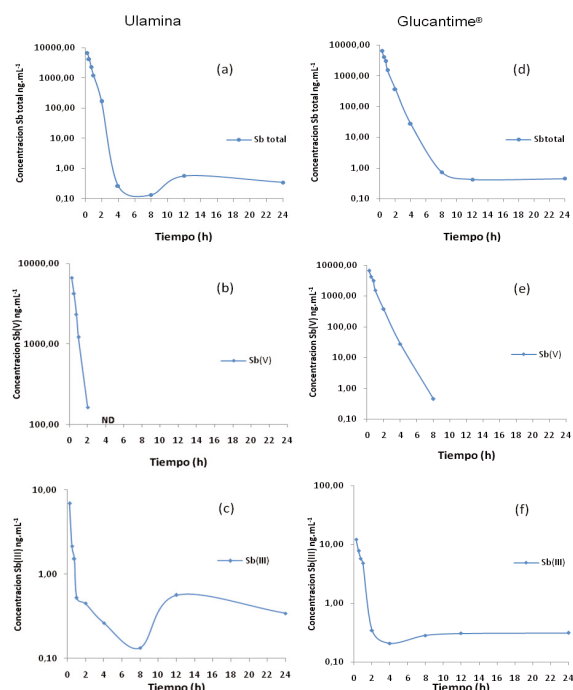


Fig. 1. Curvas de concentración versus tiempo de las especies de antimonio posterior a la administración de una dosis única equivalente a 5 mg Sb(V)/kg de Ulamina y Glucantime®. [(a) Sb total; (b) Sb(V); (c) Sb(III) para Ulamina]; [(d) Sb total; (e) Sb(V); (f) Sb(III) para Glucantime®]. ND: no detectable

TABLA 3

Parámetros farmacéuticos de antimonio en plasma de ratas posterior a la administración de una dosis única equivalente de dos productos antimoniales.

Parámetro	Antimonial	Sb total	Sb(V)	Sb(III)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	ULM	6672 ± 1210	6665 ± 1211	7 ± 1
	GLU	6580 ± 265	6567 ± 267	12 ± 3
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	ULM	0,25	0,25	0,25
	GLU	0,25	0,25	0,25
K_{el} (h^{-1})	ULM	$0,15 \pm 0,01$	$2,0 \pm 0,2$	$0,05 \pm 0,02$
	GLU	$0,26 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,05$	$0,05 \pm 0,01$
$t_{1/2}$ (h)	ULM	$4,7 \pm 0,4$	$0,35 \pm 0,05$	14h
	GLU	$2,66 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,03$	13h
AUC_{0-t} (ng.h.mL^{-1})	ULM	4315 ± 459	4140 ± 462	$11,6 \pm 0,8$
	GLU	5052 ± 282	5033 ± 282	16h
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h.mL^{-1})	ULM	4317 ± 459	4223 ± 455	16h
	GLU	5054 ± 282	5034 ± 282	22h
$AUMC_{0-\infty}$ ($\text{ng.h}^2.\text{mL}^{-1}$)	ULM	2810 ± 176	2510 ± 178	417 ± 149
	GLU	4078 ± 398	3911 ± 398	359 ± 69
MRT (h)	ULM	$0,61 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,03$	22h
	GLU	$0,77 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,04$	16h
CL/F (mL.h^{-1})	ULM	290 ± 28	297 ± 29	68084 ± 7131
	GLU	228 ± 12	230 ± 13	52681 ± 4339
Vd/F (mL)	ULM	1971 ± 268	150 ± 29	1323627 ± 261452
	GLU	881 ± 74	209 ± 19	745810 ± 416353

GLU: Glucantime, ULM: Ulamina; C_{max} : concentración plasmática máxima; T_{max} : tiempo a C_{max} ; K_a : constante de absorción, K_{el} : constante de eliminación; $t_{1/2}$: tiempo de vida media; AUC_{0-t} : área bajo la curva desde 0 hasta un tiempo; $AUC_{0-\infty}$: área bajo la curva desde 0 hasta tiempo infinito, $AUMC_{0-\infty}$: área bajo la curva del primer momento; TMR: tiempo medio de residencia; CL/F: clearance total ajustado a la biodisponibilidad; Vd/F: volumen aparente de distribución; F: biodisponibilidad del antimonio posterior a la administración intraperitoneal. (\pm desviación estándar).

Ulamina y 229 ± 12 para Glucantime[®] ($p=0,008$), estas diferencias obtenidas, podría explicar las desigualdades encontradas en el $AUC_{0-\infty}$, que reflejan una menor cantidad de las especies antimoniales libres en el plasma una vez que se administra Ulamina (4317 ± 459 ng.h.mL⁻¹ vs 5053 ± 282 ng.h.mL⁻¹; $p=0,034$), a pesar de que ambas formulaciones alcanzan concentraciones máximas similares.

El Sb(V) mostró una concentración máxima a las 0,25 h (Tmax) de 6665 ± 1211 ng.mL⁻¹ para Ulamina y 6567 ± 267 ng.mL⁻¹ para Glucantime[®] ($p=0,880$) (Tabla 3), indicando que el 99,90 % y 98,53 % de la concentración máxima de Sb total corresponde a la forma pentavalente para Ulamina y Glucantime[®] respectivamente. Después de la administración de Ulamina las concentraciones del antimonio pentavalente fueron detectadas sólo hasta 2 h posterior a la administración, posiblemente por una rápida conversión a Sb(III), mientras que con Glucantime[®] el elemento fue detectable hasta 8 h después de ser dado, reflejando una mayor permanencia de la especie pentavalente en la sangre subsiguiente a la administración de dicha formulación. Esta conducta se ve reflejada directamente en las diferencias obtenidas en la constante de eliminación y el tiempo de vida media. Con Ulamina se obtuvo una velocidad de eliminación (K_{el}) de $2,0 \pm 0,2$ h⁻¹ y con Glucantime[®] $1,11 \pm 0,05$ h⁻¹; ($p=0,000$), lo que manifiesta un incremento de dos veces el valor de la K_{el} para el caso de Ulamina. La vida media, son $0,35 \pm 0,05$ h y $0,63 \pm 0,03$ h ($p=0,000$) para Ulamina y Glucantime[®] respectivamente. Este último es comparable con valores previamente reportados en ratas hámsteres ($0,7 \pm 0,1$ h) [27]. Teniendo en cuenta que existe conversión de la Ulamina y el Glucantime[®] a Sb(III), el cual es la especie activa y tóxica, es favorable que la conversión es más rápida a partir de Ulamina que del Glucantime[®]; igualmente se elimina más lentamente (K_{el} menor) y tiene un Vd mayor, lo que implica mayor penetración tisular. El área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) alcanzada con Ulamina fue 4223 ± 455 ng.h.mL⁻¹ y para Glucantime[®] 5034 ± 282 ng.h.mL⁻¹ ($p=0,028$). La depuración aparente, muestra igualmente, diferencias significativas entre ambas formulaciones (Ulamina 297 ± 29 mL.h⁻¹ y Glucantime[®] 230 ± 13 mL.h⁻¹). El volumen aparente de distribución fue de 150 ± 29 mL para Ulamina y para Glucantime[®] 209 ± 19 mL; ($p=0,016$).

Cabe resaltar que un gran número de la literatura especializada concentra el análisis del comportamiento farmacocinético en base al antimonio total, siendo de gran relevancia la acción de las especies por separado, debido a las

diferencias en el grado de toxicidad y actividad terapéutica que posee el antimonio pentavalente y la forma trivalente. El Sb(III) en el plasma sanguíneo, alcanza a las 0,25 h concentraciones máximas de 7 ± 1 ng.mL⁻¹ y 12 ± 3 ng.mL⁻¹ ($p=0,012$) a partir de Ulamina y Glucantime[®] respectivamente (Tabla 3), obteniéndose 1,8 veces niveles más altos de la especie trivalente seguido a la administración de Glucantime[®]. En el caso de Ulamina, se observa el descenso de las concentraciones plasmáticas hasta las 8 h y un ligero aumento de las mismas entre las 12 y 24 horas. Este comportamiento sucede de manera similar posterior a la administración de Glucantime[®] ya que no fue posible distinguir la disminución progresiva de las concentraciones a partir de las 8 h. Esta conducta ha sido observada de manera semejante en ratas Wistar preñadas tratadas con antimonio de meglumina en una dosis de 300 mg Sb(V)/kg [28]. A pesar de estas diferencias, no se obtuvieron cambios en la constante de eliminación (Ulamina $0,05 \pm 0,02$ h⁻¹ y Glucantime[®] $0,05 \pm 0,01$ h⁻¹; $p=0,822$) y el tiempo de vida media (Ulamina 14 ± 4 h y Glucantime[®] 13 ± 2 h; $p=0,933$). En ambos casos se logra una conversión del 100 % de la especie pentavalente en trivalente a las 24 horas. El volumen aparente de distribución (Vd/F) 1323628 ± 261452 mL Vs 745810 ± 416353 mL; ($p=0,057$) no presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones. La depuración ajustada a la biodisponibilidad (Cl/F) para Ulamina fue 68084 ± 7131 mL.h⁻¹ y 52681 ± 4339 mL.h⁻¹ para Glucantime[®] ($p=0,014$), diferencia que podría explicar la variación obtenida del AUC. En el caso de Ulamina, el área bajo la curva de antimonio trivalente a las 24 horas fue $11,6 \pm 0,8$ ng.h.mL⁻¹, y su extrapolación hasta tiempo infinito de 18 ± 2 ng.h.mL⁻¹ resultando una diferencia de 63,08 %, quedando por lo tanto 36,92 % de droga aun por excretarse a las 24 horas. En el caso de Glucantime[®] esta diferencia es de 72,41 % quedando un 27,59 % de Sb(III) por eliminarse.

Por otro lado, el tiempo para que el 63,20 % de la dosis administrada sea eliminada por los diferentes procesos, resultó en 20,88 % y 25,45 % más bajo para el antimonio total y la especie pentavalente respectivamente, cuando se utilizó Ulamina, sin embargo el tiempo medio de residencia para el antimonio trivalente fue 27,62 % más alto para el caso de esta misma formulación.

CONCLUSIÓN

Los resultados sugieren que la Ulamina presenta

características ventajosas con relación al Glucantime.

Con relación al Sb total, los parámetros farmacocinéticos como K_{el} y $t_{1/2}$ insinúan una mayor permanencia en el plasma luego de la administración de Ulamina.

Las diferencias obtenidas en el volumen de distribución refieren una mayor penetración tisular.

El Sb(V) muestra una conversión más rápida a partir de la administración de Ulamina, lo cual se ve reflejado en una k_{el} que resulta ser dos veces mayor que la obtenida con Glucantime®.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] De Lima H, Borges R, Escobar J, Convit J. Leishmaniasis cutánea americana en Venezuela: un análisis clínico epidemiológico a nivel nacional y por entidad federal, 1988-2007. *Bol Mal Salud Amb.* 2010; 50 (2): 283-299.
- [2] Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol 1. 15ava Ed. (México): McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p 1430-1435.
- [3] Oletta J, Carvajal A, Peña S. Alerta epidemiológica. Homenaje al Dr. Jacinto Convit (1913-) y a la parasitología nacional. Leishmaniasis consideraciones generales y epidemiológicas. *Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas*. [Revista en Internet] 2011 [Acceso 8 de enero de 2013]; (195): [1-30]. Disponible en: URL: http://www.ovsalud.org/doc/ALERTA_195.pdf
- [4] Sena O, Santos J. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol.* 2011; 86 (3): 497-506.
- [5] Reithinger R, Dujardin J, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7 (9): 581-596.
- [6] Lee S, Hasbun R. Therapy of cutaneous leishmaniasis. *Int J Infect Dis.* 2003;7 (2):86-93.
- [7] Croft S, Coombs G. Leishmaniasis—current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol.* 2003; 19 (11): 502-508.
- [8] Boeck P, Falcão C, Leal P, Yunes R, Filho V, Torres-Santos E, et al. Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity. *Bioorg Med Chem.* 2006;14 (5):1538-1545.
- [9] Ueda-Nakamura T, Mendonca-Filho R, Morgado J, Korehisa P, Maza P, Dias B, et al. Antileishmanial activity of eugenol-rich essential oil from *Ocimum gratissimum*. *Parasitol Int.* 2006; 55 (2): 99-105.
- [10] Ghazanfari T, Hassan Z, Khamesipour A. Enhancement of peritoneal macrophage phagocytic activity against *Leishmania major* by garlic (*Allium Sativum*) treatment. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103 (3): 333-337.
- [11] Rojas E, Morales C, Juárez E, Pineda N. Tratamiento de la leishmaniasis cutánea con plantas medicinales en Trujillo, Venezuela. *Academia.* 2006; 4 (7): 19-25.
- [12] Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduaga E, Pancorbo-Mendoza J, Zegarra-del-Carpio R, Garcés-Velasco N, Regis-Roggero A. Leishmaniasis. *Dermatol Perú.* 2004; 14 (2): 82-98.
- [13] Convit J, Castellanos P, Rondón A, Pinaridi M, Ulrich M, Castés M, et al. Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis. *Lancet.* 1987; 21 (8530): 401-405.
- [14] Convit, J. Desarrollo de una vacuna contra la Leishmaniasis cutánea en sus aspectos de inmunoterapia y posible aplicación en inmunoprofilaxis. *Vitae Academia Biomedica Digital*. [Revista en Internet] 2004 Octubre-Diciembre [Acceso 10 de enero de 2013]; (21): [1-14]. Disponible en: URL: <http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeVeintiuno/Articulos/ConferenciaDos/ArchivosPDF/LeishmaniasisDrConvit.com.pdf>
- [15] Convit, J. Leishmaniasis: immunological and clinical aspects and vaccines in Venezuela. *Clin Dermatol.* 1996; 14 (5): 479-487.
- [16] Scorza JV, Morales C, Petit Y, Vásquez L, Rojas E, Scorza J. Síntesis de un complejo antimonial pentavalente (Ulamina) y su aplicación experimental para el tratamiento de leishmaniasis cutánea localizada en Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* 2006; 46 (1): 1-7.
- [17] Villegas N, Barroeta S. Tratamiento intralesional comparativo de Leishmaniasis cutánea localizada; utilizando dos (2) antimoniales pentavalentes: N-metil glucamina (Glucantime®) y Ulamina. [Monografía en Internet] Barquisimeto: Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. BIBMED: Biblioteca de Medicina Dr. Argimiro Bracamonte; 2000. [Acceso 10 de enero de 2013]. Disponible en: URL: http://bibmed.ucla.edu.ve/Edocs_bmucla/textocompleto/TW4DV4V55.pdf
- [18] Al-Laser M, El-Yazigi A, Croft S. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharm Res.* 1995; 12 (1): 113-116.
- [19] Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988; 82 (1): 69-72.

[20] Valladares JE, Alberola J, Esteban M, Arboix M. Disposition of antimony after the administration of N-methylglucamine antimoniate to dogs. Vet Rec. 1996; 138 (8): 181-183.

[21] Vásquez L, Vicuña-Fernández N, Petit de Peña Y, López S, Scorza J, Scorza-Dager J, et al. Disposición farmacocinética de las especies de antimonio en perros después de una dosis de antimoniate de meglumina (Glucantime®). Bol Mal Salud Amb. 2008; 48 (1): 27-33.

[22] Grimaldi G, Porrozzì R, Friedrich K, Teva A, Marchevsky RS, Vieira F, et al. Comparative efficacies of two antimony regimens to treat *Leishmania braziliensis*-induced cutaneous leishmaniasis in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). Antimicrob agents chemother. 2010; 54 (1): 502-505.

[23] Al-Jaser M, Radwan M, Zaghoul I. Pharmacokinetics and tissue distribution of antimony (V) after multiple intramuscular administrations in the hamster. Saudi Pharm J. 2006; 14 (1): 52-58.

[24] Borborema S, de Andrade H, Osso J, do Nascimento N. Pharmacokinetic of antimony in mice with cutaneous leishmaniasis. In: Proceedings

of International Nuclear Atlantic Conference-INAC, Santos, SP, Brazil; Associação Brasileira De Energia Nuclear-ABEN; 2007. p 1-6.

[25] Vásquez L, Scorza J, Scorza JV, Vicuña N, Petit de Peña Y, López S, et al. Pharmacokinetics of experimental pentavalent antimony after intramuscular administration in adult volunteers. Curr Ther Res. 2006; 67 (3): 193-203.

[26] Petit de Peña Y, Vielma O, Burguera J, Burguera M, Rondón C, Carrero P. On-line determination of antimony(III) and antimony(V) in liver tissue and whole blood by flow injection – hydride generation – atomic absorption spectrometry. Talanta. 2001; 55 (4): 743-754.

[27] Radwan M, Al-Jaser M, Zaghoul I, Nakeeb S. Pharmacokinetics of Zidovudine and pentavalent antimony after single and steady state administrations in *Leishmania* infected hamsters. Saudi Pharm J. 2002; 10 (3): 114-119.

[28] Miranda E, Miekeley N, De-Carvalho R, Paumgartten F. Developmental toxicity of meglumine antimoniate and transplacental transfer of antimony in the rat. Reprod Toxicol. 2006; 21 (3): 292-300.