

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**ACTIVIDAD LEISHMANIOCIDA DE
1,4-NAFTOQUINONAS NATURALES Y SINTETICAS**

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

JAVIER ROMERO FAVILA

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MI MAMA

POR BRINDAR AYUDA
DESINTERESADAMENTE
Y POR CONVICCION

A MI ESPOSA
POR ORIENTARME EN EL CAMINO
GRACIAS

A MI PADRE Y MIS HERMANOS
POR ESTAR SIEMPRE CONMIGO

A LA DOCTORA ROCIO POZAS
GRACIAS POR SU PACIENCIA
Y SU DIRECCION

INDICE

I	Resumen	3
	A. Objetivo	4
II	Introducción	
	B. Definición del problema y Alcance.	5
	C. Antecedentes	5
	1. Historia de la Enfermedad	6
	2. Clasificación de las Leishmaniosis	7
	D. <i>Leishmania</i>	10
	1. Vectores	10
	2. Proceso Infeccioso	11
	3. Ciclo Biológico	12
	4. Distribución Geográfica	14
III	Tratamiento de las Leishmaniosis	15
	E. Tratamientos Actualmente Establecidos	
	E.1. Antimoniales pentavalentes	17
	E.2. Antibióticos y poliaminas	18
	F. Otras alternativas	
	F.1. Quinolinas y acridinas	21
	F.2. Compuestos nitroheterocíclicos	23
	F.3. Antifolatos	24
	F.4. Inhibidores de la síntesis de purinas.	25
	F.5. Inhibidores de la síntesis de esteroides.	25
	F.6. Análogos de la fosfocolina.	27
IV	Resultados de Investigación con Naftoquinonas En Relación a <i>Leishmania</i>.	28
	G. Justificación	28
	H. Investigación Bibliográfica	30
V	Análisis de Resultados	58
VI	Conclusiones	63
VII	Tabla de Compuestos con Actividad Relevante	64
VIII	Glosario	67
IX	Bibliografía	68

I Resumen

Leishmaniosis es el término genérico de las enfermedades infecciosas causadas por protozoarios intracelulares del género *Leishmania*; este padecimiento se cuenta dentro de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia para la Organización Mundial de la Salud. Se estima que afecta a más de doce millones de personas en más de 88 países¹, de los que el 82 % son países en vía de desarrollo. La gravedad de la enfermedad es variable y depende de la especie de *Leishmania* causante, así como del estado inmunitario del hospedero. En este sentido, la infección puede no manifestarse o no ser evidente, o bien, manifestarse con variaciones que van desde úlceras cutáneas hasta compromiso extenso de la piel y mucosas, o presentar las características de una enfermedad sistémica, con afectación generalizada del sistema reticuloendotelial.

Leishmania es un género relacionado con los tripanosomátidos, son microorganismos con ciclos biológicos complicados en dos diferentes hospederos, donde sufren cambios morfológicos.

En la lucha contra estos protozoarios, iniciada hace ya más de 100 años por David Bruce, se han puntualizado tres obstáculos a vencer² : a) los tripanosomátidos han evolucionado para poder evadir o manipular los sistemas de defensa del hospedero, por lo que las vacunas efectivas están aún por ser desarrolladas. b) No se ha comprobado que los parásitos sean sensibles al ataque quimioterapéutico. c) Por último, la leishmaniosis crece en zonas que poco permiten las medidas de control, siempre y cuando estas se encuentren disponibles.

La quimioterapia de las leishmaniosis ha dependido de los compuestos de antimonio por varias décadas, y estos permanecen como medicamentos de primera línea en el tratamiento de la enfermedad. Actualmente la investigación en proceso para encontrar tratamientos eficaces con otros medicamentos incluye compuestos químicos de diversos orígenes, entre ellos las naftoquinonas han mostrado actividad contra las diferentes especies de *Leishmania*.

A. Objetivo

General:

Hacer una revisión bibliográfica de los compuestos químicos que en su estructura contengan el núcleo 1,4-naftoquinona y de los que se ha cuantificado su actividad frente a alguna especie del género *Leishmania*.

II Introducción

B. Definición del Problema y Alcance

Este trabajo presenta las estructuras de diversos compuestos que contienen en su estructura el núcleo 1,4-naftoquinona, también las actividades que se registran al ensayar tales compuestos con alguna especie de *Leishmania*. Los datos recabados comprenden trabajos originales de 1985 a 2005. Los resultados no se homologan debido a que la metodología empleada en cada caso, así como la cepa de cada especie son diferentes. Se exponen los resultados más prominentes y las estructuras de esos compuestos.

C. Antecedentes

Leishmaniosis es el término genérico de las enfermedades infecciosas causadas por protozoarios intracelulares del género *Leishmania* que atacan a piel y vísceras del hombre y de algunos animales. La transmisión del parásito se realiza por medio de la picadura de la mosca hembra del género *Lutzomyia* en América y por *Phlebotomus* en el viejo mundo. La taxonomía del protozoario es:

Figura 1. Taxonomía de *Leishmania*

Reino:	<i>Protista</i>
Subreino:	<i>Protozoo</i>
Phyllum:	<i>Sarcomastigophora</i>
Subphyllum:	<i>Mastigophora</i>
Clase:	<i>Zoomastigophora</i>
Familia:	<i>Trypanosomatidae</i>
Genero:	<i>Leishmania</i>

Las especies de importancia médica en América son: *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *L. chagasi*, y *L. peruviana*. En el llamado viejo mundo *L. major*, *L. aethiopica*, *L. donovani* y *L. tropica*.

1. Historia de la Enfermedad

Esta enfermedad esta descrita desde el 1500 por El-Razi. En 1903 Leishman describe a los parásitos causantes de una enfermedad conocida como Kala-azar (enfermedad negra) en la India. En México³ la enfermedad se conoce desde la época precolombina, puesto que se han encontrado piezas arqueológicas de la zona maya con el pabellón del oído mutilado y además por los relatos que los primeros franciscanos hacen cuando intentan convertir a los indígenas del Petén.

El término **úlceras de los chicleros** fue acuñado por Seidelin en 1912 cuando describe la leishmaniosis tegumentaria en Yucatán, por encontrar frecuentemente lesiones ulcerosas en el pabellón del oído de ese tipo de trabajadores.

2. Clasificación de las Leishmaniosis

El tipo de leishmaniosis depende de varios factores; de la especie del parásito que causa la infección, la distribución de macrófagos infectados y de la respuesta inmune del hospedero. Las formas clínicas de la enfermedad son: **Leishmaniosis cutánea localizada**, **Leishmaniosis cutánea diseminada**, **Leishmaniosis mucocutánea** y **Leishmaniosis visceral**.

2.1 Leishmaniosis Cutánea Localizada.

También denominada ulcera de los chicleros en México, uta en Perú, o botón de oriente en el viejo mundo. El periodo de incubación oscila entre una y ocho semanas, se caracteriza por una ulceración pequeña y única aunque puede ser grande y múltiple. Esta lesión es una pápula eritematosa, que aparece en el sitio de la picadura, que evoluciona a una vesícula central que exuda líquido seroso, generalmente redondeada, y que casi no provoca dolor. La lesión, si no esta sobreinfectada, tiende a la cicatrización entre varios meses y hasta dos años. Si se localiza en las orejas, la infección se vuelve crónica y mutilante si se trata de *L. braziliensis*. En México esta enfermedad se distribuye desde la frontera con Estados Unidos hasta la península de Yucatán por el golfo y desde Chiapas a Nayarit por el Pacífico.

Las úlceras pueden curar sin tratamiento; sin embargo el tratamiento se recomienda cuando las lesiones se localizan en zonas donde pueden tener consecuencias estéticas o cuando se sospecha de *L. braziliensis* como agente etiológico, el tratamiento incluye antibióticos destinados a combatir las infecciones oportunistas y los compuestos de antimonio estibogluconato sódico (pentostam®) y antimoniato de meglumina (glucantima®).

2.2 Leishmaniosis Cutánea Diseminada.

El cuadro se caracteriza por una úlcera inicial y múltiples lesiones nodulares o placas en varias partes del cuerpo como mejillas, labios, barba, oídos, hombros, espalda y manos que semejan la lepra lepromatosa; se asocia principalmente a *L. m. mexicana* y *L. aethiopica*.

El tratamiento que se recomienda para tratar la leishmaniosis cutánea diseminada son compuestos de antimonio y paromomicina; la remoción de las placas por cirugía o calor es recomendable, pero puede ser difícil y dolorosa.

2.3 Leishmaniosis Mucocutánea.

También conocida como espundia, esta forma de la enfermedad es una complicación tardía de la leishmaniosis cutánea; es una diseminación metastásica del parásito a sitios mucosos, habitualmente al tejido nasofaríngeo. El cuadro clínico se desarrolla en un tiempo que va desde un mes hasta muchos años después de la afección cutánea y se asocia principalmente a *L. braziliensis*, hay síntomas nasales como congestión nasal persistente, hemorragia recurrente y cuando se daña el tabique, se produce la nariz achatada o de tapir.

El tratamiento puede ser inefectivo; inicialmente se trata con antimonio pentavalente, si no hay éxito, se emplea amfotericina B o pentamidina. El tratamiento con corticoesteroides puede ser requerido para las inflamaciones severas.

2.4 Leishmaniosis Visceral o Kala-azar.

Este padecimiento constituye la forma de afectación sistémica. La especie causal son miembros del complejo de *L. donovani* (inclusive *L. chagasi* que algunos consideran subespecie de *L. donovani*). El periodo de incubación suele ser de uno a tres meses; el inicio es insidioso, con síntomas inespecíficos como: fiebre, sudación, inapetencia, molestias abdominales y pérdida de peso.

Se constata inflamación de hígado y bazo, adenopatía generalizada y datos de desnutrición. El agrandamiento del bazo puede ser extremo, sin embargo es característico que no sea doloroso y de consistencia firme. No es raro encontrar aumento en la pigmentación de la piel, (de ahí el término de Kala-azar o enfermedad negra). El tratamiento de primera línea son los antimoniales pentavalentes: el antimonio de meglumina y estibogluconato de sodio. Alternativamente se emplea anfotericina B, pentamidina, ketoconazol, paromomicina y paromomicina combinada con antimoniales pentavalentes, cuando se observa resistencia.

D. *Leishmania*

1. Vectores

Los vectores de las leishmaniasis son insectos hematófagos de la subfamilia *Phlebotominae*, que incluye a los géneros *Lutzomyia* en América y a *Phlebotomus* en el viejo mundo. En México estos insectos se distribuyen por todo el país, pero son importantes en las zonas de endemia de la leishmaniasis⁴. Estos vectores abundan en los bosques, sobre todo en los meses calurosos y lluviosos, son moscas de 3 a 5 milímetros de longitud, con cuerpo y alas pilosos, las alas son mantenidas erectas en reposo y cuando se alimentan, las hembras son las hematófagas. En México se les llama papalotillas del náhuatl, *papalotl*, que significa mariposa y en la zona Maya, *huetl*, que significa lo mismo.

Las diferentes especies de *Leishmania* se encuentran como promastigotes en el tubo digestivo del vector (y en medios de cultivo acelulares), midiendo en este caso de 10 a 20 μm de longitud y 1.5 a 3.5 μm de ancho. Los amastigotes dentro de los macrófagos infectados, son ingeridos por el insecto al alimentarse este de un reservorio; los amastigotes sufren diferenciación en el tubo digestivo del mosca y ya como promastigotes emigran hacia la porción anterior del tubo digestivo del insecto, en un tiempo mínimo de tres días.

2. Proceso Infeccioso

La infección en el humano se da cuando la mosca se alimenta de su sangre, los promastigotes que se encuentran en el tracto gastrointestinal de la mosca, se depositan en la piel, lo que genera un flujo de polimorfonucleares a la zona, que posteriormente son sustituidos por células macrofágicas y linfocitos. Se ha comprobado que los amastigotes y promastigotes varían su resistencia al efecto de lisis por el suero⁵, muy posiblemente debido a la variación antigénica que presentan⁶, posteriormente se enfrentan con las células fagocíticas cuya unión se produce a través de los receptores de los macrófagos como el CR3⁷, que es un estimulador pobre de la respuesta oxidativa del macrófago. Después de la unión, los promastigotes son fagocitados y en algunas células se diferencian en amastigotes; terminando de esta manera una parte del ciclo biológico de *Leishmania* e iniciando la infección en el humano.

3. Ciclo Biológico

Respecto de su ciclo biológico, los especímenes de *Leishmania* pasan por dos estadios: el promastigote y el amastigote. El promastigote es elongado de forma fusiforme, de ubicación extracelular, mide 10 - 20 μm (sin contar la longitud de un único flagelo, cuyo tamaño varía entre 15 - 25 μm); presenta un gran núcleo central, ribosomas, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, vesículas y una mitocondria. El cinetoplasto es una subestructura de la gran mitocondria, con DNA único y se encuentra asociado estrechamente al bolsillo flagelar y al cuerpo basal del flagelo, su presencia da el nombre al grupo de protozoos de los Kinetoplastida. El axonema que se origina en el cuerpo basal está contenido dentro del bolsillo flagelar



Fig. 2. Promastigotes

El **amastigote**, redondo u oval, intracelular, reside y se multiplica en vacuolas parasitóforas dentro de fagocitos mononucleares de los hospederos. Mide 2 - 5 μm . Con la tinción de Giemsa se aprecia un gran núcleo y un cinetoplasto pequeño, ambos de color púrpura, y un filamento delgado que une cinetoplasto y cuerpo basal, el cual se convierte en flagelo en el promastigote, éste último apenas un punto visible.

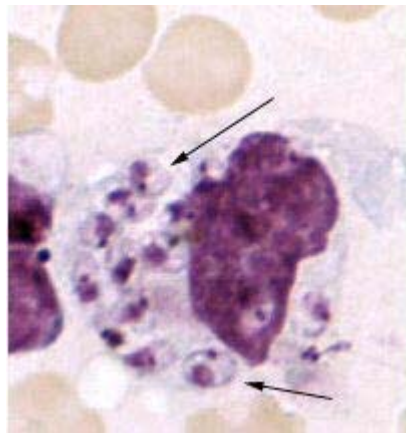


Fig. 3. Amastigotes en un macrófago

Vector: *Lutzomyia sp*

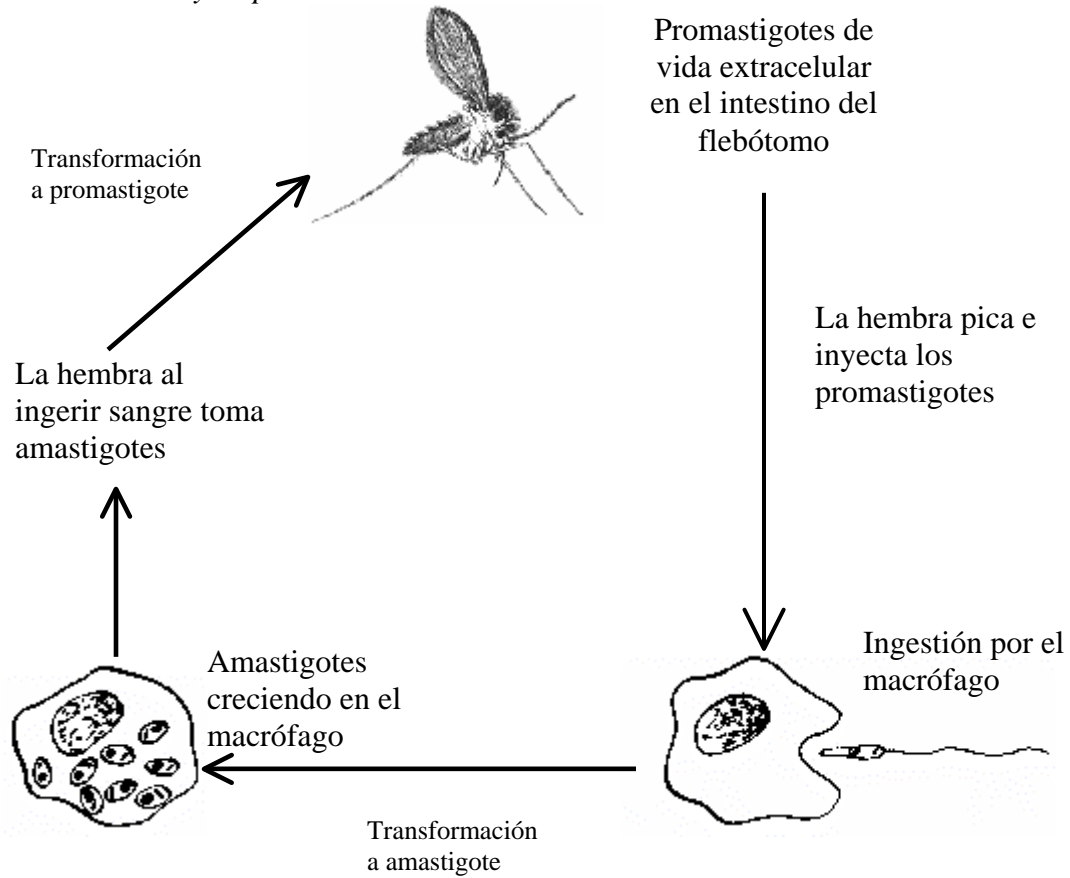


Fig.4. Ciclo biológico de *Leishmania*.

4. Distribución Geográfica

Las leishmaniosis son zoonosis de amplia distribución, con presencia en cuatro continentes, a excepción de Australia, siendo endémica en 88 países. Con una prevalencia mundial de 12 millones de casos. El número de muertes en el mundo al año 2001 se estimó en 59 000 ⁸. El 90 % de los casos de leishmaniosis visceral ocurren en Bangladesh, Brasil, India, Nepal y Sudán; 90 % de los casos mucocutáneos ocurren en Bolivia, Brasil y Perú, y el 80 % de los casos de la forma cutánea ocurre en Afganistán, Brasil, Irán, Perú, Arabia Saudita y Siria¹.

En México la enfermedad se distribuye en al menos 18 estados: desde Coahuila, Nuevo León, Sinaloa y Tamaulipas en el norte, Yucatán, Quintana Roo, Oaxaca y Chiapas al sur, Guerrero, Michoacán, Jalisco, Nayarit, Veracruz, Tabasco y Campeche, y los centrales San Luis Potosí, Morelos y Puebla.

Los registros entre 2002 y hasta marzo del 2004⁹, indican un número de 2097 casos de leishmaniosis, la mayor parte de los cuales se verificaron en los estados del sureste del país, Quintana Roo, Tabasco y Chiapas y el occidental Nayarit.

La importancia de esta enfermedad radica en la trascendencia que tiene en las personas que la padecen en cualquiera de sus variantes, por las consecuencias socioeconómicas y psicológicas que le caracterizan y por ser con cierta frecuencia debilitante e incapacitante.

III Tratamiento de las Leishmaniosis

Quimioterapia de las Leishmaniosis Humanas

Los arsenicales y antimoniales trivalentes, fueron de las primeras sustancias sintéticas empleadas para el tratamiento de la leishmaniosis y la tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño o Human African Trypanosomiasis), es importante recalcar que, derivados orgánicos de esos compuestos de metales pesados empleados en las primeras dos décadas del siglo veinte, siguen siendo recomendados para el tratamiento de esas enfermedades infecciosas. A pesar de los grandes progresos en la comprensión de la biología molecular de *Leishmania* y las posibilidades clínicas presentadas por algunos agentes quimioterapéuticos experimentales, la quimioterapia de estas enfermedades sigue siendo precaria.

En la década de los ochentas los avances fueron limitados, solo se introdujeron nuevos regimenes de dosificación o nuevas formulaciones de compuestos conocidos.

Iwu, Jackson y Schuster¹⁰ reconocen el uso común de la terapia herbal en regiones endémicas de *Leishmania*, lo que renueva el interés en la evaluación de los constituyentes de los remedios naturales empleados en la medicina tradicional, como fuentes de sustancias con potencial actividad contra *Leishmania*. Como muchas enfermedades debidas a protozoarios, las leishmaniosis son un problema en general de países en desarrollo y por tanto, ofrecen poco incentivo comercial a las compañías farmacéuticas para desarrollar fármacos efectivos y económicos.

Se ha encontrado que más de 20 especies de plantas de muchas familias taxonómicas, contienen compuestos con actividad significativa contra varias especies de *Leishmania* (tabla 1).

Tabla 1. Plantas medicinales con actividad contra *Leishmania spp.*

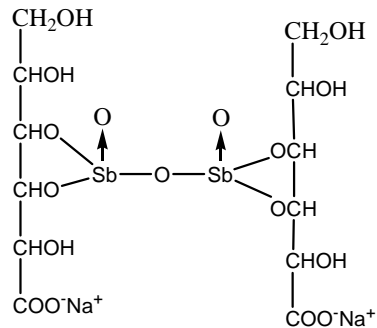
Planta	Familia	Constituyentes
<i>Berberis aristat</i>	Berberidaceae	Berberina
<i>Dracaena manii</i>	Agavaceae	Saponinas
<i>Diospyros montana</i>	Ebenaceae	Diospirina
<i>Herdera helix</i>	Araliaceae	Saponinas
<i>Jacaranda copaia</i>	Bignoniaceae	Jacarota, quinol
<i>Pera benensis</i>	Euphorbiaceae	Naftoquinonas
<i>Picralima nitida</i>	Apocynaceae	Alcaloides de indol
<i>Plumbago zeylanica</i>	Plumabaginaceae	Plumbagina
<i>Tabebuia rosea</i>	Bignoniaceae	Lapachol y quinonas relacionadas
<i>Desmodium gangeticum</i>	Fabaceae	Alquilaminas

En esa lista de compuestos que se han identificado encontramos las sustancias activas: diospirina, plumbagina, lapachol, alquilaminas, saponina, jacarona, berberina, alcaloides de indol, etc.

E. Tratamientos Actualmente Establecidos

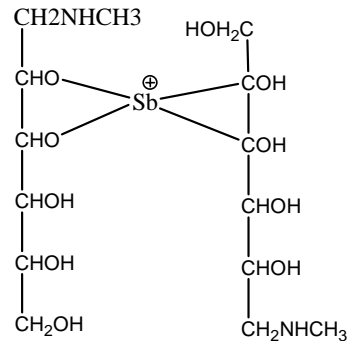
E.1. Antimoniales Pentavalentes

Los fármacos de antimonio pentavalente: estibogluconato de sodio [Pentostam®] ((1), Figura 5) y antimoniato de meglumina [Glucantima®] ((2), Figura 5) han sido los fármacos de primera línea para el tratamiento de la leishmaniosis por 50 años. Hay cambios importantes en las formulaciones de esos viejos fármacos, y los tratamientos para las formas visceral y cutánea de la enfermedad se han diferenciado. Sin embargo, hay necesidad de nuevos compuestos para el tratamiento de las leishmaniosis, debido a que se ha incrementado la resistencia a los compuestos de antimonio pentavalente y la aparición de leishmaniosis visceral (LV) como una infección asociada a VIH. La leishmaniosis en las personas inmunodeprimidas es más difícil de tratar y tienen mas propensión a recaer.



Estibogluconato de sodio

(1) Pentostam



Antimoniato de meglumina

(2) Glucantima

Figura 5

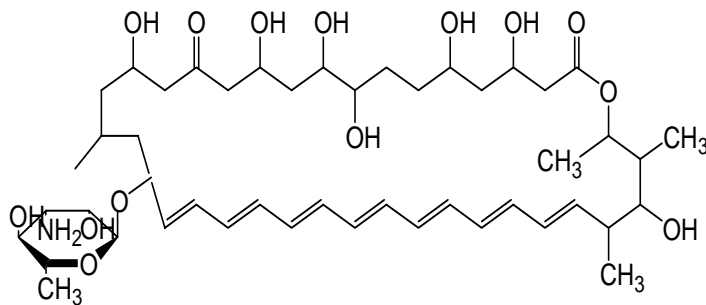
Se ha reportado¹¹ incremento en la resistencia de la leishmaniosis visceral (LV) y de la leishmaniosis cutánea (LC) a los antimoniales pentavalentes (Sb^V) y la tasa de cura ha disminuido a pesar de incremento en las dosificaciones. Se ha sugerido que bajas dosis de Sb^V en el tratamiento de la patología, ha generado, en parte, la selección de cepas resistentes en leishmaniosis visceral y leishmaniosis cutánea. Una reevaluación de la farmacología de los antimoniales pentavalentes, que tienen un $t_{1/2}$ inicial de dos horas y $t_{1/2}$ terminal de setenta y seis horas, ha conducido a regímenes de mayor concentración y divididos para el tratamiento de leishmaniosis visceral. El tratamiento de la leishmaniosis cutánea y leishmaniosis mucocutánea (LMC) con los antimoniales pentavalentes es un problema complejo, debido a la variación en la sensibilidad de las especies y las diferentes patologías. El mecanismo bioquímico de acción de los antimoniales contra la leishmaniosis es aún desconocido, pero la acumulación y la retención de antimonio por los macrófagos parece ser un factor muy importante para eliminar a los amastigotes. Esta falta de conocimiento del mecanismo de acción, impide la comprensión de la resistencia al fármaco.

E.2. Antibióticos y Poliaminas

La amfotericina B ((**3**), Figura 6), es muy activa contra las especies de *Leishmania*; estos parásitos, como los hongos, poseen ergosterol como el esteroles predominante de membrana y el fármaco se une a este preferentemente. Sin embargo el uso de amfotericina B en el tratamiento de leishmaniosis visceral y leishmaniosis mucocutánea ha sido limitado por un amplio cuadro de reacciones adversas, como cardiotoxicidad y nefrotoxicidad.

El deoxicolato de amfotericina B es el tratamiento de segunda línea para la leishmaniosis visceral cuando la terapia con antimoniales falla. Las reformulaciones de este compuesto se han desarrollado para alterar su farmacocinética, cambiar las propiedades de unión a las proteínas séricas y limitar su alta afinidad hacia lipoproteínas de baja densidad (LDL), que es la mayor causa de su toxicidad.

Las formulaciones lípidas de amfotericina B, que no tienen algunas de las limitaciones toxicas, se han desarrollado para el tratamiento de micosis sistémicas. Esas formulaciones han probado su utilidad para el tratamiento de leishmaniosis visceral reduciendo la toxicidad y permitiendo el incremento de la dosificación y han probado ser muy efectivas en el tratamiento de leishmaniosis visceral en infantes y adultos competentes inmunológicamente¹², incluyendo casos de resistencia al antimonio, pero son menos efectivas contra leishmaniosis visceral en pacientes inmunocomprometidos. Este antibiótico varía su efectividad con los diferentes tipos de leishmaniosis existentes^{13, 14}, en general es más efectiva la amfotericina B contra la leishmaniosis visceral que contra la leishmaniosis cutánea.



(3) Amfotericina B

Figura 6

La paromomicina (PM, (4), Figura 7), que es un aminoglicósido también llamada aminosidina, es uno de pocos antibióticos con una amplia actividad antiprotozoaria. A pesar de que la actividad de la paromomicina se reportó desde hace 30 años, su empleo ha sido limitado, debido a la falta de biodisponibilidad por la vía oral. Gagneux¹⁵ reporta que se incrementa la eficacia del tratamiento cuando se administra la paromomicina combinada con antimonio de meglumina, aunque se observa toxicidad y persistencia de focos leishmánicos hepáticos. Es importante saber que hay una amplia variación en la sensibilidad de las especies a este antibiótico.

Las formulaciones tópicas han demostrado efectividad para leishmaniosis cutánea, sin embargo se necesita un diseño racional farmacéutico óptimo para la leishmaniosis cutánea y la necesidad del diagnóstico específico de la especie, puesto que la respuesta es variable entre especies.

La pentamidina, una diamidina aromática, ((5), Figura 7) ha sido empleada para leishmaniosis cutánea y visceral desde 1952 como tratamiento alternativo y como tratamiento primario para leishmaniosis difuso cutánea por *L. aethiopica*, aunque se describió su actividad antiprotozoaria desde 1938¹⁶ su amplia gama de reacciones adversas ha limitado su uso, principalmente en pacientes inmunocomprometidos^{17,18,19,20}, pues se ha reportado, por ejemplo, arresto cardíaco, nefrotoxicidad e incluso pancreatitis aguda inducidas por el empleo de pentamidina en este tipo de pacientes, se señala que una administración mayor a 2000 miligramos puede inducir diabetes mellitus. Las sales isetionato y metilsulfonato de esta diamidina aromática son empleadas como tratamiento para la leishmaniosis visceral y cutánea.

El mecanismo de acción no se ha dilucidado, pero parece ser diverso, tal como inhibición de la síntesis de poliaminas e inhibición del potencial interno mitocondrial.

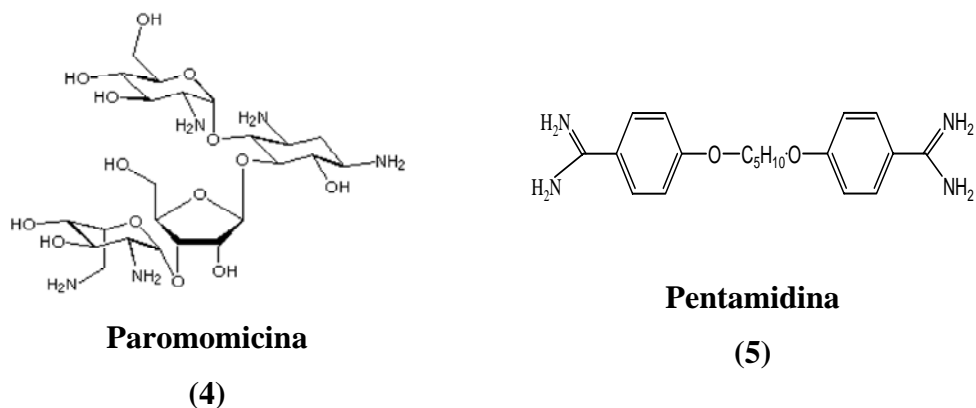


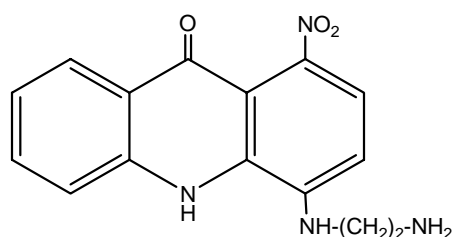
Figura 7

F. Otras Alternativas

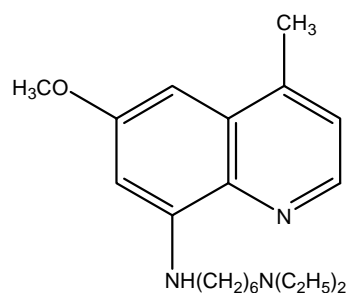
F.1. Quinolinas y Acridinas

Las acridinas han aparecido como núcleos de diferentes sustancias empleadas contra *Leishmania*. Mesa-Valle²¹ y colaboradores reportan actividad para los compuestos BG-325 ((6), Figura 8) y BG-374 en ensayos contra *L. donovani*. También se ha trabajado con 9-anilinoacridinas que muestran actividad contra *Plasmodium*, *Leishmania* y *Trypanosoma*. La mepacrina ((8), Figura 8) también se ha empleado para el tratamiento de leishmaniosis cutánea.

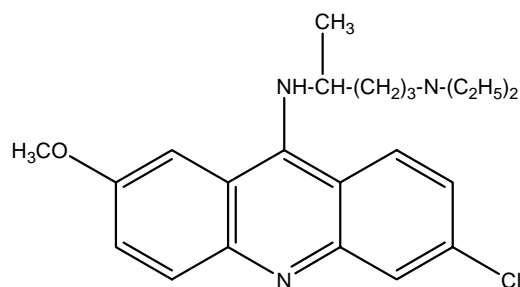
Una 8-aminoquinolina, la sitamaquina, esta en ensayo clínico, el compuesto es el WR 6026 ((7), Figura 8) que esta desarrollando Glaxo²², este compuesto ha demostrado alta actividad contra infecciones por *L. chagasi* en Brasil y leishmaniosis visceral en Kenia e India. La sitamaquina se metaboliza rápidamente formando derivados desetil y 4-CH₂OH, los cuales pueden ser los causantes de su actividad y la toxicidad reportada de este compuesto es baja.



BG-325
(6)



WR6026, Sitamaquina
(7)



Mepacrina
(8)

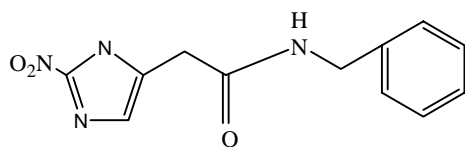
Figura 8

F.2. Compuestos Nitro Heterocíclicos.

Los compuestos nitro heterocíclicos como el benznidazol ((**9**), Figura 9), el nifurtimox ((**10**), Figura 9) y en menor medida el metronidazol ((**12**), Figura 9), se han empleado en ensayos contra tripanosomátidos, Morilla²³, empleando una formulación de liposomas unilamelares con benznidazol, encontró que se aumenta la concentración del activo en el hígado, pero los niveles de parasitemia en ratones no cambian, por lo que el efecto no fue apreciable.

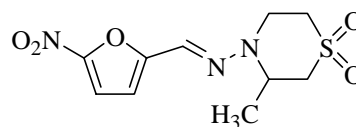
Por otra parte Guerra²⁴ y Berman²⁵ señalan que los resultados son variables con el empleo de nifurtimox contra leishmaniosis, observando Berman mayor actividad para la furazolidona ((**11**), Figura 9) en contra de *Leishmania tropica*.

Keithly²⁶ no observa actividad con el empleo de metronidazol ((**12**), Figura 9) en hamsters infectados con *Leishmania donovani* y *Trypanosoma brucei brucei* en ratón.



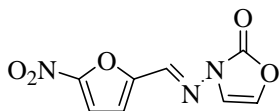
Benznidazol

(9)



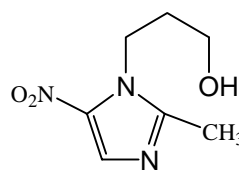
Nifurtimox

(10)



Furazolidona

(11)



Metronidazol

(12)

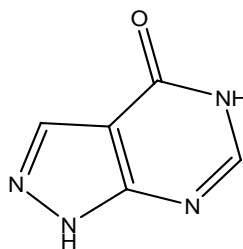
Figura 9

F.3. Antifolatos.

El diseño de inhibidores de la dihidrofolatreductasa (DHFR), se ha enfatizado debido a que Siwaraporn²⁷ ha revelado que la estructura de la DHFR en los protozoarios es diferente de la de otros eucariotes, estando presente como enzima bifuncional con la timidilato sintetasa (TS), ha sido identificado este complejo enzimático en *Leishmania* y *Trypanosoma*, por lo que esta enzima es un objeto de estudio que se ilustra con actividad leishmaniocida de 2,4-diaminopiridinas-5-sustituidas.

F.4. Inhibidores de la Síntesis de Purinas.

El alopurinol ((13), Figura 10) se ha ensayado contra la leishmaniosis cutánea y la leishmaniosis visceral, pero los resultados han sido inconsistentes cuando se emplea solo; sin embargo, combinado con antimoniales pentavalentes los resultados han mejorado²⁸ hasta en un 30 %²⁹.



Alopurinol
(13)

Figura 10

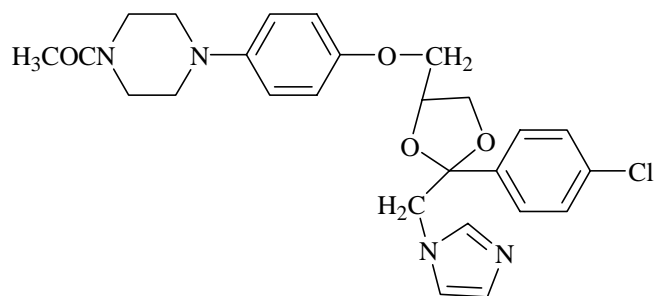
Uno de los problemas del tratamiento con alopurinol es su rápido metabolismo y excreción. Se ha empleado probenecid, que inhibe el transporte tubular renal, para reducir su excreción combinándolo con ribósido de alopurinol , sin embargo no se observa mejoría de la eficacia.

F.5. Inhibidores de la Síntesis de Esteroles.

La presencia de ergosterol como el principal esterol en las membranas plasmáticas de *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi*, es la base para la toxicidad de antibióticos poliénicos y azoles que inhiben la síntesis de ergosterol para esos parásitos. También se han encontrado similitudes en la ruta de los esteroles de las especies mencionadas y el metabolismo micótico, considerando lo anterior se han prescrito azoles para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea, aunque la respuesta varía entre las especies de *Leishmania*.

Contra los hongos por ejemplo, los azoles imidazol y ketoconazol y los triazoles itraconazol y fluconazol, bloquean la desmetilación C-14 del intermediario lanosterol, a través de la inhibición de la enzima citocromo P450 responsable de esta acción.

Momeni³⁰ reporta que el ketoconazol ((**14**), Figura 11) administrado tópicamente, no tiene gran efecto en la leishmaniosis cutánea, mientras que Salmanpiour³¹ reporta un aumento de la efectividad del antimoniato de meglumina al combinarla con ketoconazol administrado por vía oral en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea, en este caso se observa mejoría de hasta un 12 % .



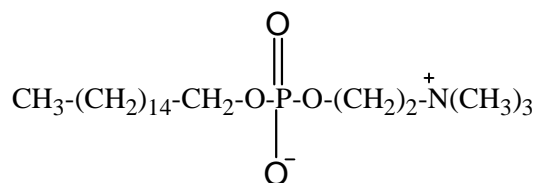
(14) Ketoconazol

Figura 11

F.6. Análogos de la Fosfocolina

La miltefosina ((**15**), Figura 12) y la ilmofosina, se desarrollaron como fármacos antitumorales, la miltefosina ha tenido buenos resultados en el tratamiento de diferentes leishmaniosis. Se desconoce el mecanismo de acción de esta hexadecil fosfocolina. Paris³² y colaboradores, indican que la miltefosina induce apoptosis en promastigotes de *L. donovani*, por un mecanismo de toxicidad indirecto, y también se ha sugerido la interferencia en el anclaje del glicofosfatidilinositol en el metabolismo de lípidos y la interrupción de la transducción de señales.

Prasad³³ encuentra excelentes resultados en contra de la leishmaniosis visceral en la India y Soto³⁴ indica que la miltefosina es muy efectiva contra la leishmaniosis cutánea debida a *L. v. panamensis* aunque no tanto contra la *L. v. braziliensis*. Se sigue estudiando su empleo para las diferentes formas de leishmaniosis, ya que la respuesta depende de la especie con la que se le enfrente y se ha observado resistencia al compuesto.



(15) Miltefosina

Figura 12

IV Resultados de la Investigación con Naftoquinonas

En Relación a *Leishmania*.

G. Justificación.

Las naftoquinonas son un grupo de compuestos biológicamente importantes debido a sus actividades farmacológicas y citotóxicas. Molina³⁵ recopila muchas de las actividades que estas sustancias tienen, entre las que se incluyen: la inhibición del crecimiento de células tumorales, la supresión de la replicación de HIV-1 en la infección aguda y crónica, previenen la transformación oncogénica e inhiben a la topoisomerasa de DNA y RNA y la síntesis de proteínas en *Trypanosoma cruzi*. Diversos compuestos de este tipo se han probado contra las especies de *Leishmania*.

Desde hace muchos años se ha observado la acción antiparasitaria de las naftoquinonas como sustancias inhibidoras de los elementos que intervienen en la cadena respiratoria. En el protozoo *Eimeria tenela* (parásito aviar) se ha observado³⁶ que diversas hidrox-naftoquinonas inhiben la cadena respiratoria. Con el compuesto denominado: 2-[Trans-4-(4'-Clorofenil)Ciclohexil]-3-Hidroxi-1,4-naftoquinona (atovacuna, **(31)**, Figura 16), Fry³⁷ observa una potente y selectiva inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial del parásito *Plasmodium*, a nivel de las citocromo C reductasas.

En el caso de la tripanotona reductasa, que se reconoce como punto de estudio en la investigación con tripanosomatidos³⁸, se han ensayado a las naftoquinonas como inhibidores de la enzima, por su potencial actividad contra enfermedades como la leishmaniosis, enfermedad de Chagas y tripanosomiasis africana. El efecto de diversos compuestos se ha estudiado en esta enzima, pues se ha observado que es diferente estructuralmente a la que se encuentra en mamíferos; sin embargo también se ha encontrado que el parásito es capaz de emplear mecanismos alternos que sustituyan la actividad de la enzima.

Se ha comprobado también la susceptibilidad de *Leishmania* a intermediarios tóxicos de oxígeno⁵, variando la respuesta entre las diferentes especies. Molina³⁵ observa que la producción de los compuestos reactivos de oxígeno, es función de la concentración empleada, generándose peróxido de hidrógeno y anión superóxido por la oxidación de las naftoquinonas.

Con base en los datos recopilados, muchos autores de diversos países se han avocado a estudiar el efecto de las naftoquinonas en las diversas especies de *Leishmania*, así como las patologías que a estas se deben.

-Nota aclaratoria- todos los ensayos que emplean dimetilsulfóxido para disolver naftoquinonas, emplean blancos con este compuesto para evaluar solo la actividad de las naftoquinonas.

H. Investigación Bibliográfica.

Con el trabajo de Croft³⁹ se inicia la investigación de los compuestos denominados naftoquinonas contra las diferentes especies de *Leishmania*

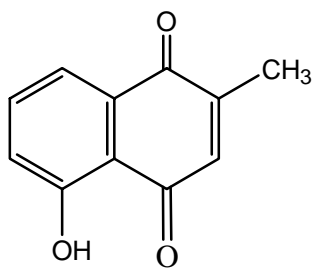
El sistema empleado *in vitro*, para evaluar la actividad contra los amastigotes de *Leishmania*, permite observar la concentración máxima tolerada por los macrófagos infectados, al exponerlos a las diferentes concentraciones de los compuestos evaluados, compuestos **(16)** al **(22)**, así como la supresión porcentual en la viabilidad de los parásitos que causan.

En ese sistema, de los siete compuestos evaluados, solo la plumbagina (**(16)**, Figura 13) presenta una actividad relevante, mientras que la menadiona (**(17)**, Figura 13) tiene una actividad baja, la plumbagina muestra una Dosis Efectiva 50 (ED₅₀, dosis a la que el 50 % de la población en estudio es viable) de 0.42 µg/mL con amastigotes de *L. donovani* y 1.1 µg/mL con amastigotes de *L. m. amazonensis*, comparados con una ED₅₀ de 0.16µg/mL del azul de metileno .

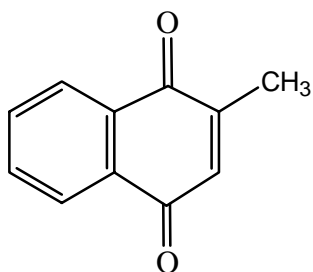
En el sistema *in vivo*, realizado en ratones BALB/c para *L. donovani* (cepa LV9) y CD-1 (cepa LV78) con *L. amazonensis*, no se reportan resultados relevantes con la plumbagina después de cinco días de tratamiento a la dosis máxima de 16 mg/kg. En las lesiones dérmicas se observa una supresión del 81 % cuando se emplea un ungüento al 1 % de plumbagina por 15 días y con una formula similar de gluconato sódico de antimonio al 10% no se observa efecto apreciable.

Los extractos de *Plumbago sp.*, que contienen plumbagina, se emplean en el tratamiento de enfermedades parasitarias de la piel en la medicina tradicional de África y Asia.

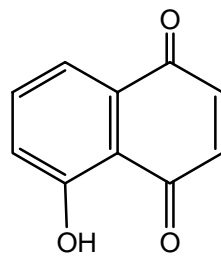
En la Figura 13 se muestran las estructuras de los compuestos empleados.



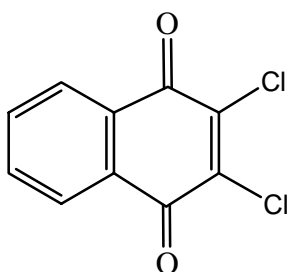
(16) Plumbagina*



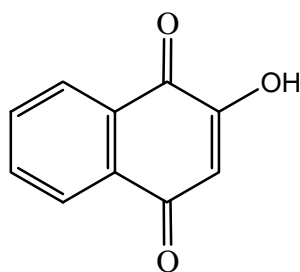
(17) Menadiona**



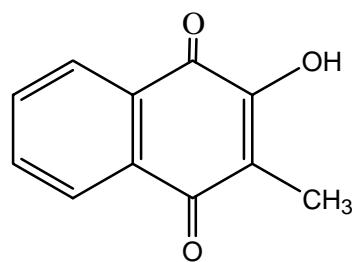
(18) Juglona**



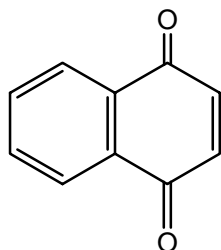
(19) Diclona**



(20) Lawsona**



(21) Ftiocol**



(22) 1,4-Naftoquinona**

*Origen natural, **Origen sintético

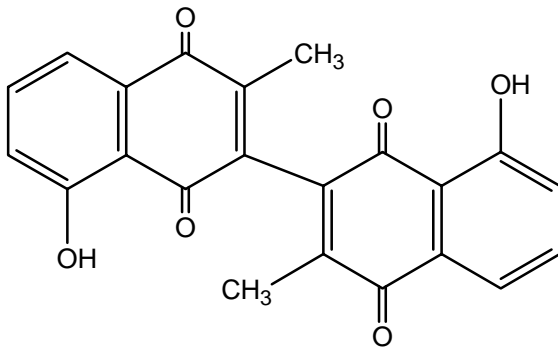
Figura 13

Fournet⁴⁰ emplea los extractos quinónicos de las cortezas amarillas frescas del tallo de *Pera benensis*, que utilizan los indios Chimanes de Bolivia para tratar lesiones cutáneas causadas por *Leishmania*, con el objeto de evaluar la actividad con diferentes especies de *Leishmania*. El árbol es llamado *apaiñiki*, por los naturales y es parte de la familia *Euphorbiaceae*, su nombre completo es *Pera benensis* Rusby.

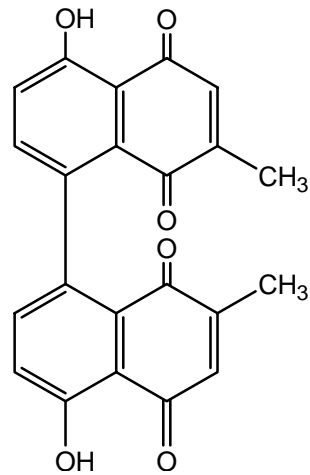
Las quinonas de los extractos muestran actividad *in vitro* a una concentración de 10 µg/mL contra *L. braziliensis* (cepa 2903), *L. amazonensis* (cepa PH8 y H-142) y *L. donovani* (cepas 2682 y HS70). El sistema *in vitro* consta de promastigotes en medio USMARU donde se agregan los compuestos previamente disueltos en la mínima cantidad de dimetil sulfóxido (DMSO).

En un ensayo posterior, ya con las quinonas caracterizadas y con las cinco cepas de *Leishmania*, se reporta para los promastigotes una concentración inhibitoria 90 (IC₉₀, que es la concentración a la que se observa el 90 % de inhibición en el crecimiento) de 5 µg/mL para plumbagina ((**16**), Figura 13) y 8,8'-biplumbagina ((**24**), Figura 14). La IC₉₀ de la pentamidina es de 1 µg/mL con las cinco cepas. En los amastigotes de *L. amazonensis*, la plumbagina solo permite que sobrevivan 16.5 % de los amastigotes a una concentración de 10 µg/mL. A una concentración de 50 µg/mL, la citotoxicidad de la plumbagina es del 100 por ciento con los macrófagos que contienen a los parásitos.

También se estudio el efecto en epimastigotes de *Tripanosoma cruzi*, siendo la plumbagina la naftoquinona más activa con una IC₉₀ de 5 µg/mL.



(23) 3,3'-BIPLUMBAGINA*



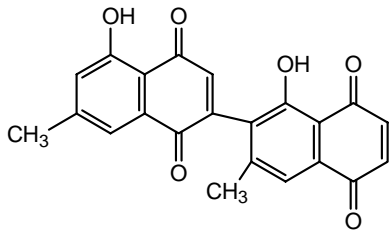
(24) 8,8'-BIPLUMBAGINA*

* Origen natural.

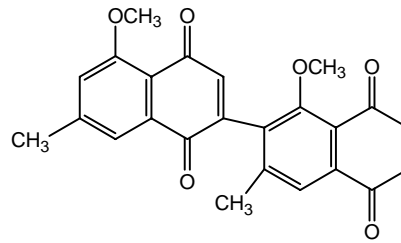
Figura 14

Hazra⁴¹ ha realizado investigaciones con la diospirina ((**25**), Figura 15), esta se disolvió en medio líquido de Chaudhuri para ensayarla con promastigotes de *L. donovani*, observando que este compuesto impide la viabilidad de los promastigotes en 72 horas, observación directa, a una concentración de 1 µg/mL, denominando a esta la concentración mínima inhibitoria; la pentamidina, que es el medicamento control positivo, presenta una concentración mínima inhibitoria de 2 µg/mL.

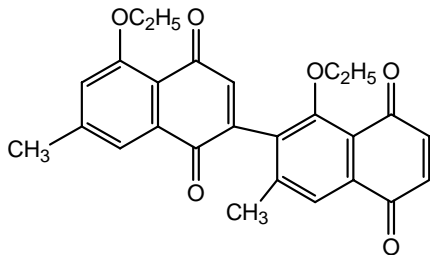
En un trabajo posterior de Hazra⁴² se emplean promastigotes de *L. major* y como en el trabajo anterior, la diospirina se aísla de la corteza del tallo de *Diospyros montana* de la India y se sintetizaron los compuestos derivados. En este sistema experimental, la diospirina a concentración de 5.0 µg/mL provoca una inhibición del 22 por ciento en los promastigotes, y los compuestos sintéticos (**26**), (**27**), (**28**), (**29**) y (**30**) (Figura 15) generan una inhibición mayor a 96 por ciento a una concentración de 5.0 µg/mL, aunque los compuestos (**26**), que es un dimetil éter de la diospirina, y (**29**) que es un análogo hidroquinonoide, generan una inhibición del 98 y 97 por ciento respectivamente a una concentración de 2.5 µg/mL.



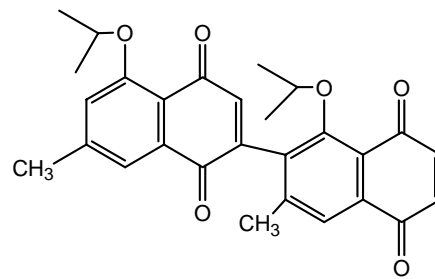
(25) Diospirina*



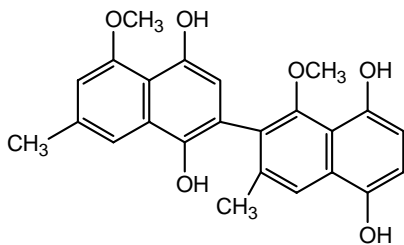
(26)**



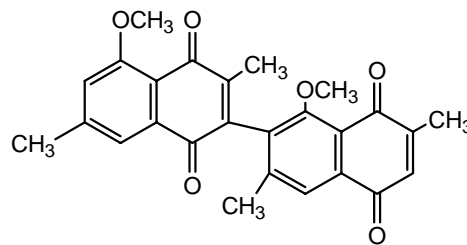
(27)**



(28)**



(29)**



(30)**

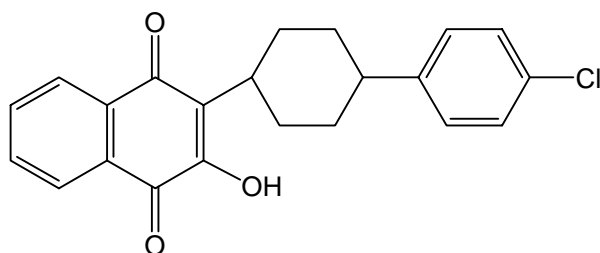
*Origen natural, **Origen sintético.

Figura 15

Las especies de *Leishmania* responden a los cambios en su medio ambiente con procesos adaptativos aún no comprendidos del todo; así, la resistencia a productos tóxicos de oxígeno, como peróxido de hidrógeno y el anión superóxido, varía entre las diferentes especies de este parásito. Estudiando esta resistencia Wilson⁴³ observa dos mecanismos que la producen en el parásito: la exposición a peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en concentraciones no letales en la fase de crecimiento o logarítmica y debido a choque térmico. Wilson realiza un ensayo que consiste de la exposición de *Leishmania chagasi* a diferentes concentraciones de peróxido de hidrógeno y la naftoquinona menadiona ((17), Figura 13) para verificar si aumenta la resistencia del parásito al peróxido de hidrógeno. Las concentraciones subletales para peróxido de hidrógeno son de 25 a 75 μM y para menadiona son de 2.5 a 7.5 μM, -encuentran estos datos exponiendo a los promastigotes a diferentes concentraciones de menadiona y peróxido de hidrógeno y midiendo posteriormente la síntesis de proteínas-, resultando que se aumenta la resistencia del parásito a peróxido de hidrógeno cuando se expone previamente a las concentraciones anteriores de menadiona y peróxido de hidrógeno. Esta conclusión se obtiene de comparar la viabilidad de los promastigotes pretratados con menadiona y peróxido de hidrógeno y promastigotes control, la viabilidad se mide calculando la incorporación de [³H]leucina en proteínas precipitables y midiendo la motilidad flagelar.

La dosis letal para el 90 por ciento (LD₉₀) de los parásitos de *L. chagasi* se observa entre 10 y 15 μg/mL de menadiona. Wilson destaca que la menadiona genera el radical superóxido en el sistema *in vitro* en este mismo trabajo.

La atovacuona ((**31**), Figura 16) se encuentra en uso clínico para pacientes con neumocistosis por *Pneumocystis carinii* y toxoplamosis. Murray⁴⁴ emplea la atovacuona por vía oral, en ratones BALB/c infectados con *Leishmania donovani*. Se emplea esta naftoquinona de manera individual y combinada con antimonio pentavalente (por vía intraperitoneal), con el objeto de evaluar el efecto en el proceso infeccioso. A dosis de 50 mg/Kg de atovacuona se observa un mínimo efecto leishmaniocida, a dosis de 100 mg/Kg se observa que se detiene la replicación intracelular hepática de *Leishmania donovani*. En el caso del tratamiento combinado de atovacuona y antimonio pentavalente, al emplear una dosis subóptima del antimonial de 10 mg/Kg más 100 mg/Kg de atovacuona, se obtiene un efecto comparable al de un tratamiento de 50 mg/Kg de antimonio.



(31) Atovacuona**

**Origen sintético

Figura 16

Jernigan⁴⁵ emplea la atovacuona frente a *Leishmania chagasi* que es el principal agente causal de leishmaniosis visceral en América, junto a *L. infantum*.

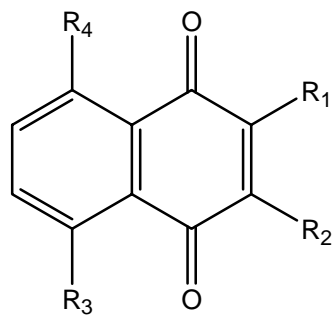
Realiza dos ensayos *in vitro* con promastigotes de *L. chagasi*: con y sin suero bovino fetal en el medio de cultivo. En el caso de ausencia de suero hay una reducción en la viabilidad de los promastigotes del 90 % a una concentración de atovacuona $\geq 3.13 \mu\text{g/mL}$. En presencia de un 10 % de suero en la concentración total del medio de cultivo, el efecto de 90 % de reducción en la viabilidad se observa a una concentración $\geq 25 \mu\text{g/mL}$, lo que indica que *in vivo* el efecto puede ser importante, ya que variará la actividad de este compuesto debido a la presencia del suero.

Para evitar este tipo de problemas, Cauchetier⁴⁶, prepara nanocápsulas con atovacuona, para evaluarlas en la leishmaniosis visceral provocada por *Leishmania infantum* en ratones BALB/c. Los resultados indican que las nanopartículas cargadas con atovacuona a dosis de 1 mg/Kg por 3 días, provocan un 71 % de supresión del parásito, mientras que a dosis de 1.6 mg/Kg de atovacuona libre, se observa un 34 % de supresión del parásito. El autor argumenta que se puede calcular la concentración a la que se obtiene un 100 % de supresión del parásito cuando se tiene la atovacuona en esta forma farmacéutica. Cuando esta se administra libre, la actividad no se comporta de manera lineal.

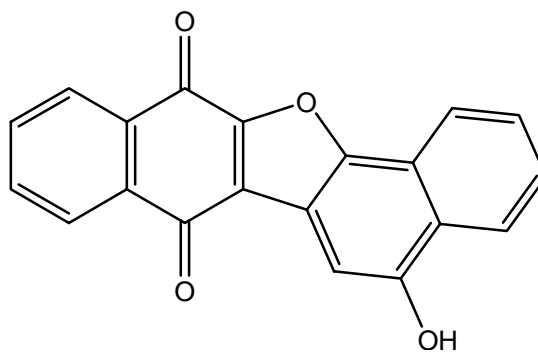
Kayser⁴⁷ emplea naftoquinonas sintéticas (Figura 17) y evalúa su actividad *in vitro* con promastigotes de diferentes especies de *Leishmania*, estas son *L. donovani*, *L. infantum*, *L. enriettii* y *L. major*, así como contra amastigotes intracelulares de *L. donovani*. El compuesto **(33)** (Figura 17) es el más activo de la serie con una EC₅₀ (concentración efectiva 50, dosis a la que se observa disminución de la población del 50 por ciento) de 0.7 µg/mL, comparado contra una EC₅₀ de 0.3 µg/mL del isetionato de pentamidina y una EC₅₀ < 0.1 µg/mL de la anfotericina B como controles. Se reporta la actividad leishmaniocida y citotóxica como valores EC₅₀, que es la concentración en µg/mL que causa un 50% de reducción en la viabilidad de los parásitos en comparación con cultivos idénticos que no contienen los compuestos.

Los compuestos **(32)** y **(36)** (Figura 17) y **(39)**, **(41)** y **(44)** (Figura 18) presentan la toxicidad más alta para los macrófagos, con una concentración menor a 18 µg/mL para amastigotes intracelulares de *L. donovani*. La actividad es mayor en los promastigotes con todos los compuestos, y a su vez, la anfotericina B y el isetionato de pentamidina presentan una actividad de al menos 50 veces mayor que la de todos los compuestos evaluados.

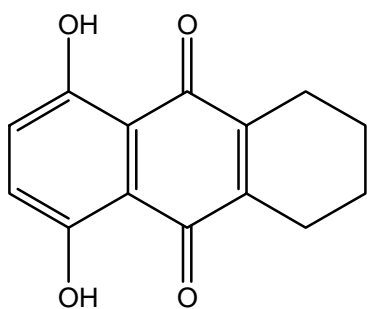
Las estructuras y nombres de los compuestos se encuentran en las Figuras 17 y 18.



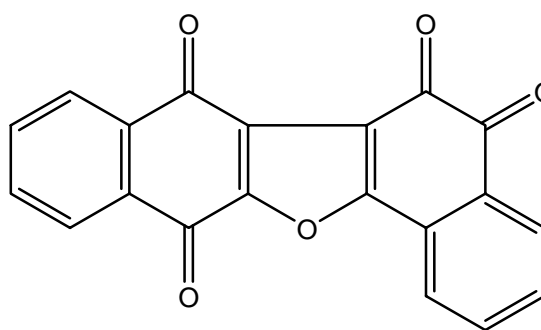
(32, 33)**



(34)**



(35)**

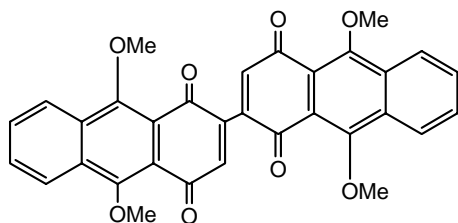


(36)**

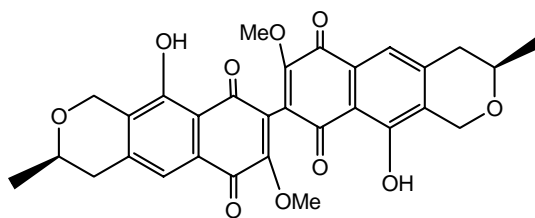
No.	Compuesto	R1	R2	R3	R4
-	Plumbagina ((16) Figura 13) *	Me	H	OH	H
(32)	2-(Difenilmetil)-naftoquinona **	CH(C ₆ H ₅) ₂	H	H	H
(33)	2,3-dimetilnaftazarina **	Me	Me	OH	OH
(34)	Brasanquinona **	-	-	-	-
(35)	5, 6, 7, 8-tetrahidroquinizarina **	-	-	-	-
(36)	Dinafto[2,3: 1',2'-d]furan-5,13;11, 12-diquinona**	-	-	-	-

*Origen natural, ** Origen sintético.

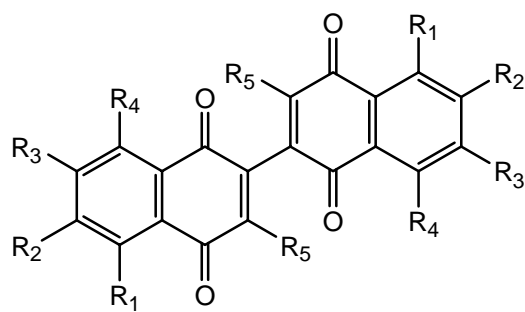
Figura 17



(37)**



(38)**



(39-44)**

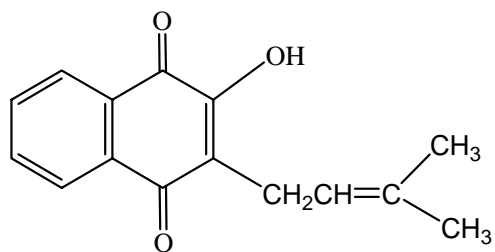
No.	Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
(37)	9,9',10,10'-Tetrametoxi-[2,2'-biantril]-1,4;1',4''-diquinona **	-	-	-	-	-
(38)	Xantomegnina **	-	-	-	-	-
(39)	5,5'-Dimetil-2,2'-binaftoquinona **	Me	H	H	H	-
(40)	6,6',7,7'-Tetraetoxi-2,2'-binaftoquinona **	H	OEt	OEt	H	H
(41)	3,3'-Bijuglona **	H	H	H	OH	H
(42)	3,3'-Biplumbagina **	H	H	H	OH	Me
(43)	Mamegakinona **	H	Me	H	OH	H
(44)	6,6'-Dibenciloxi-3,3'-biplumbagina **	H	H	O-fenilo	OH	Me

*Origen natural ** Origen sintético

Figura 18

Teixeira⁴⁸ reporta la actividad del Lapachol, ((45), Figura 19) con *L. braziliensis* (*Viannia*), el compuesto se disuelve en dimetil sulfóxido para las pruebas *in vitro* con macrófagos y en agua + 0.1% de tween 80 + 0.5% de etanol para administración oral en la prueba *in vivo* con hámsters. Los resultados para el experimento *in vitro* indican una supresión del 76 al 89 % de los amastigotes de *L. braziliensis* a concentraciones de 12.5 a 50 µg/mL y ausencia de toxicidad para los macrófagos hasta los 100 µg/mL. Para el estibogluconato de meglumina se observa una supresión del 74 % a concentración de 500 µg/mL en el sistema *in vitro* y toxicidad con los macrófagos a concentración mayor de 1000 µg/mL.

Este resultado no se observa en la prueba *in vivo*, ya que al administrarse el lapachol por vía oral a una dosis de 300 mg/Kg/día por 42 días no se observa una reducción importante en el tamaño de las lesiones en el cojinete plantar de los hamsters comparada con el control, pues la reducción es solo del 6 % comparativamente con el estibogluconato de meglumina que elimina las lesiones en 2 semanas y la eficacia del tratamiento de lapachol más pentostam es parecida a la de pentostam solo.



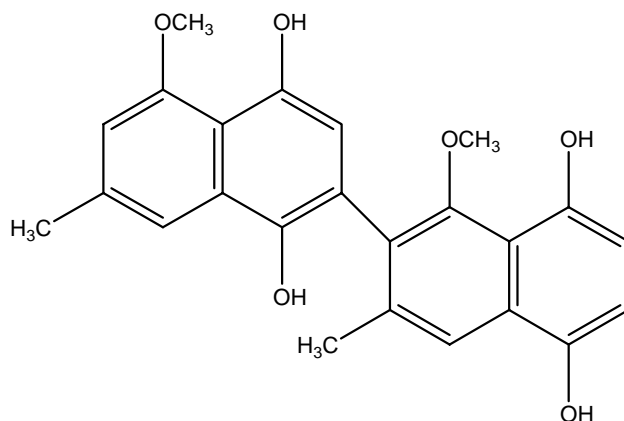
(45) Lapachol*

*Origen natural

Figura 19

Hazra⁴⁹ reporta actividad de los compuestos plumbagina ((**16**), Figura 13) y diospirina ((**25**), Figura 15), los que se agregan en diferentes concentraciones a un medio de cultivo líquido que contiene promastigotes de *L. donovani*, la plumbagina presenta una concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) de 0.21 μM y la diospirina una IC₅₀ de 1.87 μM. Un compuesto resultado de la modificación de diospirina ((**46**), Figura 20), denominado derivado hidroquinonoide del dimetil éter de diospirina, presenta una IC₅₀ de 0.11 μM aunque este compuesto no es una naftoquinona.

En este trabajo no se empleó un compuesto control de referencia que sirviese para comparar la actividad contra los promastigotes de *L donovani*.



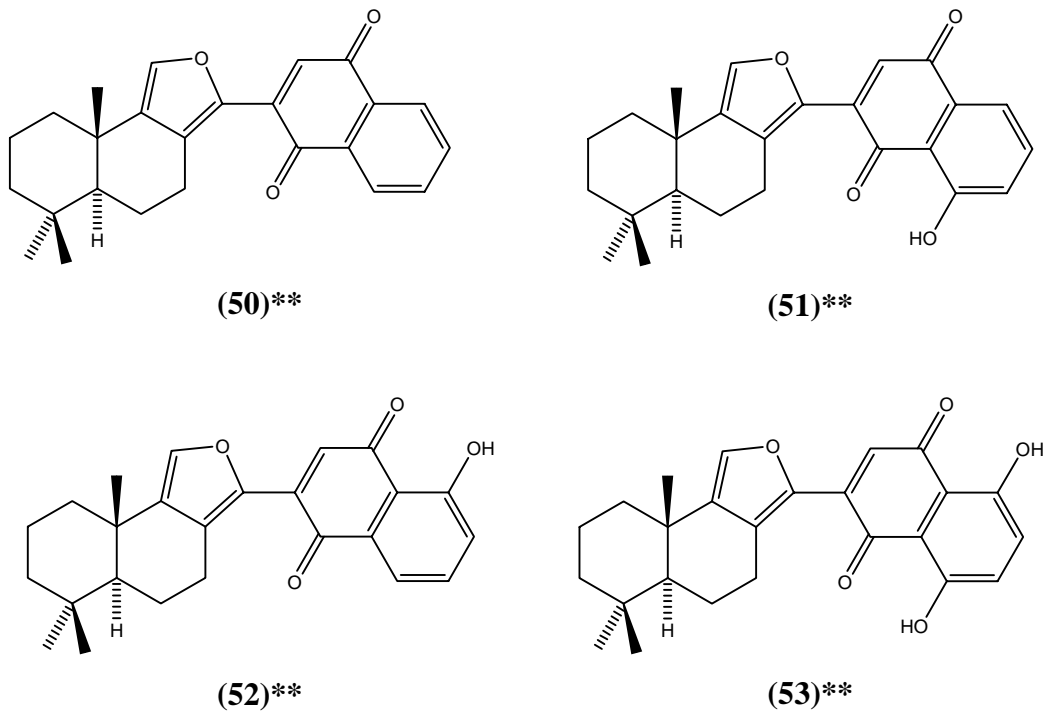
(**46**)**

**Origen sintético

Figura 20

Valderrama⁵¹ inserta en la posición 2 de 1,4-naftoquinonas el (+)-eurilfurano (compuestos **(50–53)**, Figura22); los compuestos sintetizados se disuelven en dimetil sulfóxido y se agregan al medio de cultivo liquido para que entren en contacto con macrófagos a los que 24 horas antes de la exposición, se les infecto con amastigotes de *L. amazonensis*. La cepa de *L. amazonensis* es la LV79.

Ninguno de los compuestos ensayados mejora la actividad de la amfotericina B, que tiene una concentración inhibitoria 50 de 0.1µg/mL.



**Origen sintético

Figura 22

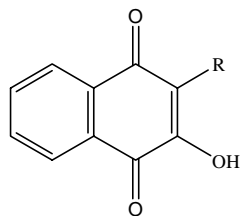
El compuesto (**51**), que es el más activo de la serie, presenta una concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) de 8 µg/mL y una concentración tóxica para los macrófagos (TC₅₀) de 16 µg/mL, contra una IC₅₀ de 0.1 µg/mL de la amfotericina B y una TC₅₀ de 5 µg/mL. Este compuesto es 80 veces menos activo con esta especie de *Leishmania* que la amfotericina B.

Croft⁵² y colaboradores, en su búsqueda para encontrar sustancias activas para el tratamiento de la leishmaniosis, ensayan una serie de 3-hidroxi-1,4-naftoquinonas sustituidas en la posición 2 (Figura 23 y 24) contra *L. donovani in vitro* e *in vivo*, de las cuales la atovacuona ((**31**), Figura 16) es un antiprotozoario y la buparvacuona ((**54**), Figura 23) y parvacuona ((**64**), Figura 24) se desarrollaron para el tratamiento de la fiebre de la costa este en el ganado vacuno; la cepa de *L. donovani* empleada es la L82;LV9.

Se verificó la proporción de macrófagos infectados con amastigotes después de exposición por 7 días a las naftoquinonas en el ensayo *in vitro*. Los compuestos también se ensayan con promastigotes en medio líquido de Schneider, se monitorea la presencia y motilidad microscópicamente por 48 horas hasta el valor MIC que definen como la concentración a la cual esa forma del parásito no se observa más. Para la prueba *in vivo* se emplean ratones de la cepa BALB/c, el tratamiento se inicia una semana después de la infección con 5×10^6 amastigotes, a término se sacrifican los ratones y la actividad se calcula cuantificando el número de amastigotes en 500 células de hígado por el peso del mismo.

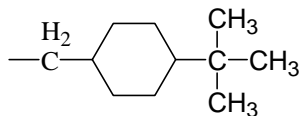
Cinco de esos compuestos presentan una actividad anti *Leishmania* relevante, de los que la buparvacuona es la de mayor actividad con valor ED₅₀ de 0.05 μM con amastigotes *in vitro*; le sigue el compuesto 250C86 ((**56**), Figura 23) con una ED₅₀ de 2.95 μM, 59 veces menor. El valor ED₅₀ del estibogluconato de sodio en el mismo sistema fue de 3-9 mg de Sb^V /L (reportado por los autores).

En el ensayo *in vivo* en ratones BALB/c infectados con *L. donovani*, se prueban diversas formulaciones de buparvacuona a una concentración de 100 mg/Kg/día por cinco días; la formulación con aceite de maíz como vehículo por vía subcutánea es la más efectiva ya que genera un 62.3 % de supresión de la presencia de los amastigotes en el hígado; con 0.25% de celacol por vía oral se observa un 43.4 % de supresión y en polietilenglicol 400 por vía subcutánea un 43.4 % de supresión. En este experimento la ED₅₀ del antimonial es de 12 mg de Sb^V/ Kg.

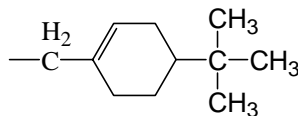


3-hidroxi-1,4-nafttoquinona.

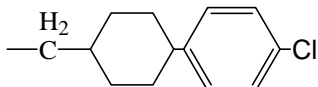
COMPUESTOS ACTIVOS. (R)



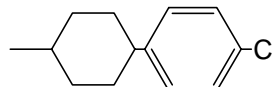
(54) Buparvacuona**



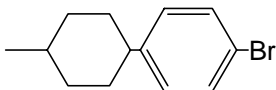
(55) 56W82**



(56) 250C86**



((31)- Figura 16-, Atovacuna)**

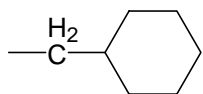


(57) 608C86**

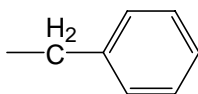
**Origen sintético

Figura 23

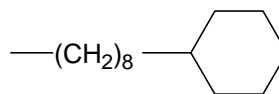
COMPUESTOS INACTIVOS (R)



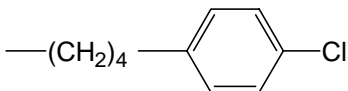
(58) 826C76**



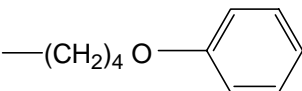
(59) 963C76**



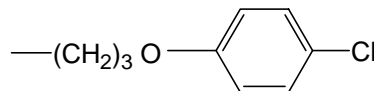
(60) IX74 Menoctona**



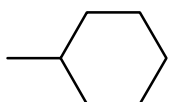
(61) 527C86**



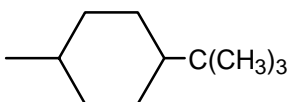
(62) 528C86**



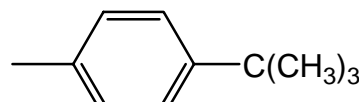
(63) 626C86**



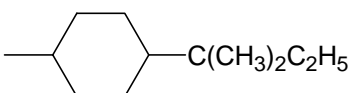
(64) Parvacuona**



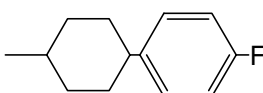
(65) 58C80**



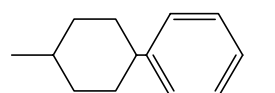
(66) 35W82**



(67) 568C80**



(68) 190C86**



(69) 627C86**

**Origen sintético

Figura 24

Mäntylä⁵³ y colaboradores realizan modificaciones a la molécula de buparvacuona ((**54**), Figura 23) en la posición 3, en el grupo hidroxilo forman ésteres que contienen un grupo ionizable tal como lo es el grupo fosfato y que durante la absorción o después de ella se libera la buparvacuona de sus antecesores o profármacos por hidrólisis enzimática o química.

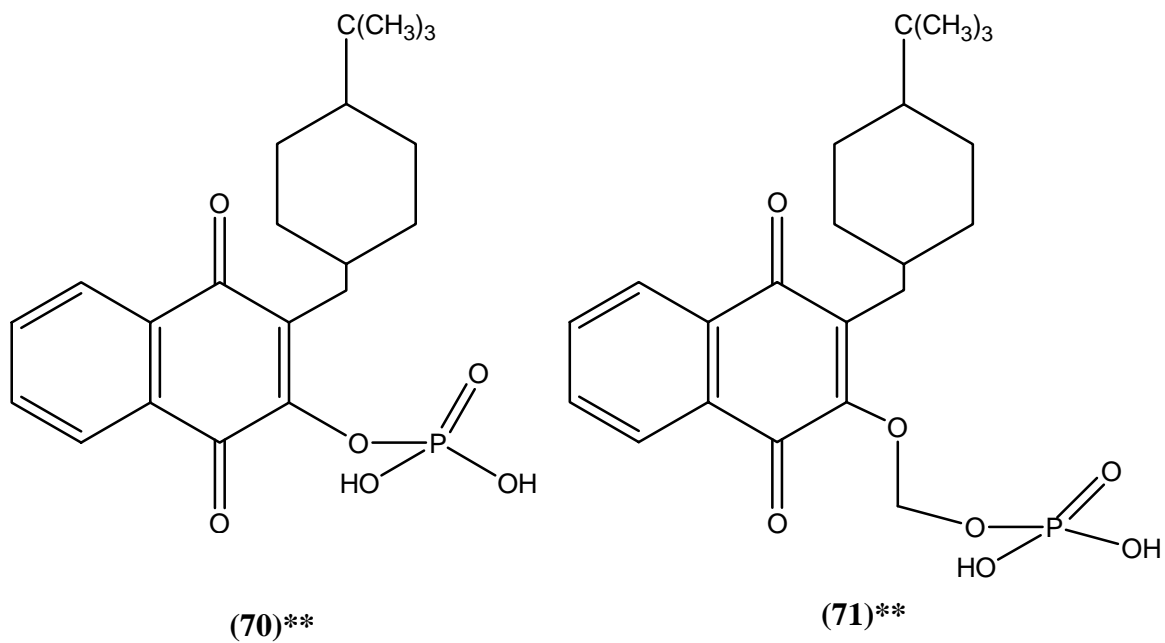
Ensayan los compuestos buparvacuona ((**54**), Figura 23), buparvacuona-3-fosfato ((**70**), Figura 25) y 3-fosfonooximetilbuparvacuona ((**71**), Figura 25) contra amastigotes y promastigotes de *Leishmania donovani* (cepa L82), *Leishmania aethiopica* (cepa Kaortoum), *Leishmania major* (cepa JISH118), *Leishmania amazonensis* (cepa LV81), *Leishmania mexicana* (cepa LV4 y BEL21 solo con promastigotes) y *Leishmania panamensis* (cepa BOYNTON).

La actividad de los tres compuestos es, en orden de magnitud:

buparvacuona > compuesto (**71**) > compuesto (**70**) > anfotericina B con promastigotes y estibogluconato de sodio en amastigotes.

También se reporta que el compuesto (**71**) libera rápidamente buparvacuona en homogenado de piel humana, lo que lo perfila como un compuesto prometedor en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea.

Las ED₅₀ de los compuestos ensayados son menores que las de los compuestos control, variando estas en las diferentes especies de *Leishmania*. La actividad es mayor en los amastigotes que en los promastigotes.



**Origen sintético

Figura 25

En otro trabajo Mäntylä⁵⁴ sintetiza compuestos oxima (compuestos **(72)** a **(75)**, Figura 26) derivados de la buparvacoua (**(54)** Figura 23); que teóricamente estimularán la enzima óxido nítrico sintetasa, para que libere óxido nítrico en las células junto con la buparvacoua.

Los compuestos se ensayaron *in vitro* con amastigotes de *L. donovani* (cepa HU3); no se compara la actividad de los compuestos sintetizados con la de la buparvacuona, que es de 0.14 $\mu\text{g/mL}$, pero los compuestos (72) y (73) (Figura 26) tienen una ED_{50} de 17.52 y 21.16 $\mu\text{g/mL}$ comparable a la de el estibogluconato de sodio que es de 15.89 $\mu\text{g/mL}$.

La buparvacuona tiene una actividad al menos 100 veces mayor que la del estibogluconato de sodio y los compuestos sintetizados.

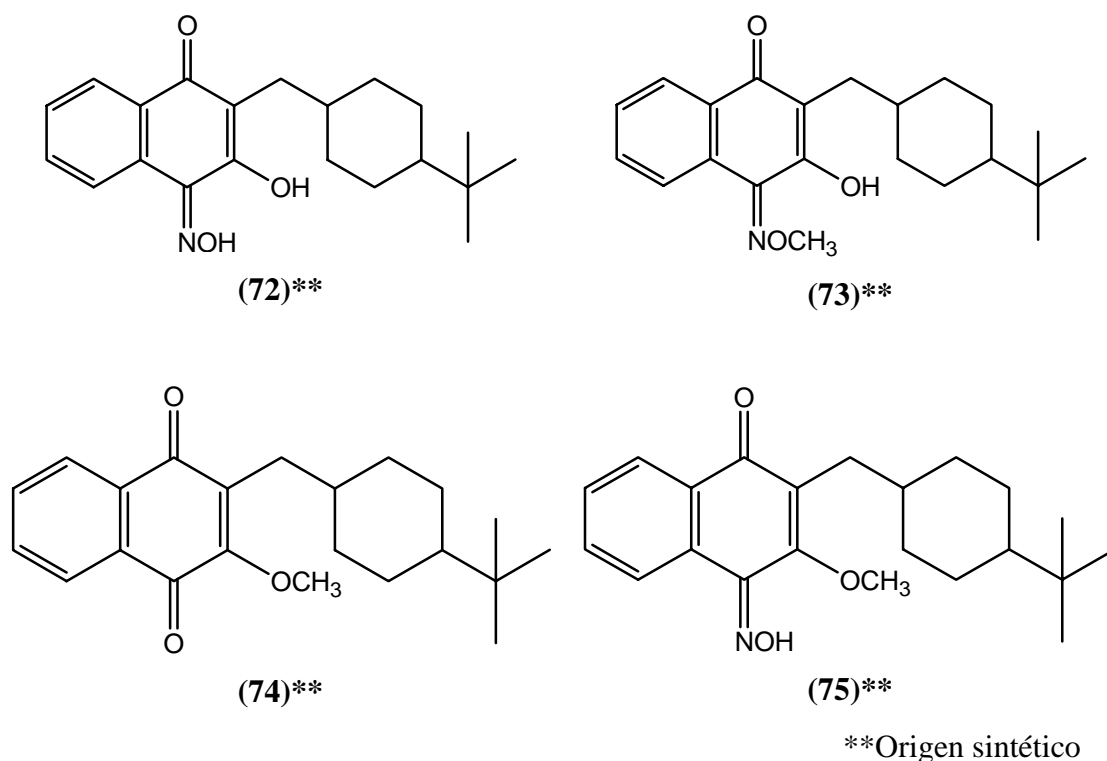
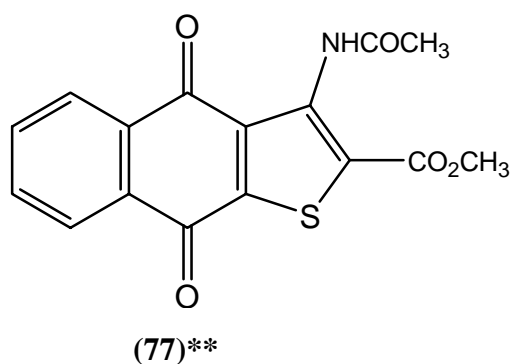
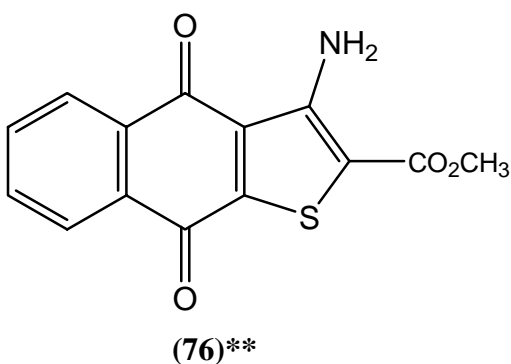


Figura 26

Valderrama⁵⁵ ensaya compuestos sintéticos que denomina tiofenoquinonas, de las que dos naftoquinonas ((76) y (77), Figura 27) demuestran actividad *in vitro* contra amastigotes de *L. amazonensis* (cepa LV79), el compuesto (77) tiene valores IC₅₀ de 1.56 μM y TC₅₀ de 4 μM, contra valores IC₅₀ de 0.1 μM y TC₅₀ de 5 μM de la anfotericina B.

Los valores de actividad IC₅₀ y TC₅₀ del compuesto (76) se ubican por arriba de 80 μM.



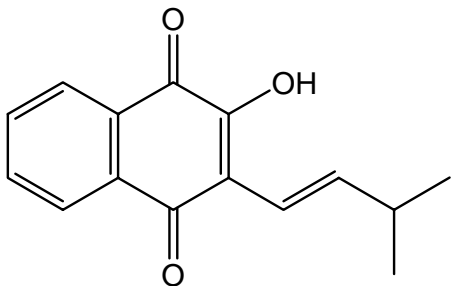
**Origen sintético

Figura 27

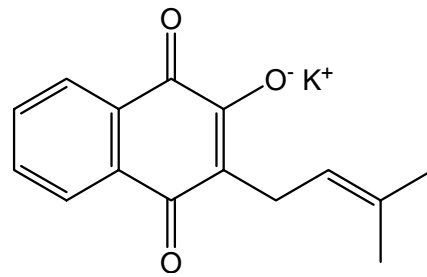
Lima⁵⁶ al estudiar los resultados de diversos autores, encuentra que la atovacuna ((**31**), Figura 16) presenta un comportamiento variable; *in vitro*, la actividad contra promastigotes de *L. infantum* es dependiente de la concentración⁴³ mientras que en un modelo *in vivo* la actividad es baja⁴⁴ y depende de la forma farmacéutica en que se administra⁴⁶. En el caso del lapachol ((**45**), Figura 19) se reportan actividades contrastantes para *L. braziliensis* *in vitro* e *in vivo*⁴⁸.

En este trabajo Lima evalúa la actividad del lapachol y compuestos análogos ((**78-82**), Figura 28) contra la cepa LTB0016 de *L. amazonensis* y la cepa R619 de *L. brazilliensis*.

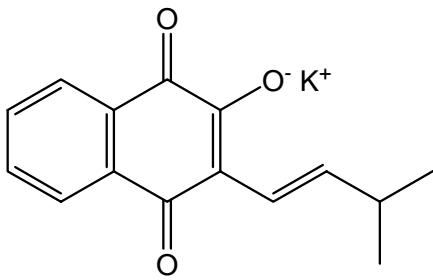
El compuesto más activo de esta serie es el acetilisolapachol ((**81**), Figura 28), con una IC₅₀ de 1.6 µg/mL para promastigotes de *L. amazonensis* y de 3.4 µg/mL para promastigotes de *L. braziliensis* frente al isetionato de pentamidina que presenta una IC₅₀ de 0.28 µg/mL para *L. amazonensis* y 11.6 µg/mL para *L. braziliensis*. Se evalúa el compuesto *in vivo* y a la quinta semana se observa remisión de lesión en cojinete plantar de ratón, pero no la suficiente como para sanar al ratón en ese lapso.



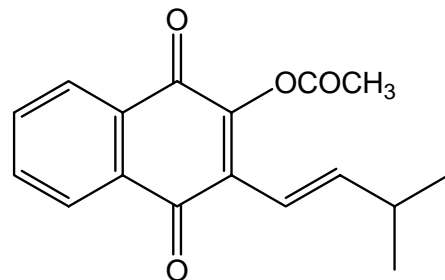
(78) Isolapachol**



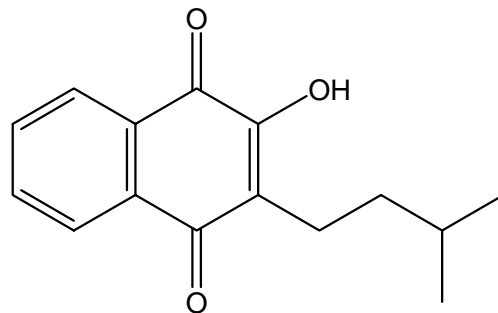
(79)**



(80)**



(81) Acetisolapachol**



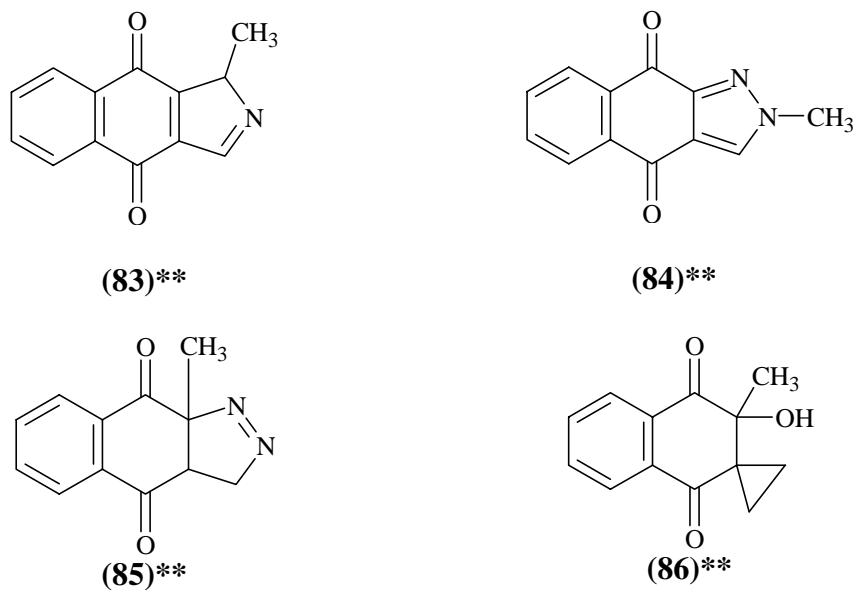
(82) Dihidrolapachol**

**Origen sintético

Figura 28

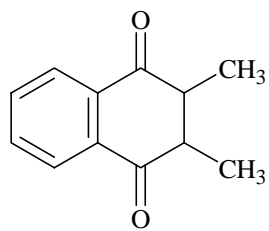
Danoun⁵⁷ expone a la menadiona, lawsona, y 1,4-naftoquinona ((**17**) (**20**) y (**22**), Figura 13) y la atovacuona ((**31**), Figura 16) a la acción del diazometano, obteniendo los compuestos (**83**) a (**86**) (Figura 29) y (**87**) a (**90**) (Figura 30), posteriormente realizan un ensayo *in vitro*, con *L. donovani* como especie susceptible con todos los compuestos.

Reportan valores de concentración inhibitoria al 50% (IC₅₀) de 0.9 μM para la 1,4-naftoquinona, 1.2 μM para la menadiona y 11.5 μM para el compuesto (**88**) o 2-metoxi-1,4-naftoquinona. La pentamidina empleada como compuesto control presento una IC₅₀ de 7.7 μM.

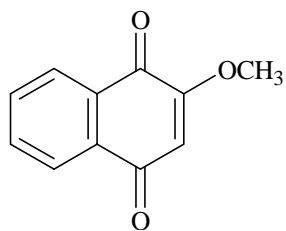


**Origen sintético

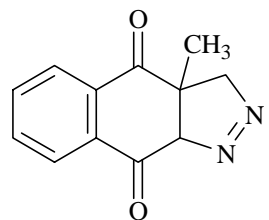
Figura 29



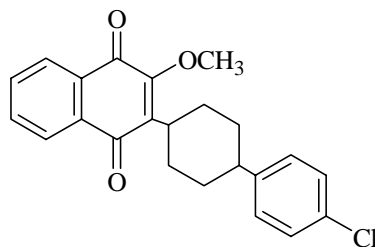
(87)**



(88)**



(89)**



(90)**

**Origen sintético

Figura 30

VI Análisis de Resultados

La información de los artículos expuesta da cuenta de la actividad biológica de diversas naftoquinonas, de origen natural y sintético frente a diversas especies del género de *Leishmania*. Los resultados son difíciles de ordenar de manera sistemática por las siguientes razones:

1. Las especies de *Leishmania* empleadas son diferentes en cada ensayo; la sensibilidad es variable entre las especies.
2. Los ensayos se realizan con parásitos de las dos etapas morfológicas, en algunas ocasiones con amastigotes y en otras con promastigotes. La química metabólica de las dos formas morfológicas es diferente y la forma morfológica más importante es la de amastigote.
3. El vehículo donde se administran o ensayan los compuestos algunas veces es acuoso y otras oleoso, conteniendo algunas veces surfactantes u otras sustancias.
4. Los medios de cultivo son diferentes en cada experimento.
5. Los tiempos de exposición a los diferentes compuestos no son iguales y los resultados no se comparan con la misma sustancia o compuesto de referencia.

Por los motivos expuestos, se analizan los resultados relevantes.

Analizando los resultados de Croft (referencia 39, página 31), se observa que en la serie homóloga de los compuestos **(16)** a **(22)** de la Figura 13, la posición de los sustituyentes en la 1,4-naftoquinona, afecta directamente la actividad leishmaniocida de los diferentes compuestos, los compuestos son clasificados por el autor como acarreadores de electrones y presentan diferentes actividades, siendo la plumbagina el compuesto más activo.

En el trabajo de Fournet (referencia 40, página 33) se reporta que la plumbagina (**(16)**, Figura 13) presenta una toxicidad elevada para el sistema empleado.

Hazra reporta que la actividad de la diospirina es mayor en *Leishmania donovani* que la de la pentamidina (referencia 41, página 35), en un ensayo realizado con promastigotes. En un ensayo posterior del mismo autor (referencia 42, página 35), el efecto de este compuesto es menor que el de el compuesto de referencia, este se realizó con promastigotes de *Leishmania major*.

En el trabajo de Wilson (referencia 43, página 37) se observa que la actividad de la menadiona es función de la concentración y que a su vez la exposición a dosis semiletales de menadiona y peróxido de hidrógeno, provocan en el parásito *Leishmania chagasi* mayor resistencia al peróxido de hidrógeno.

El caso de la atovaquona que es el compuesto **(31)** (referencias 44, 45 y 46, páginas 38 y 39), se observa que la actividad del compuesto no elimina la patología, pero al combinarlo con un antimonial pentavalente se observa un efecto sinérgico. También se reporta que la actividad de la atovaquona disminuye ocho veces cuando se encuentra suero bovino en el medio de cultivo. La actividad de la atovaquona se incrementa linealmente cuando se administra en una forma farmacéutica, en este caso nanocápsulas, y al administrarse en forma directa no se observa este efecto.

En el trabajo de Kayser (referencia 47, página 39) se observa que la actividad de diversas naftoquinonas, entre ellas la plumbagina, al ensayarlas con amastigotes de *Leishmania donovani* en un sistema *in vitro*, presentan una actividad menor que la de los compuestos de referencia que son la pentamidina y anfotericina B. También se reporta la alta toxicidad de las naftoquinonas.

Respecto del trabajo de Texeira (referencia 48, página 42), se muestra que el lapachol presenta una actividad aceptable comparada con el estibogluconato de meglumina en un sistema *in vitro*. Sin embargo, al emplear el lapachol en un sistema *in vivo*, el efecto no es apreciable.

El trabajo de Tapia (referencia 50, página 45) consiste en introducir dos heterociclos en la 1,4-naftoquinona sin afectar las posiciones 1, 4, 5 y 8 para ensayar su actividad frente a 2 especies de *Leishmania*, (compuestos **(47)** a **(49)**, Figura 22). El furano y el tiazol no generan un efecto relevante en la actividad de la 1,4-naftoquinona.

Al introducir un grupo voluminoso ópticamente activo, en la posición 2 de la 1,4-naftoquinona (compuestos **(53)** a **(56)**, Figura 17, página 46), no se observan resultados relevantes en la actividad de esos compuestos con *Leishmania*.

Cuando se introducen grupos alquilo y arilo en la posición 2 de 3-hidroxi-1,4-naftoquinonas, se observa que la buparvacuona, (compuesto **(54)** Figura 23, página 49), muestra una actividad relevante y mayor al menos 60 veces que la del estibogluconato de sodio, con amastigotes y promastigotes de *Leishmania donovani* en un modelo *in vitro*; sin embargo en un sistema *in vivo* la actividad es ocho veces menor que la del antimonial (referencia 52, página 48).

Tomando como base el resultado anterior, Mäntylä (referencia 53, página 51) introduce grupos ionizables en la molécula de la buparvacuona, (compuestos **(70)** y **(71)**, Figura 25), la solubilidad acuosa de la buparvacuona se aumenta significativamente y la actividad contra amastigotes y promastigotes de 5 especies de *Leishmania* es: buparvacuona > compuesto **(71)** > compuesto **(70)** > compuesto de referencia.

Mäntylä también sintetiza derivados oxima de la buparvacuona que la liberan junto con óxido nítrico en presencia de microsomas de hígado de rata tratadas con inductores de citocromo p450, pero no en el sistema de ensayo para los derivados oxima frente a los amastigotes de *Leishmania donovani*.

Las actividades de los compuestos (72) y (73) son equiparables a la del estibogluconato de sodio.

La actividad de las tiofenoquinonas reportadas por Valderrama (referencia 55, página 53) es al menos 40 veces menor que la del antimonial de referencia.

El acetilisolapachol (referencia 56, página 55) presenta una actividad mayor con promastigotes de *Leishmania braziliensis* que la pentamidina.

VII Conclusiones

Las naftoquinonas presentan actividad biológica relevante frente a las diferentes especies y variedades morfológicas de *Leishmania*.

La plumbagina es tóxica para diversos tipos de células humanas a concentraciones cercanas a donde es activa.

La actividad biológica de todos los compuestos es variable ante las diferentes especies de *Leishmania* y también entre las dos variedades morfológicas.

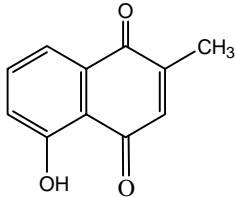
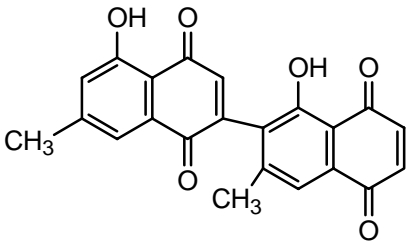
La exposición de los promastigotes a concentraciones subletales de menadiona puede generar mecanismos de resistencia de los parásitos.

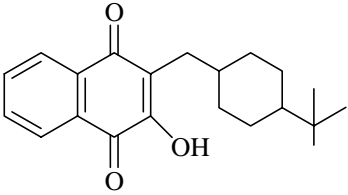
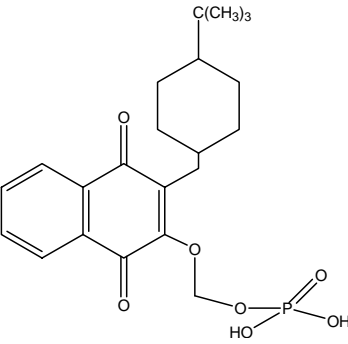
Se puede aumentar la actividad, *in vivo*, de las naftoquinonas al conjugarlas con grupos ionizables o conformarlas como profármacos.

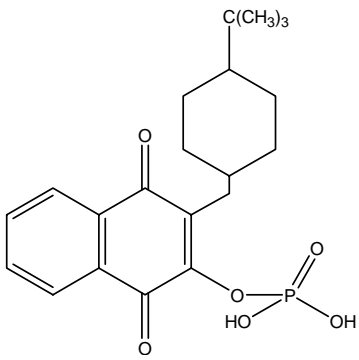
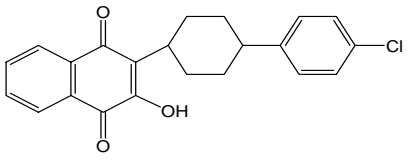
La administración de las naftoquinonas en formulaciones que favorecen el contacto con las células objetivo, disminuye la toxicidad y aumenta la actividad. La actividad no se incrementa en los modelos experimentales al hacer más hidrosolubles a las naftoquinonas.

Los modelos para evaluar compuestos frente a alguna especie de *Leishmania* se deben estandarizar, para validar la actividad de los mismos frente a compuestos control.

V Tabla de Compuestos con Actividad Relevante

Molécula	Medio	Comportamiento	Sustancia de Referencia	Especie susceptible	Referencia Bibliograf.
 <p>Plumbagina</p>	RPMI 1640	DE ₅₀ = 0.42µg/mL	Azúl de metileno DE ₅₀ = 0.16	Amastigotes <i>L. donovani</i>	39
<p>Comentarios: es la 1,4-naftoquinona activa que se ha empleado desde hace tiempo, se encuentra en los extractos de <i>Plumbago sp.</i> Origen natural</p>					
 <p>Diospirina</p>	Chaudhuri	Concentración Mínima Inhibitoria, 72 h. CMI= 1 µg/mL	Pentamidina CMI= 2 µg / mL	Promastigotes <i>L. donovani</i>	41
<p>Comentarios: se aísla del arbusto <i>Diospiros montana.</i> Origen natural.</p>					

 <p>Buparvacuona</p>	RPMI 1640	$DE_{50} = 0.45 \mu\text{M}$	Estibogluconato de sodio $DE_{50} = 29.14$ $\mu\text{g Sb}^{\text{V}}/\text{L}$	Amastigotes <i>L. donovani</i> Cepa L82	52 53
Comentarios: de esta serie es la más activa, de origen sintético.					
 <p>3-fosfonooximetil-buparvacuona, de origen sintético</p>	RPMI 1640	$DE_{50} = 1.235 \mu\text{M}$	Estibogluconato de sodio $DE_{50} = 29.14$ $\mu\text{g Sb}^{\text{V}}/\text{L}$	Amastigotes <i>L. donovani</i> Cepa L82	53

 <p>Buparvacuona-3-fosfato, de origen sintético.</p>	<p>RPMI 1640</p>	<p>DE₅₀= 4.215 μM</p>	<p>Estibogluconato de sodio DE₅₀= 29.14 μg Sb^v/L</p>	<p>Amastigotes <i>L. donovani</i> Cepa L82</p>	<p>53</p>
 <p>Atovacuna</p>	<p>Ratones Balb/c</p>				
<p>La actividad de esta 1,4-naftoquinona aumenta la eficacia de los compuestos que contienen antimonio, por si sola no tiene una actividad relevante, pero al formularla en nanopartículas se aumenta su actividad de manera apreciable. Es de origen sintético.</p>					

VIII Glosario

Adenopatía. Hipertrofia de un ganglio linfático.

Amastigote. Estadio morfológico no flagelado, intracelular de *Leishmania*, que se observa en los macrófagos del hospedero infectado.

Apoptosis. Patrón de muerte celular, caracterizado por un encogimiento de la célula, condensación de la cromatina y fragmentación de la célula. Término empleado como sinónimo de muerte celular programada.

Endémico. Enfermedad de presencia constante en una comunidad.

Hematófagos. Especies que se alimentan de líquido hemático.

IC₅₀. Concentración inhibitoria 50. Concentración de un compuesto a la que se inhibe el crecimiento de 50 partes de 100 de una población.

Leptomona. Antigua denominación de la etapa promastigote.

Lipofilicidad. Afinidad por tejido graso.

Morbilidad. Incidencia o prevalencia de todas las enfermedades en una población.

Parasitemia. Presencia de parásitos en la sangre.

Piloso. Cubierto de pelo.

Piriforme. En forma de pera.

Prevalencia. Número total de casos de una enfermedad específica que existe en una población en un momento dado.

Promastigote. Estadio morfológico flagelar, extracelular, que se observa en el vehículo infectante.

Reticuloendotelial. Sistema más funcional que anatómico del organismo, implicado frente a las defensas frente a las infecciones y distribución de los detritus celulares. Consta de macrófagos, células de Kupffer del hígado y células reticulares del pulmón, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos.

TC₅₀: Concentración tóxica 50, concentración a la que 50 partes de 100 de una población celular se encuentran dañadas.

Tiempo de vida media T_{1/2}. Tiempo en el cual 50 de 100 partes del fármaco se observan en sangre.

Tripanosomátido. Perteneciente a la familia *Trypanosomatidae*.

Visceral. Relativo a los órganos internos del cuerpo, especialmente aquellos del interior de la cavidad abdominal.

Zoonosis. Enfermedad de los animales transmisible a los seres humanos.

IX Bibliografía

1. <http://www.who.int/health-topics/leishmaniasis.htm>.
2. Ibanez-Bernal S., Rodríguez-Dominguez G. 2004. First record of *Lutzomyia evansi* (Nunez-Tovar, 1924) in México. *Mem Inst Osw Cruz*. **99**(2): 177-9.
3. Trypanosomiasis and Leishmaniasis, Biology and Control, Hide g., Mottram S.C., CAB International, University of Glasgow, United Kingdom, 1997, Fifty Years of antimicrobials: past perspectives and future trends, Editado por Hunter P. A., Darby G. K., and Russel N. J., Cambridge University Press, United Kingdom, 1995.
4. Manual de Infectología Clínica, Kumate J., Gutiérrez G., 15ª ed. Méndez Editores. Las Leishmaniasis con especial referencia a México, Castrejon O., Publicación Técnica del INDRE # 7, SSA, México D.F., 1991.
5. Murray W. H., 1981. Susceptibility of *Leishmania* to oxygen intermediates and killing by normal macrophages. *Journal of Experimental Medicine*. **153**: 1302-1315.
6. Descoteaux A., Turco S. J., 1992, Inhibition of macrophage protein kinase c-mediated protein phosphorylation by *L. donovani* lipophosphoglycan. *Journal of Immunology*. **149**: 3008-3015.
7. Wright S. D., Silverstein S. C., 1983, Receptors for C3b and C3bi promote phagocytosis but not the release of toxic oxygen from human phagocytes. *Journal of Experimental Medicine*. **158**: 2016-2023.
8. WHO, 2002, World Health Report. Annex table 2, Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2001. page 186 of the statistical annex.

9. Secretaría de Salud, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Epidemiología – sistema único de Información-. 2004. **21**(2,10), Casos por entidad federativa de enfermedades transmisibles por vector.
10. Iwu M., Jackson J., Schuster B., 1994, Medicinal plants in the fight against leishmaniosis. *Parasitology Today*, **10** (2): 65-68.
11. Olliaro P. L., Bryceson A.D.M., 1993, Practical progress and new drugs for changing patterns of Leishmaniosis. *Parasitology Today*. **9**: 323-328.
12. Davidson R.N., Di Martino L., Gradoni L., Giacchino R., Russo R., Gaeta G.B., Rempinel D.R., Scott R., Raimondi F., Cascio A., Prestileo T., Calderia L., Wilkinson R.J., Bryceson A.D.M., 1994. Liposomal amphotericin B (Ambisome) in Mediterranean visceral leishmaniosis; a multicentre trial. *Quarterly Journal of Medicine*. **87**: 75-81.
13. Berman J., 2003, *Current Opinión in Infectious Diseases*, **16**(5): 397-401.
14. Gorkhale P.C., 1994, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **88**(2): 228.
15. Gagneux J.P., Silahian A., Yves J-F., Derouin F., 1997, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **40** : 287-289.
16. Mukhopadhyay R., Madhubala R., 1995, Effects of bis(benzyl)polyamine analogs on *Leishmania donovani* promastigotes. *Experimental Parasitology*, **81**: 39-46.
17. Sands M., Kron M.A., Brown R.B., 1985, Pentamidine, a review, *Review on Infection Diseases*, **7**(5): 625-634.
18. Santos I., Del Arco C., García Polo, 1990, *Anales de Medicina Interna*, **7**(12): 637-638.

19. Murphey S.A., Josephs A.S., 1981, Acute pancreatitis associated with pentamidine therapy, *Archives of Internal Medicine*, **141**(1): 56-58.
20. Balsler V., Nielsen T.L., 1992, Cardiac arrest during treatment of *P. carinii* pneumonia with i.v. pentamidine isethionate, *Scandinavian Journal of Infectious Disease*, **24**(1):111-112.
21. Mesa-Valle C.M., Castilla-Calvente J., Sánchez-Moreno M., 1996 Activity and mode of action of acridine compounds against *Leishmania donovani*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **40**(3): 684-690.
22. Peters W., Trotter E.R., Robinson B.L., 1980, Experimental Chemotherapy of Leishmaniasis, *VII Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **74**:321-335.
23. Morrilla M.J., Montanari J.A., Prieto M.J., López M.D., Petray P.B., Romero E.L., 2004, Intravenous liposomal benznidazole as trypanocidal agent. Increasing drug delivery to liver is not enough, *International Journal of Pharmaceutics*, **278**(2): 311-318.
24. Guerra M.F., Marsden P.D., Cuba C.C., Barreto A.C., 1981, Further trials of nifurtimox in mucocutaneous Leishmaniasis, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **75**(3): 335-337.
25. Berman J.D., Lee L.S., 1983, Activity of oral drugs against *L. tropica* in human macrophages in vitro, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **32**(5): 947-951.
26. Keithly J.S., Langreth S.G., 1983, Inefficacy of metronidazole in experimental infections of *Leishmania donovani*, *L. mexicana* and *Trypanosoma brucei brucei*, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **32**(3): 485-496.

27. Siwaraporn, W., Serstrivanich, R., 1998, Selective inhibition of *Leishmania* dihidrofolato reductase and *Leishmania* growth by 5-benzyl-2,4-diaminopiridines. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **31**, 79-86.
28. Ali Z., Malihalsadat A., 2003, Successful treatment of not threatening cases of LC using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol, *European Journal of Dermatology*, **1** (13): 40 – 43.
29. Esfandiarpour I., Alavi A., 2002, Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate in the treatment of CL. *International Journal of Dermatology*, **41** (8): 521 – 24.
30. Momeni A., Aminjaheri M., Omidghaemi M. R., 2003, Treatment of CL with ketaconazole cream, *Journal of Dermatology Treatment*, **14**(1): 26 – 29.
31. Salmanpiour R., Handjani F., Nouhpisheh M. K., 2001, Comparative study of the efficacy of oral ketaconazole with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of CL, *Journal of Dermatology Treatment*, **12** (3): 159 – 162.
32. Paris C., Loiseau P. M., 2004, Miltefosine induces apoptosis – like death in *L.donovani* promastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **8** (3): 852 – 859.
33. Prasad R., Kumar R., Jaiswal B., 2004, Miltefosine: and oral drug for visceral leishmaniasis. *Indian Journal of Pediatrics*. **71** (2): 1143 – 1144.
34. Soto J., Arana B., Toledo J., 2004, Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*. **38** (9): 1266 – 1272.
35. Molina P. M., Fernandez V. S., 1996, Redox cycling of *o*-Naphtoquinones in trypanosomatids. *Biochemical Pharmacology*, **52**: 1875-1882.

36. Fry M., Hudson A. T., 1984, Potent and selective hydroxynaphthoquinone inhibitors of mitochondrial electron transport in *Eimeria tenella*. *Biochemical Pharmacology*, **33**: 2115-2122.
37. Fry M., Pudney M., 1992, Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2-[*trans*-4-(4'-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone (566C80). *Biochemical Pharmacology*, **43** (7): 1545-155.
38. Zani C.L., Fairlamb A.H., 2003, 8-methoxy-naphtho [2,3-b]tiophen-4,9-quinone, a non competitive inhibitor of trypanothione reductase, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, **98**(4): 565-568.
39. Croft S.L., Evans A.T., Neal R.A., 1985, The activity of plumbagin and other electron carriers against *Leishmania donovani* and *Leishmania mexicana amazonensis*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. **79**(6): 651-653.
40. Fournet A., Angelo A., Muñoz V., Roblot F., Hocquemiller R., Cavé A., 1992, Biological and chemical studies of *Pera benensis*, a Bolivian plant used in folk medicine as a treatment of cutaneous leishmaniasis. *Journal of Ethnopharmacology*, **37**: 159-164.
41. Hazra B., Saha A.K., Roy R., Roy D.K., Sur P., Banerjee A., 1987, Antiprotozoal activity of diospyrin towards *Leishmania donovani* promastigotes *in vitro*, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **81**: 738-741.
42. Hazra B., Golenser J., Nechemiya O., Bhattacharyya S., Azzam T., Domb A., Frankenburg S., 2002, Inhibitory activity of diospyrin derivatives against *Leishmania major* parasites *in vitro*, *Indian Journal of Pharmacology*. **34** (6): 422-427.
43. Wilson M.E., Andersen K.A., Britigan B.E., 1994, Response of *Leishmania chagasi* promastigotes to oxidant stress, *Infection and Immunity*, **62** (11): 5133-5141.

44. Murray H.W., Hariprashad J., 1996, Activity of oral atovaquone alone and in combination with antimony in experimental visceral leishmaniasis, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **40** (3): 586-587.
45. Jernigan J.A., Pearson R.D., Petri W.A., Rogers M.D., 1996, In vitro activity of oral atovaquone against *Leishmania chagasi* promastigotes, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **40** (4): 1064.
46. Cauchetier E., Paul M., Rivollet D., Fessi H., Astier A., Deniau M., 2003, Therapeutic evaluation of free and nanocapsule-encapsulated atovaquone in the treatment of murine visceral leishmaniasis, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **97** (3): 259-268.
47. Kayser O., Kiderlen A. F., Laatsch H., Croft S. L., 2000, In vitro leishmanicidal activity of monomeric and dimeric naphthoquinones, *Acta Tropica*, **77**: 307-314.
48. Teixeira M. J., De Almeida Y. M., Viana J. R., Filha J. G. H., Rodrigues T. P., Prata J. R., Coêlo I. C., Rao V. S., Pompeu M. M. L., 2001, In vitro and in vivo Leishmanicidal activity of 2-hydroxy-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naphthoquinone (lapachol), *Phytotherapy Research*, **15**: 44-48.
49. Hazra B., Sarkar R., Bhattacharyya S., Ghosh P. K., Chel G., Dinda B., 2002, Synthesis of plumbagin derivatives and their inhibitory activities against Ehrlich ascites carcinoma *in vivo* and *Leishmania donovani* promastigotes *in vitro*, *Phytotherapy Research*, **16**: 133-137.
50. Tapia R. A., Alegria L., Pessoa C. D., Salas C., Cortes M J., Valderrama J. A., Sarciron M. E., Pautet F., Walchshofer N., Fillion H., 2003, Synthesis and antiprotozoal activity of naphthofuranquinones and naphthothiophenequinones containing a fused thiazole ring, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **11**: 2175-2182.

51. Valderrama J. A., Benites J., Cortés M., Pessoa-Mahana H., Prina E., Fournet, 2003, Studies on Quinones. Part 38: Síntesis and leishmanicidal activity of sesquiterpene 1,4-quinones, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **11**: 4713-4718.
52. Croft S. L., Hogg J., Gutteridge W. E., Hudson A. T., Randall A. W., 1992, The activity of hidroxynaphthoquinones against *Leishmania donovani*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **30**: 827-832.
53. Mäntylä A., Garnier T., Rautio J., Nevalainen T., Vepsäläinen J., Koskinen A., Croft S. L., Järvinen T., 2004, Synthesis, in vitro evaluation, and anti*Leishmanial* activity of water-soluble produgs of buparvaquone, *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**: 188-195.
54. Mäntylä A., Rautio J., Nevalainen T., Vepsäläinen J., Juvonen R., Kendrick H., Garnier T., Croft S. L., Järvinen T., 2004, Synthesis and anti*Leishmanial* activity of novel buparvaquone oxime derivatives, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **12**: 3497-3502.
55. Valderrama J., Astudillo C., Tapia R., Prina E., Estrabaud E., Mahieux R., Fournet A., 2002, Studies on Quinones. Part 37. Síntesis and biological activity of o-aminoester functionalised benzo- and naphtho[2,3-b]-thiophenequinones, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, **50**(9): 1215-1218.
56. Lima N., Correia C., Leon L., Machado G., Madeira M., Santana E., Goulart M., 2004, Anti*Leishmanial* activity of lapachol analogues, *Memorias Instituto Oswaldo Cruz*, **99**(7): 757-761.
57. Danoun S., Baziard-Mouysset G., Stigliani J-L., Ané-Margail M., Payard M., Léger J-M., Canron X., Vial H., Loiseau P. M., Bories C., 1999, Synthesis and protozoocidal activity of new 1,4-naphthoquinones, *Heterocyclic Communications*, **5** (4):343-348.

Índice alfabético

2-adjunción, 24
2-categoría, 7
2-functor, 11

categoría, 1
 opuesta, 2
 pequeña, 1
categoría de S-álgebras, 39
comónada, 53

equivalencia natural, 5

Functor, 2
functor
 de mónadas, 31, 64

ley distributiva , 73

mónada, 31
modificación, 18

opfuntor de comónadas, 58
opfuntor de mónadas, 53

producto fibrado, 6

transformación 2-natural, 16
transformación de funtores de mónadas , 32
transformación de opfuntores de comónadas, 58
transformación de opfuntores de mónadas, 54
transformación natural, 4

Bibliografía

- [1] R. Street, The formal Theory of monads, *J. Pure and Applied Algebra*, 2 (1972), 149-168.
- [2] M. Saunders, *Categories for the Working Mathematician*, Springer-Verlag, New York, 1971.
- [3] G.M Kelly and R.H. Street, Review of the elements of 2-categories, *Lecture Notes in Math.* 420 (1974), 75-100.
- [4] Barr, Michael Toposes, triples and theories/ Michael Barr, Charles Wells New York: Springer, c 1985.
- [5] S. Eilenberg and J.C. Moore, Adjoint functors and triples, *Illinois J. Math.* 9 (1965) 381-398.
- [6] Beck, J. Distributive laws, *Lecture Notes in Mathematics* 80, Springer-Verlag, 1969, 119-140.