

Artículos Originales //

Disposición farmacocinética de las especies de antimonio en perros después de una dosis de antimonio de meglumina (Glucantime®)

Laura Vásquez de Ricciardi^{1,2,*}, Nelson Vicuña-Fernández¹, Yaneina Petit de Peña³, Sabrina López³, José V. Scorza², José V. Scorza-Dager², Elsy Villegas^{1,2} & Belén Pérez⁴

Se estudiaron los parámetros farmacocinéticos de las especies de antimonio (pentavalente y trivalente) presentes en el antimonio de meglumina (Glucantime®), en cuatro perros sanos, después de la administración subcutánea de una dosis única de 90 mg/kg⁻¹. Las muestras sanguíneas fueron analizadas por espectroscopia de absorción atómica. Después de la administración de Glucantime®, el antimonio pentavalente mostró un decaimiento en dos fases, la vida media de eliminación fue de 13,18 h, el volumen aparente de distribución de 30,65 Lkg⁻¹, el área bajo la curva (0-24h) 48,25 µg.h mL⁻¹ y el área bajo la curva (0-∞) µg.h mL⁻¹. Mientras que el antimonio trivalente mostró una fase bien distinguida, con una vida media de eliminación de 16,10 h, un volumen aparente de distribución de 126,5 Lkg⁻¹, valores de el área bajo la curva (0-24h) 10,35 µg.h mL⁻¹ y el área bajo la curva (0-∞) 17,35 µg.h mL⁻¹. El porcentaje de conversión sistémica de antimonio pentavalente hacia antimonio trivalente a las 24 horas fue de 23,62%. A pesar del reducido tamaño de la muestra, los resultados obtenidos presentan desigualdad en la farmacocinética de las especies de antimonio en perros, estas podrían explicar, al menos parcialmente, las diferencias en la eficacia terapéutica atribuidas a las especies por separado.

Palabras clave: Glucantime®, farmacocinética, disposición, SbV, SbIII, perros.

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis en el Nuevo Mundo son causadas por protozoarios parásitos del género *Leishmania*, pertenecientes a los subgéneros *Leishmania* y *Viannia*. La afección canina se comporta como una severa enfermedad zoonótica, con pronóstico reservado, porque es muy resistente a la terapia y la mayoría de los perros infectados sufren recaídas durante los dos años

siguientes después de la infección inicial (Valladares *et al.*, 1996; 2001). Los antimoniales pentavalentes permanecen en el ámbito terapéutico como droga de elección, a pesar de los reportes de toxicidad y falla terapéutica, sin olvidar la amplísima variabilidad individual a la respuesta, condicionada por diferencias inmunológicas, fisiológicas, nutricionales, genéticas y de orden farmacocinético/farmacodinámico (distribución y acumulación de la droga en el hospedero / exposición de los parásitos a dosis sub-inhedoras).

Los datos acerca del tratamiento de esta enfermedad en perros son limitados, el tratamiento usual consiste en 2 o 3 regímenes de tratamiento de 10 a 15 días, separados por un intervalo de descanso de 10 días.

Los estudios farmacocinéticos desarrollados en perros con el antimonio de meglumina Glucantime®

¹ Laboratorio de Farmacología, Escuela de Medicina Extensión Valera, Venezuela.

² Instituto de Investigaciones Parasitológicas "José Witremundo Torrealba" NURR Trujillo, Venezuela.

³ Laboratorio de Espectroscopia Molecular. Facultad de Ciencias Mérida. Universidad de Los Andes, Venezuela.

⁴ Servicio de Análisis de Fármacos. Universidad Autónoma de Barcelona. Bellaterra, España.

*Autor de correspondencia: lauravas@ula.ve

(una mezcla compleja que se encuentra en equilibrio en solución acuosa) (Tassi *et al.*, 1994; Belloli *et al.*, 1994; Goodwin 1995; Valladares *et al.*, 1998, 2001; Roberts *et al.*, 1998; Belloli *et al.*, 1999) han reportado exclusivamente la disposición del antimonio pentavalente, a pesar de que el antimonio trivalente se considera más activo y tóxico que la forma pentavalente (Frézard *et al.*, 2001). Los antimoniales pentavalentes relativamente atóxicos actúan como pro fármacos que son reducidos a la especie trivalente más tóxica y eficaz pues destruye los amastigotes dentro de los fagolisosomas macrofágicos. Tal reducción surge preferentemente en la etapa de amastigote intracelular, en fecha reciente se identificó una enzima, la reductasa de AsV con capacidad de reducir SbV a la forma SbIII. La hiperexpresión de dicha enzima en los promastigotes incrementó su sensibilidad a los fármacos (Zhou *et al.*, 2004).

Después de la administración intramuscular en humanos, se han encontrado que los datos son descritos adecuadamente con una curva de tres fases exponenciales, una fase de absorción rápida con una vida media $t_{1/2a} = 0,85$ horas, y dos fases durante las cuales la concentración de antimonio disminuye con $t_{1/2b} = 2$ horas y $t_{1/2c} = 76$ horas (Chulay *et al.*, 1988). La excreción es principalmente urinaria y más del 80% de la droga es excretada en las primeras 6 horas (Rees *et al.*, 1980). Chakravarti & Sen Gupta (1950) encontraron que aproximadamente $\frac{3}{4}$ del antimonio era excretado en 12 horas y que en 24 horas más del 80% había sido eliminado. Pequeñas cantidades de antimonio fueron excretadas hasta 48 horas después de su administración.

En perros, el porcentaje de antimonio excretado durante las primeras 6 horas, alcanzó el 93% de la dosis después de la administración intravenosa y el 90% después de la administración intramuscular (Tassi *et al.*, 1994). Los mismos autores encontraron las siguientes vidas medias $t_{1/2iv} = 20,5$ min, $t_{1/2im} = 42,1$ min y $t_{1/2sc} = 126,6$ min. Después de la administración intramuscular la máxima concentración se alcanzó después de 90 a 129 minutos, y después de la administración subcutánea esta se alcanzó entre los 210 y 240 minutos.

Con el presente trabajo investigamos el perfil farmacocinético del antimonio pentavalente SbV y del antimonio trivalente SbIII, después de una dosis única de $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ administrados por vía subcutánea a perros sanos. Adicionalmente, determinamos la cantidad de antimonio pentavalente que puede ser sometido a reducción hacia la forma trivalente después de 24 horas de administración.

La definición del perfil farmacocinético de las especies de antimonio en perros podría sugerir un mejor protocolo terapéutico para la dosis, el intervalo de administración y la duración de la terapia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fármacos

Glucantime® Specia Rhone-Poulenc Rorer Francia (ampollas 5mL con 1,5 g de N-metilglucamina 427,5 mg SbV)

Animales

Se emplearon 4 perros (*Canis familiares*) sanos (hembras) de dos años aproximadamente y peso 15 kg. Previo al tratamiento, los animales fueron sometidos a evaluación veterinaria y soporte nutricional durante cuatro semanas. Tres días previos al inicio de las pruebas se les practicó pruebas hematológicas y química sanguínea con el fin de determinar los valores hematimétricos habituales, funcionalismo hepático, renal, glicemia y análisis coproparasitológico. El Comité de Bioética del Centro de Investigaciones Parasitológicas de la Universidad de Los Andes aprobó los procedimientos aplicados en este estudio.

Diseño Experimental

Los animales fueron inyectados con una dosis única subcutánea en la región prescapular de $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, equivalente a $25,65 \text{ mg}$ antimonio kg^{-1} . Se colectaron muestras de sangre completa (2mL) de la vena braquial a las 0,25 - 0,75 - 1 - 2 - 4 - 8 - 12 - 24 horas después de la administración de la droga. Las muestras se almacenaron a 4°C hasta su análisis.

Métodos Analíticos

La concentración de SbV y SbIII se determinó en muestras de sangre completa liofilizada mediante espectroscopia de absorción atómica, empleándose un sistema combinado de inyección en flujo con generación de hidruros y espectroscopia. Los límites de detección (tomando tres veces la desviación estándar relativa al blanco) fueron de 1,02 y $0,58 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ para antimonio trivalente y antimonio pentavalente (Petit de Peña *et al.*, 2001).

Análisis farmacocinético

Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos: la constante de absorción (K_a), el área bajo la curva versus tiempo (AUC_{0-24}), la cual fue calculada usando la regla trapezoidal en el intervalo

de 0-24 h, el área bajo la curva de concentración versus tiempo desde 0 a infinito ($AUC_{0-\infty}$), la vida media ($t_{1/2}$) determinada como $\ln 2/\beta$, donde β es calculada a partir de la pendiente de la línea de regresión lineal, la constante de eliminación (K_{el}), el volumen aparente de distribución ($Vd_{\text{área}}$) calculado mediante la fórmula $Dosis/AUC \times \beta$. La concentración máxima observada (C_{max}) y el tiempo en que se alcanzó la máxima concentración plasmática (T_{max}) fue calculado directamente a partir de las curvas individuales.

Análisis Estadístico

Se determinaron las curvas de concentración plasmática versus tiempo para cada animal, y los valores alcanzados se analizaron usando un modelo no compartimental basado en la teoría de momento estadístico (Wagner, 1993) y el Programa computarizado PK Solutions versión 2.0 software (Farrier, 1977). Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos de las especies de antimonio se analizaron estadísticamente usando la prueba de Wilcoxon, una prueba no paramétrica. Se consideró significativo a todo valor de $P \leq 0.05$.

RESULTADOS

La Tabla I muestra las concentraciones plasmáticas promedio de SbV y SbIII y su respectiva desviación estándar, observadas después de la admi-

nistración de Glucantime® entre 0,25 y 24 horas en perros, la concentración promedio del antimonio pentavalente fue de 6,94 $\mu\text{g/mL}$, similar a la concentración pico (7,25 $\mu\text{g/mL}$), detectada 2 horas después de la inyección a (rango 1 a 4 horas), las concentraciones máximas alcanzadas en los cuatro animales estuvieron entre 2,14 y 12,71 $\mu\text{g/mL}$. Para el antimonio trivalente la concentración máxima fue de 0,62 $\mu\text{g/mL}$, alcanzada en 4,0 horas, rango entre 0,25 a 12 horas, las concentraciones pico para los cuatro animales estuvieron entre de 0,54 y 1,03 $\mu\text{g/mL}$.

La Tabla II presenta la conversión sistémica de antimonio pentavalente hacia antimonio trivalente a las 24 horas la cual resultó en 23,62%. La proporción promedio de antimonio trivalente/pentavalente para los cuatro animales a las 24 horas fue de 0,32.

Las curvas de concentración plasmática de antimonio pentavalente y trivalente versus tiempo se muestran en la Fig. 1. Después de la administración de Glucantime®, el antimonio pentavalente decae en dos fases. En las primeras cuatro horas la concentración plasmática desciende desde 6,94 $\pm 4,46 \text{ mg/mL}^{-1}$ a 4,18 $\pm 2,77 \text{ mg/mL}^{-1}$, indicando una distribución rápida. En la segunda fase la concentración cae mas lentamente y el metal fue aun detectable 24 horas post administración (0,80 $\mu\text{g/mL}^{-1} \pm 0,09$). La vida media ($t_{1/2}$) fue 13,18 h. y mostró un aparente volumen de

Tabla I. Concentraciones ($\mu\text{g/mL}$) promedio (DE)* de antimonio trivalente (SbIII) y pentavalente (SbV) en sangre de cuatro perros sanos.

Perro	Sb	Tiempo								
		($\mu\text{g/mL}$)	0,25	0,75	1,0	2,0	4,0	8,0	12,0	24,0
1	III		0,76	0,41	0,43	0,21	0,24	0,40	0,35	0,15
2	III		0,24	0,28	0,34	0,53	0,33	0,48	0,54	0,17
3	III		0,27	0,50	0,45	0,45	1,02	0,29	0,33	0,40
4	III		0,19	0,47	0,46	0,66	0,92	1,03	0,48	0,34
Promedio			0,36	0,41	0,42	0,46	0,62	0,55	0,42	0,26
DE			0,22	0,08	0,04	0,16	0,34	0,28	0,08	0,10
1	V		1,77	2,39	3,78	2,97	2,29	2,14	1,02	0,74
2	V		1,58	1,33	1,42	1,82	2,14	1,18	0,76	0,71
3	V		4,13	6,26	10,42	-	3,40	1,47	1,52	0,84
4	V		2,33	6,94	12,16	12,71	8,92	2,27	1,94	0,94
Promedio			2,45	4,23	6,94	5,87	4,18	1,76	1,31	0,80
DE			1,00	2,41	4,46	5,96	2,77	0,45	0,45	0,09

DE: Desviación Estándar

Tabla II. Conversión de antimonio pentavalente hacia trivalente en sangre de cuatro perros sanos que recibieron una dosis única subcutánea de Glucantime®.

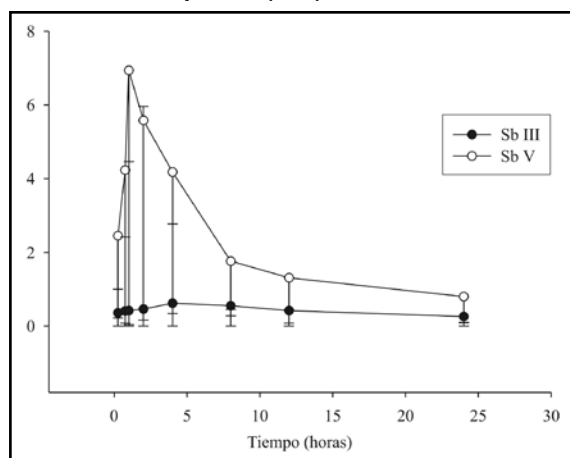
Glucantime®						
Perro	Tiempo (Hs)	Sb total	SbV	SbIII	SbIII / SbV	%
1	24	0,89	0,74	0,15	0,20	16,85
2	24	0,88	0,71	0,17	0,23	19,3
3	24	1,24	0,80	0,40	0,50	32,0
4	24	1,29	0,94	0,34	0,36	26,35
\bar{x}					0,32	23,62%

distribución (Vd) de 30,65 Lkg⁻¹. La diferencia entre AUC_{0-24h} (48,25 µg. h mL⁻¹) y AUC_{0-∞} (63,55 µg.h mL⁻¹) fue de 75,92 %, resultado un 24,08% de droga que aun no ha sido eliminada (Tabla III).

El antimonio trivalente mostró una C_{max} de 0,8 mg mL⁻¹ y un T_{max} 6,0 hs, permitiendo distinguir claramente una fase, donde la concentración plasmática cae muy lentamente. Para el antimonio trivalente se encontró una vida media (t_{1/2β}) de 16,10 horas y un volumen of distribución (Vd) de 126,5 Lkg⁻¹. Una diferencia entre AUC_{0-24h} (10,35 µg.h mL⁻¹) y AUC_{0-∞} (17,35 µg.h mL⁻¹) resultando en un 40,35% de droga que debe ser eliminado (Tabla IV).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos comparados, usando el test no paramétrico de Wilcoxon's (P= 0,068).

Fig. 1. Perfil farmacocinético del Sb III y Sb V después de administrar 90 mg/kg Glucantime vía subcutánea en perros (n=4).



DISCUSIÓN

La farmacocinética de los compuestos antiomoniales empleados usualmente en medicina humana y veterinaria es compleja e impredecible, modificando la respuesta individual, el análisis de los datos experimentales podría ayudar a clarificar el comportamiento de las especies de antimonio cuando se administra en perros.

La reducción sistémica hacia la forma trivalente, considerada mas activa, en este ensayo fue de 23,62% a las 24 horas, similar a la reportada por otros autores con Glucantime® y otros preparados pentavalentes en humanos (Chulay, 1988; Vásquez *et al.*, 2006). La concentración de SbIII depende de un proceso de reducción de SbV hacia SbIII. Como se reporta para el estibogluconato de sodio (Tracy & Webster, 2001), un 20% aproximadamente del antimonio plasmático después de administrar Glucantime® permanece en forma trivalente. Resultando un balance positivo de SbIII a partir de la conversión a nivel hepático, sistémico, o intramacrofágico de SbV a SbIII (Tracy & Webster, 2001; Chulay *et al.*, 1988; Zhou *et al.*, 2004). La forma trivalente mostró mayor Vd que la forma pentavalente, debido probablemente a su mayor capacidad de reacción electroquímica. El SbIII ha mostrado marcada afinidad por los eritrocitos donde podría depositarse por 24 a 48 horas, y por los macrófagos donde ha mostrado acumularse por al menos tres días, disminuyendo así el antimonio libre disponible para la excreción (Valladares *et al.*, 1996; Robert *et al.*, 1995). Las características cinéticas previamente citadas las comparte con el Arsénico, cuya forma trivalente ha mostrado capacidad para interactuar con los grupos tiol de las proteínas, este mecanismo contribuiría entonces a incrementar su retención tisular (McKinney, 1992; Frézard *et al.*, 2001; Vasquez *et al.*, 2006). De hecho, este se ha señalado como uno de los mecanismos que contribuye al efecto leishmanicida del antimonio

Tabla III. Parámetros farmacocinéticos de antimonio pentavalente después de la administración subcutánea de una dosis única de Glucantime® 90mg/kg a cuatro perros sanos.

Parámetros	Animal					\bar{x} (DE)
	1	2	3	4		
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3,8	2,1	10,4	12,7	7,25 (5,10)	
T_{max} (hr)	1,0	4,0	1,0	2,0	2 (1,41)	
Ka (h^{-1})	1,49	1,69	2,57	1,59	1,65 (0,15)	
AUC_{0-24h} (mg.h mL^{-1})	36,4	26,2	55,8	86,7	48,25 (26,61)	
$AUC_{0-\infty}$ (mg.h mL^{-1})	49,3	40,8	77,7	103,4	63,55 (27,78)	
$t_{1/2\beta}$ (hr)	12,11	14,29	18,08	12,30	13,18 (1,13)	
K_{el} (h^{-1})	0,057	0,048	0,038	0,056	0,052 (0,004)	
Vd_{area} (Lkg^{-1})	31,8	45,4	30,2	15,4	30,65 (12,27)	

Tabla IV. Parámetros farmacocinéticos de antimonio trivalente después de la administración subcutánea de una dosis única de Glucantime® 90mg/kg a cuatro perros sanos.

Parámetros	Animal					\bar{x} (DE)
	1	2	3	4		
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0,8	0,5	1,0	1,0	0,8 (0,23)	
T_{max} (hr)	0,3	12,0	4,0	8,0	6,0 (5,04)	
Ka (h^{-1})	0,44	6,42	1,44	0,81	2,27 (2,79)	
AUC_{0-24h} (mg.h mL^{-1})	7,0	9,5	10,5	14,5	10,35 (3,07)	
$AUC_{0-\infty}$ (mg.h mL^{-1})	9,2	13,5	24,9	21,8	17,35 (7,25)	
$t_{1/2\beta}$ (hr)	9,8	16,4	25,0	13,21	16,10 (6,51)	
K_{el} (h^{-1})	0,071	0,042	0,028	0,052	0,048 (0,018)	
Vd_{area} (Lkg^{-1})	139,0	158,1	130,2	78,8	126,5 (33,88)	

(Roberts *et al.*, 1995). El Vd encontrado para el SbV y SbIII fue de 30,7 and of 126,5 l/kg respectivamente, con un valor de $AUC_{(0-24h)}$ de 51,2 $\mu\text{g.h mL}^{-1}$ en SbV y de 10,35 $\mu\text{g.h/mL}$ en SbIII.

Los datos reportados por otros autores que han estudiado la farmacocinética en perros se alcanzaron a partir de muestras de antimonio total, es decir sin separación de especies, en este ensayo, el SbV mostro una rápida distribución y mas lenta eliminación, mientras que las concentraciones de el SbIII ascendieron y descendieron muy lentamente, lo anterior puede demostrarse con las diferencias entre $AUC_{(0-24h)}$ (10,35 $\mu\text{g.h mL}^{-1}$) y $AUC_{(0-\infty)}$ (17,35 $\mu\text{g.h mL}^{-1}$) resultando en un 43,35% de la forma trivalente pendiente por eliminarse y potencialmente terapéutica.

El presente estudio esta limitado por el reducido tamaño de la muestra, particularmente en estudios de farmacocinética donde se esperan razonables variaciones individuales, atribuibles por demás a las diferencias genéticas entre especies. Sin embargo,

los resultados alcanzados muestran desigualdad en la farmacocinética de las especies de antimonio en perros, estas podrían explicar, al menos parcialmente, las diferencias en la eficacia terapéutica atribuidas a las especies por separado.

Pharmacokinetic disposition of antimony species in dogs after a dose of meglumine antimonate (Glucantime®)

SUMMARY

The pharmacokinetic parameters species of antimony present in Glucantime® was studied, in four healthy dogs, following subcutaneous administration of single dose 90 mg/kg⁻¹. Blood samples were analyzed by atomic absorption spectroscopy. After administration, the pentavalent antimony showed decay in two phases, half-life was 13.18 h, volume of distribution Vd of 30,65 Lkg⁻¹, area under curve_(0-24h) 48.25 $\mu\text{g.h mL}^{-1}$ y area under curve_(0-\infty) 63.55 $\mu\text{g.h}$

mL⁻¹. The trivalent antimony showed one phase well distinguished, the half- life was 16.10 h, volume of distribution of 126.5 Lkg⁻¹, area under curve_(0-24h) 10.35 µg.h mL⁻¹ and area under curve_(0-∞) 17.35 µg.h mL⁻¹. The systemic conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony at 24 hours was 23.62%. The present study was limited by its small sample size, whatever the results obtained revealed a difference in the pharmacokinetics of pentavalent and trivalent antimony in dogs, this might explain, in part, the therapeutic efficacy differences found with separated species.

Key words: Glucantime®, pharmacokinetic, disposition, SbIII, SbV, dog.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo de Desarrolla Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes, por el soporte financiero a través del proyecto: NURR-C-271-00-B-7.

REFERENCIAS

Belloli C., Ceci L., Carlis S., Tassi P., Montesissa C., De Natale G., Marcotrigiano P. & Ormas P. (1994). Disposition of antimony and aminosidine in dog after administration separately and together: implications for the therapy of leishmaniasis. *Res. Vet. Sci.* **58**: 123- 127.

Belloli C., Crescenzo G., Carli S., Zaghini A., Mengozzi G., Bertini S. & Ormas P. (1999). Disposition of antimony and aminosidine combination after multiple subcutaneous injection in dogs. *Veter. Journal.* **157**: 315-321.

Chakravarti R. N. & Sen Gupta P. C. (1950). Excretion of antimony after administration of methylglucamine antimoniate. Preliminary observations. *Medical Gazette.* **85**: 388-391

Chulay L., Fleckenstein L., & Smith D. (1988). Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate and meglumine antimoniate. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **82**: 69-72.

Farrier D. S. (1997) PK Solutions 2.0 Software. Noncompartmental pharmacokinetics data analysis. Summit Research Services. Ashland, USA.

Frézard F., Demicheli C., Ferreira C. & Costa M. (2001). Glutathione - induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**: 913-916

Goodwin G. (1995). Pentostam® (sodium stibogluconate); a 50 year personal reminiscence. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **89**: 339-341.

McKinney J. D. (1992). Metabolism and disposition of inorganic arsenic in laboratory animals and humans. *Environ. Geochem. Health.* **14**: 43-48.

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

Petit de Peña Y., Galignani M., Burguera M., Burguera J., Añez N. & Lugo Y. (1990). Selective determination of antimony (III) and antimony (V) in blood, serum and urine by hydride generation an atomic absorption spectrometry. *J. Brz. Chem. Soc.* **1**: 72-75.

Rees P. H. (1980). Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet.* **2**: 226-229

Roberts W. L., Berman J. D. & Rainey P. M. (1995). In vitro antileishmanial properties of tri- and antimonial pentavalent preparations. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**: 1076-1082.

Roberts W. L., McMurray W. & Rainey P. (1998). Characterization of the antimonial antileishmanial agent meglumine antimoniate (Glucantime). *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**: 1234-1239.

Tassi P., Ormas P., Madonna M., Belloli C., Carli S., De Natale G., Ceci L. & Marcotrigiano G. (1994). Pharmacokinetics of N-methylglucamine antimoniate after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in the dog. *Res. Veter. Sci.* **56**: 144-150.

Tracy J. W. & Webster L. T. (2001). Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. pp.

- 1097-1120. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds. Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. D., et al. Goddman and Gilman's. McGraw-Hill. New York, NY, USA.
- Valladares J., Alberola J., Esteban M. & Arboix M. (1996). Disposition of antimony after the administration of N-methylglucamine antimoniate to dogs. *Veter. Rec.* **138**: 181-183.
- Valladares J., Riera C., Alberola J., Gallego M., Portus M., Cristofol C., Franquelo C. & Arboix M. (1998). Pharmacokinetics of meglumine antimoniate after administration of multiple dose in dogs experimentally infected with *Leishmania infantum*. *Veter. Parasitol.* **75**: 33-40.
- Valladares J., Riera C., Gonzalez P., Diez A., Portus M., Arboix M. & Alberola J. (2001). Long term improvement in the treatment of canine leishmaniosis using an antimony liposomal formulation. *Veter. Parasitol.* **97**: 15-21.
- Vásquez L. C., Scorza D. J. V., Scorza J. V., Vicuña-Fernández N., Petit de Peña Y., López S., Bendezu H., Rojas E., Vásquez L. R. & Pérez B. (2006). Pharmacokinetics of experimental pentavalent antimony after a intramuscular administration in adult volunteers. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* **67**: 193-203.
- Wagner J. G. (1993). *Noncompartmental and system analysis*. Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist Pennsylvania, Technomic Publishing Company, Inc.
- Zhou Y., Messier N., Ouellette M., Rosen B. & Mukhopadhyay R. (2004). *Leishmania major* LmACR2 is a pentavalent antimony reductasa that confers sensitivity to the drug Pentostam. *J. Biol. Chem.* **279**: 37445-37551.

Recibido el 18/10/2007
Aceptado el 10/03/2008

