

Artículo original

Comparación de los niveles tisulares de dos antimoniales leishmanicidas.

Comparison of tissue levels of two leishmanicidal antimonials.

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

¹Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida 5101-A, Venezuela. ²Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101-A, Venezuela. ³Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida 5101-A, 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: 15 de julio de 2024 –Aceptado: 15 de septiembre de 2024

RESUMEN

Desde hace décadas los antimoniales pentavalentes se han empleado en el tratamiento de la Leishmaniasis. Sin embargo, las diferencias estructurales de las formulaciones continuamente se relacionan con variaciones farmacocinéticas. Por lo tanto, se evaluó la distribución del antimonio y sus especies en tejidos de elevada y baja perfusión de ratas hembra a quienes se les administró una dosis única equivalente a 5 mg de Sb(V)/kg de un antimonial en fase experimental (Ulamina) y de una especialidad de amplio uso en la terapéutica clínica (Glucantime®). La especiación de antimonio se logró mediante el uso de un sistema de inyección en flujo-generación de hidruros acoplado a espectroscopia de absorción atómica. Los datos reflejaron que el antimonio se distribuyó en todos los órganos y tejidos estudiados, alcanzando la más alta concentración en riñón e hígado, y la más baja en músculo esquelético. Se evidenció que el Sb(V) se distribuyó en el siguiente orden posterior a la administración de Ulamina: riñón > pulmón > hígado = corazón > músculo esquelético. De manera similar, posterior a la administración de

Glucantime® la especie se cuantificó en: riñón > pulmón > hígado > corazón > músculo esquelético. Por su parte, la especie trivalente solo se detectó en algunos tejidos y órganos, reflejando mayores diferencias en la distribución en función del antimonial administrado.

PALABRAS CLAVE

Comparación, disposición, tejidos, leishmanicida, antimonio pentavalente, antimonio trivalente.

ABSTRACT

For decades, pentavalent antimonials have been used in the treatment of Leishmaniasis. However, structural differences in formulations are continually related to pharmacokinetic variations. Therefore, the distribution of antimony and its species was evaluated in high and low perfusion tissues of female rats to which a single dose equivalent to 5 mg of Sb(V)/kg of an experimental antimony (Ulamina) and a specialty widely used in clinical therapeutics (Glucantime®). Antimony speciation was achieved by using a flow injection-hydride generation system coupled to atomic

absorption spectroscopy. The data reflected that antimony was distributed in all organs and tissues studied, reaching the highest concentration in kidney and liver, and the lowest in skeletal muscle. It is evident that Sb(V) was distributed in the following order after the administration of Ulamine: kidney > lung > liver = heart > skeletal muscle. Similarly, after the administration of Glucantime® the species was quantified as: kidney > lung > liver > heart > skeletal muscle. For its part, the trivalent species was only detected in some tissues and organs, reflecting greater differences in distribution depending on the antimonial administered.

KEY WORDS

Comparison, availability, tissues, leishmanicide, pentavalent antimony, trivalent antimony.

INTRODUCCIÓN

La eficacia o toxicidad de un fármaco depende de su distribución a órganos y tejidos específicos, y explica en cierto grado, la falta de reciprocidad entre los niveles plasmáticos y los efectos que se observan [1]. Sin embargo, la investigación sobre la distribución de fármacos ha sido más limitada, al compararse con otros parámetros farmacocinéticos, debido en parte, a la dificultad para acceder a tejidos diana por razones éticas, y a la falta de herramientas experimentales confiables para evaluar el proceso de distribución, muy a pesar a la identificación de numerosos transportadores de fármacos [2]. No siempre existe un equilibrio completo y duradero entre la sangre y el tejido. Este hecho, justifica las estrategias de aplicación localizada de medicamentos, cuyo objetivo es administrar fármacos en sitios diana que de otro modo serían virtualmente inaccesibles [3]. Durante décadas los antimoniales pentavalentes han sido el tratamiento de primera línea contra la leishmaniasis. Mundialmente se cuenta con dos formulaciones comerciales donde el antimonio se encuentra bajo la forma de antimoniato de meglumina o estibogluconato sódico. Estas diferencias estructurales a menudo se relacionan

con las variaciones farmacocinéticas que se observan al emplear estos medicamentos [4]. Aun cuando estas formulaciones han sido utilizadas durante largo tiempo, el mecanismo de acción del antimonio no es comprendido del todo, existiendo actualmente dos modelos principales de su mecanismo de acción: el modelo profármaco y el modelo de Sb(V) activo. En el segundo de ellos, el Sb(V) tiene efectos antileishmanicos intrínsecos [4,5], mientras que en el modelo profármaco, los compuestos de antimonio pentavalente son profármacos que ejercen su actividad contra los parásitos de *Leishmania* después de una reducción *In Vivo* a Sb(III) en las células del huésped [6]. Finalmente la especie trivalente induce la apoptosis mediante la activación de estrés oxidativo e incremento del Ca^{2+} intracelular [4,5,7].

Después de la administración intramuscular, el antimonio se absorbe rápidamente alcanzando concentraciones máximas entre las 0,5-2 horas [4, 8,9-11]. Investigaciones sobre la distribución de antimonio (^{124}Sb) marcado radiactivamente en humanos voluntarios sanos, han dado como resultado la mayor acumulación del mismo en hígado > tiroides > corazón [12]. En monos *Rhesus*, 55 días después de la administración durante 21 días, los mayores niveles de antimonio fueron encontrados en tiroides > uñas > hígado > vesícula biliar > bazo [13]. En ratas, posterior a 21 días de tratamiento, la distribución 24 horas después, alcanzó los mayores niveles en bazo > riñón > tiroides > hígado, no reportándose unión a proteínas [4,14]. En la piel, al Jaser et al. [11]. identificaron un leve retraso en la distribución del antimonio en este órgano, al ser comparado con la sangre completa, observándose que a las 2,1 h el antimonio logra la C_{max} en la piel, mientras que en solo 1,5 h en sangre completa. Al evaluar las biopsias de piel de pacientes con leishmaniasis cutánea y pacientes sanos tratados con una dosis de 10 mg/kg/día de estibogluconato de sodio durante 10 días, los autores, no encontraron diferencias significativas en los niveles obtenidos (C_{max} $5,02 \pm 1,43$ y $6,56 \pm 2,01$ $\mu g/g$, respectivamente) [11]. No obstante, otras investigaciones en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con 10-20 mgSb/kg/día reflejaron mayores niveles que oscilaron entre 8,32-70,68 $\mu g/g$, después de 20 días de tratamiento [15] y con 20 mgSb/kg/día los

niveles alcanzados fueron $7,46 \pm 7,7 \mu\text{g/g}$ [16]. Respecto a la eliminación, la vía renal es la principal vía de excreción de antimonio; oscilando la depuración renal ajustada al peso entre 0,086-0,144 L/h/kg [8,17]. En la mayoría de los estudios, el antimonio se excreta por medio de la orina dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la dosis con un tiempo de vida media entre 1,7-2,02 h. [8,9,11,17,18]. Miekeley et al., (2009); determinaron las especies de antimonio, Sb(III) y Sb(V) respectivamente, y reportaron la primera evidencia de la conversión *In Vivo* de las especies iónicas de antimonio del antimoniato de meglumina [19]. El contenido de Sb(III) ha resultado insignificante al analizar las formulaciones farmacéuticas de antimonio pentavalente, sin embargo, posterior a su administración, se observaron concentraciones de Sb(III) en orina de $111 \mu\text{g/L}$ 11 días después de la última inyección de antimoniato de meglumina [4,20]. Investigaciones realizadas en monos reflejaron que la proporción de la especie trivalente de antimonio aumentó de 5% a 50% entre el día 1 y 9, durante un ciclo de tratamiento por 21 días con antimoniato de meglumina, lo que infiere que los niveles de Sb(III) en el plasma aumentan progresivamente a expensas de fase terminal de eliminación lenta [13]. Al ser los antimoniales alternativas terapéuticas eficaces, este trabajo presenta datos de distribución de antimonio y sus especies una vez administrada una dosis única de un antimonial experimental y se compara con un antimonial de amplio uso en la comunidad médica en el tratamiento de la leishmaniasis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales: Setenta y seis ratas hembra BIOULA: *Sprague Dawley*, del bioterio de la Universidad de Los Andes, con un peso promedio de $240 \pm 17 \text{ g}$ y de la misma edad, fueron empleadas en esta investigación. Durante el ensayo los animales tuvieron libre acceso al agua de bebida y a dieta convencional de Ratarina (Protinal®). De manera aleatoria, se formaron dos grupos de treinta y seis animales, que a su vez, conformaron nueve grupos de cuatro animales cada uno, a los que se les administró los antimoniales en estudio. Cuatro

animales fueron tomados como control. A lo largo del estudio, los animales se mantuvieron en condiciones ambientales controladas a una temperatura aproximada de 19°C (temperatura ambiental). Los experimentos fueron realizados bajo lineamientos en normas éticas nacionales [21], y el protocolo experimental fue aprobado por el comité de Bioética del BIOULA.

Dosis, muestreo, protocolo farmacocinético: Cada uno de los 36 animales que conformaron los dos grupos de estudio recibieron mediante inyección única intraperitoneal una dosis de Ulamina [22] (pentacloruro de antimonio y N-metil glucamina $0,3 \text{ g/mL}$ de Sb(V). Lote 2006) o Glucantime® (Aventis, antimoniato de meglumina, ampolla de $1,5 \text{ g/5 mL}$. Lote 805025) equivalente a 5 mg Sb(V)/kg . Los cuatro animales que formaron el grupo control no recibieron ninguna formulación leishmanicida, solo se les administró una dosis de anestésico para la toma de muestras (Pentobarbital sódico, grado USP, 50 mg/kg). Una vez administradas las formulaciones, se tomaron muestras de órganos y tejidos (corazón, pulmón, hígado, riñón y músculo esquelético) en diferentes intervalos (0,25 – 0,75 – 1 – 2 – 4 – 8 – 12 – 24 horas). La sangre remanente en los tejidos, fue removida empleando agua $18\text{M}\Omega$ a 25°C , proporcionada por un sistema Barnstead NANOpure Infinity® UV (Iowa, USA). El uso de papel absorbente fue necesario con el fin de remover el excedente de agua. Cada tejido fue pesado y almacenado en empaques de polietileno, liofilizado empleando un liofilizador LYOVAC GT2 Leybold heraeus. (Hessen, Alemania), y refrigerado a -4°C hasta su posterior análisis.

Determinación de antimonio y sus especies en matrices biológicas: Un sistema de inyección en flujo y generación de hidruros, acoplado a espectroscopia de absorción atómica (IF-GH-EAA) [23], fue empleado para la cuantificación de antimonio y sus especies en los diferentes tejidos.

Análisis farmacocinético: Los datos aportados por cada animal fueron empleados en el estudio farmacocinético de ambas formulaciones leishmanicidas. Se determinó el valor promedio y la desviación estándar para cada grupo. Con estos datos, se consiguieron las curvas de concentración promedio de la especie antimonial versus tiempo, en cada tejido en estudio. La concentración

máxima (C_{max}) y el tiempo para alcanzar la C_{max} , fue determinado mediante el reconocimiento visual de las gráficas de concentración versus tiempo, los cuales fueron confirmados 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. La prueba t-student para muestras independientes fue utilizada para establecer si hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo. El programa

estadístico SPSS (versión 18), fue para el análisis estadístico de los datos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se determinó la concentración de antimonio y sus especies, en tejidos de ratas BIOULA: *Sprague Dawley* sanas a las que se les administró una dosis equivalente a 5 mg/kg peso de Ulamina y Glucantime® respectivamente. La Tabla 1, muestra los niveles promedio de antimonio en cada uno de los tejidos analizados en los lapsos de toma de muestras.

TABLA 1.

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

Antimonial	Tejido	C promedio (ng/g) ± DE								
		Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Ulamina	Hígado	3470 ± 270	2103 ± 118	1594 ± 146	783 ± 75	539 ± 39	456 ± 46	255 ± 35	354 ± 31	265 ± 31
	Riñón	39222 ± 1606	35504 ± 974	15618 ± 689	10592 ± 198	5823 ± 180	4582 ± 150	1791 ± 97	2638 ± 153	1438 ± 149
	Corazón	3517 ± 147	2432 ± 129	1474 ± 106	1053 ± 98	606 ± 54	180 ± 7	150 ± 8	433 ± 9	372 ± 8
	Pulmón	11942 ± 325	8237 ± 112	5545 ± 190	3341 ± 200	738 ± 40	238 ± 20	179 ± 8	181 ± 6	250 ± 7
	Músculo esquelético	3456 ± 167	2653 ± 56	1869 ± 154	513 ± 26	248 ± 38	46 ± 1	38 ± 5	14 ± 2	33 ± 6
Glucantime®	Hígado	2763 ± 174	1926 ± 98	1548 ± 80	1310 ± 69	405 ± 54	321 ± 15	224 ± 5	238 ± 9	224 ± 14
	Riñón	69247 ± 2655	46818 ± 1275	33467 ± 1016	18095 ± 476	13822 ± 1331	13548 ± 687	7428 ± 309	2625 ± 196	1717 ± 119
	Corazón	2687 ± 54	2924 ± 68	1680 ± 72	1595 ± 55	224 ± 22	60 ± 3	71 ± 3	64 ± 2	55 ± 3
	Pulmón	9630 ± 299	8417 ± 292	7399 ± 257	4226 ± 188	1129 ± 66	475 ± 20	334 ± 32	335 ± 25	327 ± 21
	Músculo esquelético	2668 ± 168	1865 ± 89	1661 ± 99	970 ± 59	139 ± 11	76 ± 2	43 ± 1	32,8 ± 0,3	33 ± 2

C promedio: concentración promedio; DE: desviación estándar.

En todos los tejidos analizados, fue posible detectar niveles de antimonio posterior a la administración de ambas preparaciones leishmanicidas. En todos los casos, las concentraciones máximas se obtuvieron entre las 0,25-0,5 h. Tanto para Ulamina como Glucantime®, la mayor concentración de antimonio (Sb total) fue encontrada en el riñón, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos valores (Ulamina=39222 ± 1606 ng/g,

Glucantime®= 69247 ± 2655 ng/g; P=0,000). El segundo órgano con niveles más elevados del metal fue el pulmón, alcanzando concentraciones de 11942 ± 325 ng/g en el caso de Ulamina y 9630 ± 299 ng/g, con Glucantime®, mientras que, la concentración más baja se ubicó en el músculo esquelético, siendo para Ulamina 3456 ± 167 ng/g y para Glucantime® 2668 ± 168 ng/g.

Adicionalmente, la metodología analítica empleada permitió cuantificar las especies de

antimonio en los diferentes tejidos estudiados. La Tabla 2, presenta los niveles de la especie pentavalente de antimonio, en los diferentes

intervalos de toma de muestra una vez suministrada ambas formulaciones.

TABLA 2.

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

Antimonial	Tejido	C promedio (ng/g) ± DE								
		Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Ulamina	Hígado	3188 ± 270	1915 ± 116	1434 ± 147	662 ± 67	459 ± 37	388 ± 44	214 ± 34	272 ± 30	178 ± 31
	Riñón	37883 ± 1607	34300 ± 1000	14946 ± 685	10148 ± 201	5546 ± 180	4361 ± 149	1653 ± 106	2482 ± 149	1318 ± 152
	Corazón	3336 ± 138	2314 ± 123	1403 ± 108	996 ± 97	562 ± 54	112 ± 5	82 ± 6	333 ± 8	289 ± 9
	Pulmón	11674 ± 309	8122 ± 105	5449 ± 190	3210 ± 200	610 ± 42	107 ± 17	23 ± 9	ND	ND
	Músculo esquelético	3456 ± 167	2653 ± 56	1869 ± 154	513 ± 26	248 ± 38	46 ± 1	38 ± 5	14 ± 2	33 ± 6
Glucantime®	Hígado	2578 ± 170	1823 ± 92	1492 ± 73	1294 ± 67	405 ± 54	321 ± 15	224 ± 5	238 ± 9	224 ± 14
	Riñón	65341 ± 2556	43614 ± 1307	32327 ± 996	16967 ± 734	13282 ± 1320	12988 ± 673	7301 ± 323	2486 ± 94	1582 ± 116
	Corazón	2610 ± 55	2831 ± 68	1605 ± 74	1553 ± 55	177 ± 25	ND	ND	ND	ND
	Pulmón	9630 ± 299	8417 ± 292	7399 ± 257	4226 ± 188	1129 ± 66	475 ± 20	334 ± 32	335 ± 25	327 ± 21
	Músculo esquelético	2564 ± 169	1760 ± 88	1585 ± 101	904 ± 58	113 ± 11	43 ± 3	8 ± 2	ND	ND

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

Para Ulamina y Glucantime®, las concentraciones máximas de Sb(V) se obtuvieron en el riñón, seguidas por el pulmón, siendo en todos los órganos el tiempo máximo para alcanzarlo 0,25 o 0,5 h. Referente a la cantidad de Sb(V) disponible en cada uno de los tejidos, en el caso de Ulamina sigue el orden siguiente: riñón > pulmón > hígado = corazón > músculo esquelético. De manera similar, posterior a la administración de Glucantime® se mantiene el orden siguiente: riñón > pulmón > hígado > corazón > músculo esquelético. A pesar de estas similitudes, destaca el hecho de que posterior a la administración de Ulamina 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. Con el fin de lograr una mejor observación del grado de distribución del Sb(V) se calculó el coeficiente de partición tejido/plasma (Kp) con la concentración máxima alcanzada en ambas entidades, mediante la

fórmula $K_p = C_t/C_p (1-E)$. Donde C_t (ng/g) y C_p (ng/mL) corresponde a la concentración máxima obtenida en el tejido y en el plasma respectivamente, valores previamente reportados por Petit y col., [24] y E representa la proporción de extracción del tejido. Debido a que el antimonio es principalmente excretado por la orina [25,26] el valor de E se iguala a cero para todos los tejidos.

Como se muestra en la Fig. 1 los mayores niveles de antimonio pentavalente se encuentran en el riñón, seguido por el pulmón, mientras que el hígado, corazón y músculo esquelético presentan similar afinidad por esta especie, para ambas formulaciones evaluadas. Sin embargo, es de destacar, que los niveles de antimonio pentavalente en el riñón se duplican cuando se administra Glucantime® con relación a los niveles obtenidos posterior a la administración de Ulamina, lo que infiere una mayor afinidad y distribución del antimonio en el riñón cuando se administra Glucantime®.

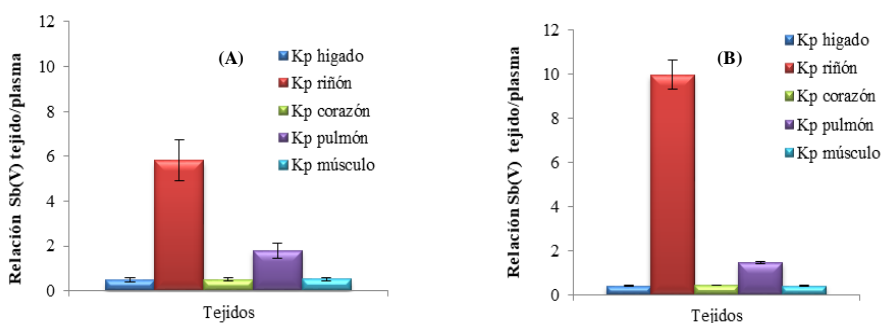


Fig. 1 Relación de los niveles de antimonio pentavalente tejido/plasma (Kp) obtenidos a la concentración máxima, posterior a la administración de Ulamina (A) y Glucantime® (B).

Por otro lado, al evaluar el comportamiento de la especie trivalente de antimonio fue posible detectar el metal solo en algunos tejidos. La Tabla

3, muestra los niveles de Sb(III), en los diferentes intervalos de toma de muestra una vez administrada ambas formulaciones.

TABLA 3.

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

Antimonial	Tejido	C promedio (ng/g) ± DE								
		Tiempo (h)								
		0,25	0,5	0,75	1	2	4	8	12	24
Ulamina	Hígado	282 ± 11	189 ± 9	160 ± 8	121 ± 10	80 ± 6	68 ± 8	42 ± 4	82 ± 1	87 ± 3
	Riñón	1339 ± 96	1204 ± 57	672 ± 29	445 ± 26	276 ± 26	220 ± 17	137 ± 15	157 ± 13	120 ± 7
	Corazón	181 ± 10	118 ± 8	71 ± 5	57 ± 2	45 ± 4	68 ± 5	68 ± 2	100 ± 3	83 ± 2
	Pulmón	269 ± 17	115 ± 11	95 ± 4	131 ± 5	127 ± 2	131 ± 5	156 ± 10	181 ± 6	250 ± 7
	Músculo esquelético	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Glucantime®	Hígado	184 ± 7	103 ± 7	56,54 ± 8,23	15,85 ± 2,11	ND	ND	ND	ND	ND
	Riñón	3906 ± 155	3204 ± 121	1140 ± 73	1127 ± 34	540 ± 34	560 ± 15	127 ± 22	140 ± 13	135 ± 12
	Corazón	77 ± 3	93 ± 3	75 ± 4	42 ± 2	47 ± 3	60 ± 3	71 ± 3	64 ± 2	55 ± 3
	Pulmón	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Músculo esquelético	104 ± 2	106 ± 4	76 ± 3	66 ± 3	26 ± 3	33 ± 2	34 ± 1	37 ± 1	28 ± 1

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

Los gráficos del logaritmo de la concentración de Sb(III) (ng/g de tejido seco) en función del tiempo (Fig. 2), reflejan la concentración máxima alcanzada de Sb(III) y el tiempo en que es posible obtenerla, así como el descenso progresivo de las concentraciones a lo largo de tiempo.

Posterior a la administración de Ulamina el Sb(III) solo fue detectado en el hígado, riñón, corazón y pulmón. A diferencia, cuando se empleó Glucantime® la especie trivalente fue cuantificada en el hígado, riñón, corazón y músculo esquelético. Sobresale que, empleando Ulamina la porción

terminal de las curvas del logaritmo de concentración vs tiempo presentan una pendiente positiva en todos los tejidos; sin embargo, este

comportamiento no se observa una vez administrado Glucantime®.

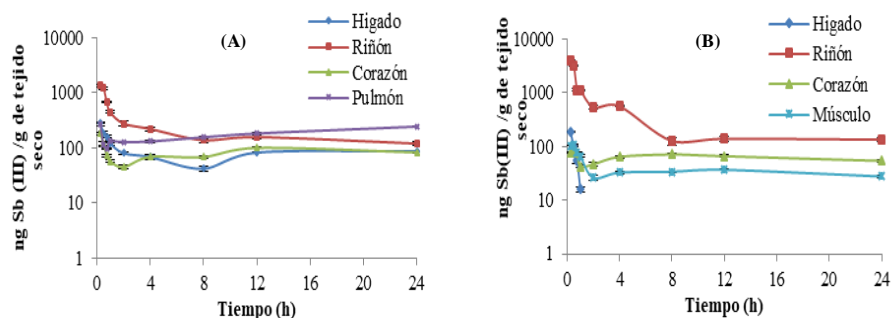


Fig. 2 Curvas de concentración (ng/g) versus tiempo de Sb(III), en tejidos posterior a la administración de una dosis única de Ulamina (A) y Glucantime® (B) respectivamente, equivalente a 5 mg Sb(V)/kg.

Es evidente que la distribución y afinidad de la especie trivalente por los diferentes tejidos es dependiente de la formulación antimonial suministrada. Posterior a la administración de Ulamina el coeficiente de partición tejido/plasma (K_p) (Fig. 3) muestra que los mayores niveles la especie trivalente se encuentra en el riñón. En órganos como el pulmón e hígado se observa una afinidad semejante mientras que en el corazón esta es menor. En el caso de la administración de

Glucantime®, este coeficiente (Fig. 3) también demuestra la gran afinidad de la especie trivalente por el riñón. Al comparar los niveles obtenidos en este tejido con ambas formulaciones, es posible observar como las concentraciones encontradas con Glucantime® triplican los valores obtenidos con Ulamina. En órganos como el hígado, corazón y músculo esquelético la afinidad de la especie por los tres tejidos es semejante.

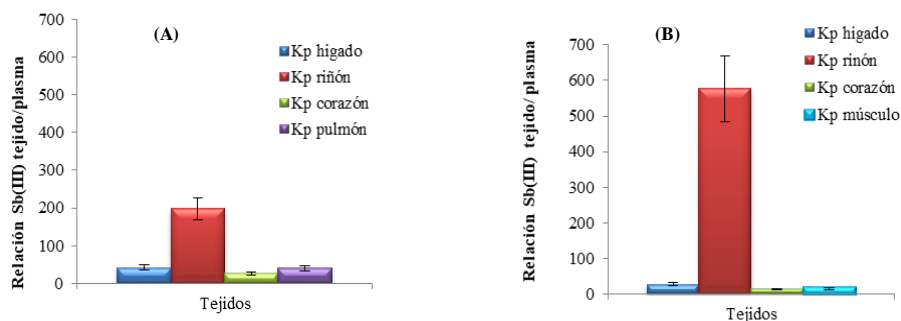


Fig. 3 Relación de los niveles de antimonio trivalente tejido/plasma (K_p) obtenidos a la concentración máxima, posterior a la administración de Ulamina (A) y Glucantime® (B).

CONCLUSIONES

Fue posible determinar que el antimonio se distribuye en todos los órganos estudiados, alcanzando la concentración más elevada en riñón e hígado, y la más baja en músculo esquelético. Destaca el hecho, de que posterior a la

administración de Ulamina en el corazón el descenso de las concentraciones de Sb(V) 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, lo que podría suponer una redistribución de la especie en este tejido. Los datos infieren que la conversión a la especie antimonio trivalente ocurre más rápidamente con Ulamina

que con Glucantime. En órganos que se consideran de distribución (corazón, pulmón y músculo) las concentraciones son más altas con Ulamina que con Glucantime®. Para ambas formulaciones, la permanencia de Sb (III) en el corazón podría favorecer a la cardiotoxicidad ampliamente documentada de los antimoniales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Onetto AJ, Sharif S. Drug Distribution. En StatPearls Publishing [Página web] 2023 [acceso: 24 de octubre de 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567736/>
- [2] Lin JH. Tissue distribution and pharmacodynamics: a complicated relationship. *Curr Drug Metab.* 2006; 7(1): 39-65. doi: 10.2174/138920006774832578.
- [3] Müller M, de la Peña A, Derendorf H. Issues in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infective Agents: Distribution in Tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(5): 1441-1453. doi: 10.1128/AAC.48.5.1441-1453.2004
- [4] Kip AE, Schellens JHM, Beijnen JH, Dorlo TPC. Clinical Pharmacokinetics of Systemically Administered Antileishmanial Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(2): 151-176. doi: 10.1007/s40262-017-0570-0.
- [5] Frézard F, Demicheli C, Ribeiro RR. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. *Molecules.* 2009; 14(7): 2317-36. doi: 10.3390/molecules14072317.
- [6] Baiocco P, Colotti G, Franceschini S, Ilari A. Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. *J Med Chem.* 2009; 52(8): 2603-12. doi: 10.1021/jm900185q.
- [7] Mookerjee Basu J, Mookerjee A, Sen P, Bhaumik S, Sen P, Banerjee S, Naskar K, Choudhuri SK, Saha B, Raha S, Roy S. Sodium antimony gluconate induces generation of reactive oxygen species and nitric oxide via phosphoinositide 3-kinase and mitogen-activated protein kinase activation in *Leishmania donovani*-infected macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(5): 1788-97. doi: 10.1128/AAC.50.5.1788-1797.2006.
- [8] Cruz A, Rainey PM, Herwaldt BL, Stagni G, Palacios R, Trujillo R, Saravia NG. Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *J Infect Dis.* 2007; 195(4): 602-8. doi: 10.1086/510860.
- [9] 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.
- [10] Zaghoul IY, Radwan MA, Al Jaser MH, Al Issa R. Clinical efficacy and pharmacokinetics of antimony in cutaneous leishmaniasis patients treated with sodium stibogluconate. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50(11): 1230-7. doi: 10.1177/0091270009347674.
- [11] al Jaser M, el-Yazigi A, Kojan M, Croft SL. Skin uptake, distribution, and elimination of antimony following administration of sodium stibogluconate to patients with cutaneous leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(2): 5-16-9. doi: 10.1128/AAC.39.2.516.
- [12] Abdallah A, Saif M. Trace studies with antimony 124 in man. En: Wolstenholme GEW, O'Connor M, editors. *Bilharziasis*. London: Churchill; 1962. pp. 287-309.
- [13] Friedrich K, Vieira FA, Porrozzi R, Marchevsky RS, Miekeley N, Grimaldi G Jr, Paumgartten FJ. Disposition of antimony in rhesus monkeys infected with *Leishmania braziliensis* and treated with meglumine antimoniate. *J Toxicol Environ Health A.* 2012; 75(2): 63-75. doi: 10.1080/15287394.2012.624826.
- [14] Coelho DR, Miranda ES, Saint'Pierre TD, Paumgartten FJ. Tissue distribution of residual antimony in rats treated with multiple doses of meglumine antimoniate. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014; 109(4): 420-7. doi: 10.1590/0074-0276140030.
- [15] Dorea JG, Merchan-Hamann E, Ryan DE, Holzbecher J. Retention of antimony in skin

- biopsies of Leishmaniasis patients after treatment with N-methylglucamine antimoniate. *Clin Chem.* 1990; 36(4): 680–2.
- [16] Neves DB, Caldas ED, Sampaio RN. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis-relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. *Trop Med Int Health.* 2009; 14(12): 1515-22. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02408.x.
- [17] Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet.* 1980; 2(8188): 226-9. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90120-8.
- [18] Jaser MA, el-Yazigi A, Croft SL. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharm Res.* 1995; 12(1): 113-6. doi: 10.1023/a:1016251023427.
- [19] Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. *Anal Bioanal Chem.* 2002; 372(3): 495-502. doi: 10.1007/s00216-001-1213-7.
- [20] Ferreira Cdos S, Martins PS, Demicheli C, Brochu C, Ouellette M, Frézard F. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinyl-glycine, cysteine and glutathione. *Biometals.* 2003; 16(3): 441-6. doi: 10.1023/a:1022823605068.
- [21] Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias. Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. Código de Bioética y Bioseguridad. Segunda edición. Caracas (Venezuela) 2002. pp. 1-35 Disponible en: <https://antoniorondonlugo.com/wp-content/uploads/2007/06/bioetica.pdf>
- [22] Scorza-Dagert JV, Morales C, Petit Y, Vásquez L, Rojas E, Scorza JV. Síntesis de un complejo antimomial pentavalente (Ulamina) y su aplicación experimental para el tratamiento de leishmaniasis cutánea localizada en Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* 2006; 46(1): 59-65.
- [23] 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(4): 43-54. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(01\)00483-0](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(01)00483-0)
- [24] 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.
- [25] Al Jaser M, Radwan M, Zaghloul I. Pharmacokinetics and tissue distribution of antimony(v) after multiple intramuscular administrations in the hamster. *Saudi Pharm J.* 2006; 14(1): 52-58.
- [26] Bernareggi A, Rowland M. Physiologic modeling of cyclosporin kinetics in rat and man. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1991; 19(1): 21-50. doi: 10.1007/BF01062191.
- 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>**
- 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 Petit de Peña:** **<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: Vicuña: <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: Guillen:** <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: Vásquez:** <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: Scorza Dagert:** <https://orcid.org/0000-0001-5412-4226>