

Artículo original

Distribución de antimonio pentavalente y trivalente posterior a la administración de un leishmanicida experimental.

Distribution of pentavalent and trivalent antimony after administration of experimental leishmanicide.

Briceño-Páez Luisa Carolina^{1*}, Petit de Peña Yaneira², Vicuña-Fernández Nelson³, Guillen Juan Carlos¹, Vásquez Laura⁴, Scorza-Dagert José Vicente⁵.

¹Universidad de Los Andes. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Departamento de Análisis y Control, Mérida 5101–Venezuela. ²Universidad de Los Andes. Facultad de Ciencias. Departamento de Química. Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Mérida 5101–Venezuela. ³Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología y Toxicología, Mérida 5101–Venezuela. ⁴Laboratorio de Farmacología, Escuela de Medicina, Extensión Valera, Universidad de Los Andes. Valera, Trujillo, 3101, Venezuela. ⁵Centro de Investigaciones Parasitológicas José Witremundo Torrealba, Núcleo Universitario Rafael Rangel (NURR), Trujillo, 3101, Venezuela.

Recibido: marzo de 2024–Aceptado: junio de 2024

RESUMEN

El presente estudio evaluó la capacidad de las especies pentavalente y trivalente de antimonio de distribuirse en diferentes tejidos una vez administrada una dosis única correspondiente a 5 mg de Sb(V)/kg de peso de un leishmanicida experimental en ratas hembra BIOULA:*Sprague Dawley*. Las muestras de tejido fueron tomadas en diferentes intervalos y analizadas empleando un sistema de inyección en flujo-generación de hidruros acoplado a espectroscopia de absorción atómica. Las curvas de concentración (ng/g) en función del tiempo de Sb(V) demostraron la rápida absorción y amplia distribución de la especie en los diferentes tejidos estudiados, encontrándose los niveles más elevados de esta especie en el riñón, obteniéndose la $C_{máx}$ a las 0,25 horas. Al considerar la capacidad del Sb(III) de difundir en los tejidos, el mismo fue cuantificado en todos los tejidos en estudio, a excepción del músculo esquelético, donde no pudo ser detectado. Destaca el hecho, que la porción terminal de las curvas del

logaritmo de concentración vs tiempo presentan una pendiente positiva en todos los tejidos, salvo el riñón, probablemente producto de la conversión in vivo de los antimoniales de Sb(V) a Sb(III). El estudio de la distribución de ambas especies de antimonio resulta útil para proporcionar mayor información sobre la posible relación entre los niveles de las especies en los distintos tejidos y la acción farmacológica y tóxica de esta formulación leishmanicida experimental.

PALABRAS CLAVE

Distribución, tejidos, antimonial pentavalente, Ulamina.

ABSTRACT

The present study evaluated the ability of pentavalent and trivalent antimony species to distribute in different tissues after a single dose proportional to 5 mg Sb(V) of an experimental leishmanicide was administered to female BIOULA:*Sprague Dawley* rats. Tissue samples

were taken at different intervals and analyzed using a flow injection-hydride generation system coupled to atomic absorption spectroscopy. The concentration curves (ng/g) as a function of time of Sb(V) demonstrated the rapid absorption and wide distribution of the species in the different tissues studied, finding the highest levels of this species in the kidney, obtaining the Cmax at 0.25 hours. Considering the ability of Sb(III) to diffuse into tissues, it was quantified in all tissues under study, with the exception of skeletal muscle, where it could not be detected. The fact stands out that the terminal portion of the curves of the logarithm of concentration vs. time present a positive slope in all tissues, with the exception of the kidney, probably due to the in vivo conversion of antimonials from Sb(V) to Sb(III). The study of the distribution of both antimony species is useful to provide further information on the possible relationship between the levels of the species in the different tissues and the pharmacological and toxic action of this experimental leishmanicidal formulation.

KEY WORDS

Distribution, Tissue, Pentavalent antimonial, Ulamina.

INTRODUCCIÓN

Desde 1940 las sales pentavalentes de antimonio representan el tratamiento de primera línea de la leishmaniasis, como monoterapia o en combinación con agentes como la anfotericina B, pentamidina, paramomicina, allopurinol, azoles, miltefosina, inmunoterapia o productos naturales [1-15]; sin embargo, debido a que la leishmaniasis presenta diversos grados de sensibilidad al tratamiento en función del tipo de manifestación clínica presente, visceral, cutánea o mucocutánea, la comunidad científica se mantiene en constante búsqueda de moléculas que muestren efectividad contra los parásitos de *Leishmania*. En este sentido, Scorza y col., [16] han conducido la síntesis de un complejo antimonial pentavalente denominado Ulamina, formulación experimental, no comercializada aún, que ha mostrado resultados

terapéuticos prometedores en diferentes ensayos. Los antimoniales pentavalentes actúan como profármacos, siendo la hipótesis más considerada de su mecanismo de acción, la que involucra el potencial de reducción del Sb(V) en los sistemas biológicos, razón por la cual, se propone la reducción in vivo de los complejos de Sb(V) a compuestos más tóxicos de Sb(III) [10,17]. La evaluación de la efectividad de Ulamina frente a los parásitos de *Leishmania* en pacientes con leishmaniasis cutánea localizada por especies del subgénero *Viannia*, mediante la aplicación perilesional del compuesto, reveló que el 95 % de los pacientes logró cicatrización completa de las lesiones, sin manifestaciones secundarias desfavorables, ni recidivas o recaídas en más de cinco años de tratados, así como reducción significativa del tiempo de aplicación [16,18]. De igual manera, Ulamina ha resultado terapéuticamente efectiva en terapia combinada. La investigación realizada por Reyes y col., [19] demostró la potenciación del proceso de cicatrización de las lesiones leishmánicas por *L. amazonensis* al combinar Ulamina con terapia larval empleando *M. domestica*, en hámsteres macho infectados. Recientemente, ensayos de una formulación de uso tópico han demostrado que Ulamina vehicularizada en una nanoemulsión al 10% en peso, puede ser considerada como una formulación tópica promisoriosa. Los resultados en dos pacientes a quienes le aplicaron la formulación, sobre las lesiones cutáneas causadas por *L. braziliensis*, cada 12 horas durante 6-7 días, presentaron una curación total bacteriana y de la herida [20].

Hay que tener presente que el uso racional de los antimoniales pentavalentes, amerita un patrón de administración que logre la máxima eficacia con el mínimo riesgo. Los antimoniales utilizados en la terapéutica antileishmania han demostrado ser igualmente eficaces al emplearse a bajas y altas dosis, lo que justifica la realización de estudios farmacocinéticos en animales de experimentación y grupos especiales, ya que la farmacocinética de los antimoniales es variable. En el caso de la Ulamina, Vásquez y col., [21] administraron una dosis única intramuscular de 5 mg.kg⁻¹ de peso a adultos sanos con el objetivo de evaluar sus

parámetros farmacocinéticos. En estos sujetos, la farmacocinética de Ulamina fue consistente con un modelo bicompartimental de eliminación, mostrando un V_d de $6,66 \text{ L.kg}^{-1}$, el cual es mayor que al descrito para otras formulaciones. Los resultados reflejan que la Ulamina se absorbe rápida y completamente con una K_a de $1,87 \text{ h}^{-1}$ y alcanza una C_{max} de $1,12 \mu\text{g.mL}^{-1}$ en un T_{max} de 1 h , y dada la pequeña diferencia entre la C_{max} y la concentración mínima a las 24 horas ($0,28 \mu\text{g/mL}$), posiblemente el fármaco es retenido a nivel tisular y eliminado lentamente [21]. Por otro lado, al comparar la farmacocinética de Ulamina y Glucantime® en ratas sanas sometidas a una dosis de equivalente a $5 \text{ mg Sb(V).kg}^{-1}$, Petit de Peña y col., [22] obtuvieron que el comportamiento farmacocinético del antimonio se adoptó a un modelo no compartimental. Al evaluar el comportamiento cinético de las especies, observaron que las concentraciones máximas alcanzadas de antimonio total y pentavalente para ambos antimoniales fueron semejantes, mientras la C_{max} de la especie trivalente lograda con Ulamina estuvo $43,18 \%$ por debajo de la C_{max} obtenida con Glucantime®. La disminución de los niveles plasmáticos de Sb total sucede más lentamente a partir de Ulamina ($K_{el} = 0,15 \pm 0,01 \text{ h}^{-1}$ vs $0,26 \pm 0,01 \text{ h}^{-1}$); 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 $K_{el} = 2,01 \pm 0,25 \text{ h}^{-1}$ con Ulamina y $1,11 \pm 0,05 \text{ h}^{-1}$ con Glucantime®, lo que refleja un incremento de dos veces el valor de la K_{el} para el caso de Ulamina. El Sb(III) no mostró 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® [22].

Aunque los datos farmacocinéticos en el plasma sanguíneo son clínicamente relevantes en la medida en que reflejan a los del sitio de acción, es importante considerar que el sitio de la infección por *Leishmania* generalmente no es la sangre, sino ciertos tejidos y órganos como corazón, músculo, hígado, entre otros. El destino del antimonio y sus especies después de la administración de Ulamina

es de gran interés para el estudio futuro de la terapia con esta formulación en diferentes situaciones clínicas, en virtud de que una de las hipótesis con mayor aceptación por la comunidad científica es que la cantidad de exposición del parásito infeccioso al Sb (V) es un factor importante en la erradicación de la *Leishmania*. Una vez administrado el fármaco, el contacto con el parásito está controlado por la velocidad con que la especie Sb(V) llega y sale de las lesiones. Por lo tanto, las concentraciones tisulares en lugar de las concentraciones sanguíneas determinan el resultado clínico y se puede esperar que permitan una mejor predicción del efecto terapéutico que las concentraciones sanguíneas. De igual manera, la terapia antileishmania se asocia a la aparición de diversos efectos secundarios a nivel cardíaco, hepático y renal. Estos hechos hacen, que el fracaso terapéutico en la leishmaniasis sea común en áreas endémicas, debido en parte, al compromiso inmunológico del paciente, la presencia de infecciones recurrentes, la resistencia a las drogas y cambios en la farmacocinética [23]. Por ello, en este trabajo se estudia la disposición de las especies de antimonio en diferentes tejidos, posterior a la administración de una dosis única en ratas *BIOULA: Sprague Dawley*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales: En la investigación, se incluyeron treinta y ocho ratas *BIOULA: Sprague Dawley* hembras, de la misma edad, con un peso promedio de $249 \pm 19 \text{ g}$, criadas en el bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA), sustentadas con una dieta convencional y agua *ad libitum* durante todo el ensayo. De este grupo de animales, se tomaron treinta y seis, los cuales fueron ubicados en el interior de jaulas individuales, generando nueve grupos de cuatro animales cada uno, asignados a los diferentes tiempos de toma de muestra. Dos animales fueron tomados como control. Los animales se mantuvieron a una temperatura aproximada de 19°C (temperatura ambiental) durante todo el ensayo. El protocolo experimental aplicado en esta investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del BIOULA.

Fármaco, dosis y diseño experimental: Una dosis única de Ulamina (pentacloruro de antimonio y N-metil glucamina) 0,3 g/mL de Sb(V), Lote 2006. [16], equivalente a 5 mg Sb(V)/kg, fue administrada mediante inyección intraperitoneal a cada uno de los treinta y seis animales. Dos animales seleccionados al azar, conformaron el grupo control, por lo tanto no recibieron el antimonial, solo se les suministró una dosis de anestésico para la toma de muestras. Posterior a la administración de Ulamina, los animales fueron anestesiados mediante la administración de una dosis de 50 mg/kg de pentobarbital sódico grado USP, y fueron tomados los tejidos (corazón, pulmón, hígado, riñón y músculo esquelético) constantemente a las 0,25-0,75-1-2-4-8-12-24 horas posterior a la administración de la dosis. Para remover la sangre superficial, los tejidos fueron lavados con agua 18 MΩ a 25°C, obtenida de un sistema purificador de agua Barnstead NANOpure Infinity® UV (Iowa, USA), y el excedente de agua fue retirado empleando papel absorbente. Seguidamente, los tejidos fueron exactamente pesados y almacenados en bolsas herméticas de polietileno, y posteriormente liofilizados en tubos de vidrio herméticamente cerrados empleando un liofilizador LYOVAC GT2 Leybold heraeus. (Hessen, Alemania), y refrigerados a -4°C hasta su posterior análisis.

Metodología analítica: La cuantificación de antimonio y sus especies en los diferentes tejidos se llevó a cabo empleando un sistema de inyección en flujo y generación de hidruros, acoplado a espectroscopia de absorción atómica (IF-GH-EAA) [24]. La metodología provee un límite de detección correspondiente a la concentración de 3 veces la desviación estándar de la absorbancia del blanco de 0,23 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ para Sb(III) y 0,78 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ para Sb(V). El valor de desviación estándar fue 3,74 % para Sb(III) y 3,41 % para Sb(V).

Para el análisis de las muestras se emplearon: solución patrón de 1000 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ de Sb(III), obtenida 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 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ de Sb(V), preparada a partir de la solución de 1000 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ de Sb(III), posterior 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 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ para la determinación de Sb(III) y 0,2% v/v en H_2SO_4 0,5 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ para la determinación de Sb(V) respectivamente. 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 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Como gas portador se empleó una corriente de nitrógeno, a un flujo de 7,5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ (AGA) [24].

Estudio farmacocinético: La evaluación farmacocinética se realizó utilizando los datos individuales de cada animal. Se calculó el valor promedio y la desviación estándar para cada grupo. Con ello, se obtuvieron las curvas de concentración promedio de la especie antimonial versus tiempo, en cada tejido de estudio. La concentración máxima (C_{max}) y el tiempo para alcanzar la C_{max} , fue determinado mediante la inspección visual de las gráficas de concentración versus tiempo, y fueron cotejados mediante el uso del programa computarizado PK solutions, versión 2.0 (Summit Research Services, Montrose, Colorado) aplicando un modelo no compartimental, basado en la teoría de momento estadístico, además, el programa permitió adquirir los demás parámetros farmacocinéticos, como 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 $C_{\text{pultima}}/\text{Kel}$, donde C_{pultima} corresponde a la última concentración medida y Kel , representa la constante de velocidad de eliminación, estimada por regresión lineal de la porción terminal del perfil concentración vs tiempo; el tiempo de vida media $t_{1/2}$, calculado como el $\ln 2/\text{Kel}$. El tiempo medio de residencia (MRT; equivalente a AUMC/AUC) también fue calculado. La depuración total aparente (CL/F) se obtuvo mediante la ecuación $\text{CL}/F = \text{Dosis}/\text{AUC}_{0-\infty}$ donde F, representa la biodisponibilidad del antimonio posterior a la administración intraperitoneal y el volumen aparente de distribución fue calculado como $\text{Vd}/F = \text{Dosis}/\text{AUC}_{0-\infty} * \text{Kel}$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para cada una de las muestras, corazón, pulmón, hígado, riñón y músculo esquelético de ratas *BIOULA: Spague Dawley* que recibieron una

dosis de Ulamina equivalente a 5 mg Sb(V)/kg, se obtuvieron los niveles de la especie pentavalente y trivalente de antimonio. La Tabla 1, muestra los valores promedios en cada tejido de estudio en los distintos tiempos de toma de muestra.

TABLA 1.

Concentraciones promedio (ng/g) de Sb(V) y Sb(III) en tejidos posterior a la administración intraperitoneal de Ulamina en dosis equivalente a 5 mg Sb(V)/Kg en ratas *BIOULA: Sprague Dawley sanas*.

Tejido	Especie	Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Hígado	Sb (V)	3188 ± 270	1915 ± 116	1434 ± 147	662 ± 67	459 ± 37	388 ± 44	214 ± 34	272 ± 30	178 ± 31
	Sb(III)	282 ± 11	189 ± 9	160 ± 8	121 ± 10	80 ± 6	68 ± 8	42 ± 4	82 ± 1	87 ± 3
Riñón	Sb (V)	37883 ± 1607	34300 ± 1000	14946 ± 685	10148 ± 201	5546 ± 180	4361 ± 149	1653 ± 106	2482 ± 149	1318 ± 152
	Sb(III)	1339 ± 96	1204 ± 57	672 ± 29	445 ± 26	276 ± 26	220 ± 17	137 ± 15	157 ± 13	120 ± 7
Corazón	Sb (V)	3336 ± 138	2314 ± 123	1403 ± 108	996 ± 97	562 ± 54	112 ± 5	82 ± 6	333 ± 8	289 ± 9
	Sb(III)	181 ± 10	118 ± 8	71 ± 5	57 ± 2	45 ± 4	68 ± 5	68 ± 2	100 ± 3	83 ± 2
Pulmón	Sb (V)	11674 ± 309	8122 ± 105	5449 ± 190	3210 ± 200	610 ± 42	107 ± 17	23 ± 9	ND	ND
	Sb(III)	269 ± 17	115 ± 11	95 ± 4	131 ± 5	127 ± 2	131 ± 5	156 ± 10	181 ± 6	250 ± 7
Músculo esquelético	Sb (V)	3456 ± 167	2653 ± 56	1869 ± 154	513 ± 26	248 ± 38	46 ± 1	38 ± 5	14 ± 2	33 ± 6
	Sb(III)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

C promedio: concentración promedio; DE: desviación estándar, ND: no detectable.

Con estos resultados, y a fin de conocer la distribución de las especies de antimonio se elaboraron gráficas del logaritmo de la

concentración promedio de la especie pentavalente y trivalente de antimonio (ng/g de tejido seco) en función del tiempo (Fig. 1).

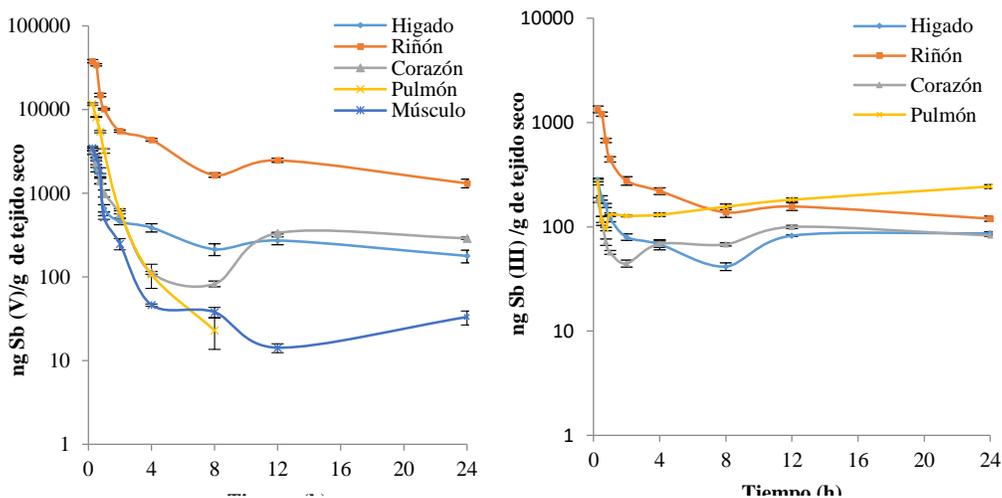


Fig. 1. Curvas de concentración (ng/g) versus tiempo de antimonio pentavalente y trivalente en tejidos posterior a la administración de una dosis única de Ulamina equivalente a 5 mg Sb(V)/kg.

La Tabla 2, resume los parámetros farmacocinéticos promedio para ambas especies de antimonio en los diversos tejidos.

Tabla 2.

Parámetros farmacocinéticos promedio de las especies de antimonio en ratas *BIOULA: Sprague Dawley* (n = 36) obtenidos en diferentes tejidos posterior a la administración de una dosis única de Ulamina equivalente a 5 mg Sb(V)/kg.

Parámetro	Especie química	Hígado	Riñón	Corazón	Pulmón	Músculo esquelético
C _{máx} (ng/g)	Sb(V)	3188 ± 270	37883 ± 1607	3336 ± 138	11674 ± 309	3456 ± 167
	Sb(III)	282 ± 11	1339 ± 96	181 ± 10	269 ± 17	ND
T _{máx} (h)	Sb(V)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	Sb(III)	0,25	0,25	0,25	0,25	ND
t _{1/2} (h)	Sb(V)	18 ± 3	12 ± 1	12,0 ± 0,5	2,0 ± 0,5	11 ± 3
	Sb(III)	32 ± 3	20 ± 4	31 ± 3	23 ± 2	NA
Kel (h ⁻¹)	Sb(V)	0,039 ± 0,006	0,059 ± 0,005	-0,057 ± 0,002	0,4 ± 0,1	0,06 ± 0,02
	Sb(III)	- 0,022 ± 0,003	0,035 ± 0,007	-0,023 ± 0,002	-0,030 ± 0,003	NA
AUC 0-t (ng/g.h)	Sb(V)	8002 ± 213	83904 ± 636	8387 ± 277	9602 ± 269	3288 ± 58
	Sb(III)	1898 ± 31	4679 ± 157	1967 ± 23	4324 ± 63	NA
AUC 0-∞ (ng/g.h.)	Sb(V)	12751 ± 1629	106515 ± 4813	13580 ± 569	9669 ± 279	3849 ± 290
	Sb(III)	5867 ± 430	8192 ± 883	5646 ± 351	12424 ± 602	NA
MRT (h)	Sb(V)	24 ± 5	14 ± 2	22,0 ± 0,4	0,93 ± 0,06	8 ± 3
	Sb(III)	51 ± 4	28 ± 4	54 ± 10	42 ± 3	NA
CL/F (mL/h)	Sb(V)	99 ± 13	12,0 ± 0,5	12 ± 0,5	129 ± 3	325 ± 28
	Sb(III)	213 ± 17	153 ± 20	221 ± 16	100 ± 6	NA
Vd/F (mL)	Sb(V)	2540 ± 94	199 ± 9	199 ± 9	346 ± 103	5262 ± 865
	Sb(III)	9717 ± 619	4403 ± 302	9795 ± 99	3333 ± 155	NA

C_{máx}: concentración máxima; **T_{máx}**: tiempo máximo; **Kel**: constante de eliminación, **t_{1/2}**: tiempo de vida media; **AUC0-t**: área bajo la curva desde 0 a un tiempo; **AUC0-∞**: área bajo la curva desde 0 a tiempo infinito; **MRT**: tiempo medio de residencia; **CL/F**: clearance total ajustado a la biodisponibilidad; **Vd/F**: volumen aparente de distribución; ± desviación estándar; **ND**: no detectable; **NA**: no aplica.

A nivel tisular, la mayor concentración de Sb(V) fue encontrada en el riñón. Al comparar los niveles obtenidos en este tejido con los estudios previos reportados por Petit de Peña y col., [22] en el plasma (6665 ± 1211 ng/mL) es notoria la gran afinidad de esta especie de antimonio por el riñón, debido a que los niveles alcanzados resultaron ser aproximadamente 2 veces mayor a los encontrados en el plasma. El segundo órgano con mayores niveles del metal fue el pulmón, alcanzando concentraciones de 11674 ± 309 ng/g. En los demás órganos estudiados no se evidenciaron diferencias significativas en las concentraciones máximas alcanzadas. Referente a la cantidad de Sb(V) disponible en cada uno de los tejidos, la misma,

sigue el siguiente orden: riñón > pulmón > hígado = corazón > músculo esquelético.

Destaca el hecho que en el corazón el descenso de las concentraciones ocurre de manera gradual hasta 8 h posterior a la administración de la dosis, sin embargo, luego de este tiempo se observa un aumento progresivo de los niveles, generando una pendiente positiva en la fase de eliminación, lo que podría suponer una redistribución de la especie en este tejido. En todos los tejidos en estudio fue posible cuantificar Sb(V) hasta 24 horas después de administrada la dosis, a excepción del pulmón, donde la especie fue detectada solo hasta 8 horas posterior.

En consideración a la distribución del antimonio trivalente las curvas de concentración

(ng/g) versus tiempo, sugieren una rápida absorción y distribución de la especie por los diferentes tejidos como el hígado, riñón, corazón y pulmón, a excepción del músculo esquelético, donde no fue posible detectar la especie con la metodología diseñada. Destaca el hecho, que la porción terminal de las curvas del logaritmo de concentración vs tiempo presentan una pendiente positiva en todos los tejidos, a excepción del riñón, probablemente producto de la conversión in vivo de los antimoniales, de Sb(V) a Sb(III), reportada en la bibliografía o una posible redistribución en estos tejidos. Esta especie reflejó un comportamiento similar a la especie pentavalente, al obtenerse la mayor concentración de Sb(III), en el tejido renal, siendo 0,25 h el tiempo requerido para alcanzarla, siendo este tiempo igual en los demás tejidos evaluados donde pudo ser detectada la especie. Se evidencia la fuerte afinidad de este tejido por la especie antimonial al comparar la Cmax obtenida con el valor plasmático (7 ± 1 ng/mL) reportado por Petit de Peña y col., [22]. El hígado resultó ser el segundo órgano donde se obtuvo los mayores niveles de la especie trivalente, siendo este valor semejante al obtenido en el pulmón. La exposición de los diferentes tejidos al Sb(III) presenta el siguiente orden decreciente: pulmón > riñón > hígado = corazón, lo que sugiere la amplia distribución de esta especie por los órganos evaluados. A excepción del músculo esquelético, fue posible detectar la especie hasta 24 h posteriores de administrada la dosis.

CONCLUSIONES

Este estudio refleja la rápida absorción de las especies de antimonio una vez que se administra una dosis intraperitoneal de Ulamina equivalente 5 mg Sb(V)/kg en ratas BIOULA:Sprague Dawley, de igual manera, demuestra la amplia distribución de las especies pentavalente y trivalente de antimonio por los diferentes tejidos evaluados, hecho evidenciado en las elevadas concentraciones encontradas especialmente en el tejido renal, hepático y pulmonar, siendo estos órganos de distribución. Ambas especies de antimonio pudieron ser detectadas en todos los tejidos, a excepción del músculo esquelético en el cual no fue

posible cuantificar el Sb(III). El estudio de la distribución de ambas especies de antimonio resulta útil para proporcionar mayor información sobre la posible relación entre los niveles de las especies en los distintos tejidos y la acción farmacológica o tóxica de esta formulación leishmanicida experimental.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa de Control de Leishmaniasis. Caracas (Venezuela): OPS; 2019; 139 - 145. [acceso: 5 de enero de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51880>
- [2] Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas. Washington, D.C. (EEUU): OPS; 2019; 59 - 68. [acceso: 20 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524>. <https://doi.org/10.37774/9789275320631>
- [3] Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. Segunda edición. Washington, DC. (EEUU): OPS; 2022. [acceso: 21 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325032>
- [4] Aronson N, Herwaldt B, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, Carvalho E, Ephros M, Jeronimo S, Magill A. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2017; 96(1): 24–45. doi:10.4269/ajtmh.16-84256
- [5] García M, Barrio A, Parodi C, Becker J, Moreno S, Basombrío M. Miltefosina versus antimonio de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. Medicina. 2014; 74(5); 371- 377.
- [6] Vélez J, Carrillo D. Leishmaniasis cutánea y anfotericina B liposomal. Reporte de caso.

- Infectio. 2013; 17 (4) 201-204. doi: 10.1016/S0123-9392(13)70732-X
- [7] López L, Higueta-Gutiérrez L, Cardona-Arias J. Eficacia de Anfotericina B y Rifampicina en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea: metanálisis. Arch de Medicina. 2016; 12 (4): 1-7. doi: 10.3823/1330.
- [8] Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las américas: Recomendaciones para el tratamiento. Washington, D.C. (EEUU): OPS; 2013; 6 - 15. [acceso: 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7704>
- [9] del Rosal T, Baquero-Artigao F, García MJ. Leishmaniasis cutánea. Rev. Pediatr. Aten. Primaria. 2010; (12):263-71.
- [10] Vásquez L. Terapéutica antileishmania: revisando el pasado, el presente y el futuro. Gac Méd Caracas. 2009; 117(2): 93-111.
- [11] Mollinedo S. Manual práctico de tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. La Paz (Bolivia): Ministerio de Salud y Previsión Social. Unidad Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2002; 10- 40.
- [12] Mininodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. Travel Med. Infect. Dis. 2007; 5(3): 150-158. doi: 10.1016/j.tmaid.2006.09.004
- [13] Davidson R. Leishmaniasis. Medicine. 2005; 33(8):43-46. [https://doi.org/10.1016/S13573039\(07\)70001-4](https://doi.org/10.1016/S13573039(07)70001-4)
- [14] Armijos R, Weigel M, Calvopina M, Mancheno M, Rodríguez R. Comparison of the effectiveness of the two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. Acta Tropica. 2004; 91(2): 153-160. doi: 10.1016/j.actatropica.2004.03.009
- [15] Rupashree S, Sudipto G, Piu S, Mitali C. Efficacy of artemisinin in experimental visceral leishmaniasis. Int. J. Antimicrob. Agents. 2010; 36(1): 43-49. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.03.008
- [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. Boletín de Mariología y Salud Ambiental. 2006; 46(1): 59-65.
- [17] Soto J, Soto P. Estado actual y futuro de la terapia anti-leishmaniásica en Colombia. Biomédica. 2006; 26(1):194-206. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1513>
- [18] Vásquez L, Scorza JV, Vicuña-Fernández N, Petit Y, López S, Rojas E, Morales C, Bendezu H, Scorza J, Miranda L. Comparación de tolerabilidad y fisico-química entre los lotes de antimonial comercial y no comercializado (Glucantime® vs. Ulamina) en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. MedULA. 2005; 12(1): 4-8.
- [19] Reyes A, Arrivillaga-Henríquez JC, Oviedo M, Scorza-Dagert JV, Ron L. Terapia larval con *Musca domestica* en el tratamiento de la úlcera leishmánica en un modelo murino. Acta biol. Colomb. 2020; 25(1):82-95. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/abc.v25n1.77177>
- [20] Bullón J, Márquez L, Fernández J, Scorza C, Scorza JV, Rodríguez J, Cordero A, Véjar F, Koteich-Khatib S, Forgiarini A. A Promising Cutaneous Leishmaniasis Treatment with a Nanoemulsion-Based Cream with a Generic Pentavalent Antimony (Ulamina) as the Active Ingredient. Cosmetics. 2021; 8(4): 115-131. doi: <https://doi.org/10.3390/cosmetics8040115>
- [21] Vásquez L, Scorza JV, Scorza J, Vicuña-Fernández N, Petit de Peña Y, López S, Bendezú H, Rojas E, Vásquez L, Pérez B. Pharmacokinetics of Experimental Pentavalent Antimony After Intramuscular Administration in Adult Volunteers. Curr. Ther. Res. 2006; 67(3):193-203. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2006.06.005>
- [22] Petit de Peña Y, Vicuña-Fernández N, Briceño-Páez L, Guillen-Cañizares J, Vásquez L, Scorza-Dagert JV. Estudio farmacocinético comparativo de dos antimoniales pentavalentes empleados en la leishmaniasis cutánea en Venezuela. Rec. Fac. Farm. 2013; 55(1):18-25.
- [23] Ponte-Sucre A, Machuca C, Romero A, Díaz E, Padrón-Nieves M. Valor pronóstico de los

cambios fisiológicos asociados a la quimio-resistencia en *Leishmania*. VITAE Academia Biomédica Digital. 2007; (33): 1-22. [acceso: 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=39&n=1165&m=8&e=1229>

- [24] Petit de Peña Y, Vielma O, Burguera JL, 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): 743-754. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-1940\(01\)00483-0](https://doi.org/10.1016/S0039-1940(01)00483-0)

Briceño, Luisa: Farmacéutico (2005) Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Doctor en Química Analítica (2015). Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Profesor Asistente, adscrito a la Facultad de Farmacia y Bioanálisis (2016 – presente) Universidad de Los Andes. Mérida- Venezuela. Correo electrónico: briceolc@gmail.com Orcid ID: [Briceño, https://orcid.org/0000-0001-8289-5175](https://orcid.org/0000-0001-8289-5175)

Petit de Peña, Yaneira: Licenciada en Química (1984) Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Profesor Instructor ULA, 1985. PhD. Química Analítica Universidad de Córdoba, España y ULA, Venezuela 1995. Profesora Titular, Jubilada, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Correo electrónico: ypetit@gmail.com Orcid ID <https://orcid.org/0000-0002-2010-8444>

Vicuña, Nelson: Médico Cirujano (1967) Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Maestría

en Farmacología Clínica (1975) Universidad de Emory, EEUU. Becario Posdoctorado en Farmacología Clínica (1977) Universidad de Texas. EEUU. Profesor Titular Jubilado de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina ULA. Correo electrónico: ngvicunar@gmail.com Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-7012-0812>

Guillen, Juan: Farmacéutico (2002) Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Maestría en Química Analítica (2006). Doctor en Química Analítica (2015) Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes. Profesor Agregado de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes (2007 – presente). Correo electrónico: juanguillen29@gmail.com Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-5674-8366>

Vásquez, Laura: Médico Cirujano. Magister Scientiae en Protozoología (2001) Instituto Experimental José Witremundo Torrealba, Universidad de Los Andes. Doctor en Ciencias Médicas (2006) Centro de Microscopía Electrónica, Universidad de Los Andes. Profesora Titular (Farmacología y Toxicología) Escuela de Medicina Extensión Valera, Universidad de Los Andes. Correo electrónico: lavasquez60@gmail.com Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-0733>

Scorza, José: Farmacéutico egresado de la Universidad de Los Andes con Maestría en Protozoología (ULA). Miembro del Instituto Experimental José Witremundo Torrealba. Autor de trabajos publicados a nivel Nacional e Internacional. Conferencista y expositor en talleres de actualización en terapéutica (*Leishmaniasis*). Correo electrónico: jvscorz@yahoo.com Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-5412-4226>