



Aplicaciones terapéuticas de las naftoquinonas para el tratamiento de la enfermedad vectorial leishmaniasis

Therapeutic applications of naphthoquinones for the treatment of the vector-borne disease leishmaniasis

Aplicações terapêuticas das naftoquinonas para o tratamento da doença vectorial leishmaniose

Antonieta Aulestia ^I

anaulestia@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1706-0023>

David Naranjo ^{II}

dnaranjo@clonallyxcorporation.org

<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Correspondencia: dnaranjo@clonallyxcorporation.org

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 04 de junio de 2024 * **Aceptado:** 16 de julio de 2024 * **Publicado:** 09 de agosto de 2024

- I. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation, Ecuador.
- II. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation, Ecuador.

Resumen

Las enfermedades vectoriales, como la leishmaniasis, representan uno de los principales problemas de salud en países en desarrollo con clima tropical. Estos países suelen tener bajos niveles socioeconómicos, dificultades de acceso a sistemas de salud y escaso control de plagas, sin embargo, el aumento de las temperaturas favorece la proliferación y distribución de vectores, por lo que es necesario buscar tratamientos alternativos. La leishmaniasis se transmite principalmente a través de flebótomos y puede manifestarse en tres formas: visceral, cutánea y mucocutánea. Aunque existen tratamientos disponibles, no son definitivos y su eficacia se ve limitada por los efectos adversos de los medicamentos, los altos costos y su escasa eficacia terapéutica.

Las naftoquinonas son moléculas altamente reactivas que participan en actividades redox y diversos procesos oxidativos. Han demostrado tener múltiples actividades biológicas, incluyendo propiedades fungicidas, insecticidas, antiparasitarias, antiinflamatorias, antipiréticas y antiproliferativas, lo que las convierte en candidatas prometedoras para el tratamiento de la leishmaniasis, porque poseen múltiples mecanismos de acción en diferentes estadios del parásito. El objetivo de este artículo es evaluar la actividad terapéutica de las naftoquinonas en el tratamiento de la leishmaniasis, así como su capacidad para inhibir patógenos transmitidos por vectores. Se ha observado que las naftoquinonas reducen la carga parasitaria, y cuando se combinan con fármacos convencionales, disminuyen los efectos citotóxicos. Además, afectan los procesos de glicólisis y oxidación de ácidos grasos en el parásito. Por lo tanto, su estudio es relevante para explorar nuevas alternativas terapéuticas y dosificaciones para el tratamiento de la leishmaniasis.

Palabras clave: Naftoquinonas; Leishmaniasis; Vectores; Parásitos; Tratamiento.

Abstract

Vector-borne diseases such as leishmaniasis represent one of the main health problems in developing countries with tropical climates. These countries tend to have low socioeconomic levels, difficulties in accessing health systems and poor pest control. However, rising temperatures favour the proliferation and distribution of vectors, making it necessary to seek alternative treatments. Leishmaniasis is transmitted mainly through sandflies and can manifest itself in three forms: visceral, cutaneous and mucocutaneous. Although there are treatments available, they are not definitive and their effectiveness is limited by the adverse effects of the drugs, high costs and their poor therapeutic efficacy.

Naphthoquinones are highly reactive molecules that participate in redox activities and various oxidative processes. They have been shown to have multiple biological activities, including fungicidal, insecticidal, antiparasitic, anti-inflammatory, antipyretic and antiproliferative properties, making them promising candidates for the treatment of leishmaniasis, because they have multiple mechanisms of action at different stages of the parasite.

The aim of this article is to evaluate the therapeutic activity of naphthoquinones in the treatment of leishmaniasis, as well as their ability to inhibit vector-borne pathogens. Naphthoquinones have been observed to reduce the parasitic load, and when combined with conventional drugs, they decrease cytotoxic effects. In addition, they affect the processes of glycolysis and fatty acid oxidation in the parasite. Therefore, their study is relevant to explore new therapeutic alternatives and dosages for the treatment of leishmaniasis.

Keywords: Naphthoquinones; Leishmaniasis; Vectors; Parasites; Treatment.

Resumo

As doenças vetoriais, como a leishmaniose, representam um dos principais problemas de saúde nos países em desenvolvimento com climas tropicais. Estes países apresentam geralmente baixos níveis socioeconómicos, dificuldades de acesso aos sistemas de saúde e mau controlo de pragas. No entanto, o aumento das temperaturas favorece a proliferação e distribuição de vectores, tornando-se necessária a procura de tratamentos alternativos. A leishmaniose é transmitida principalmente por flebótomos e pode manifestar-se de três formas: visceral, cutânea e mucocutânea. Embora existam tratamentos disponíveis, estes não são definitivos e a sua eficácia é limitada pelos efeitos adversos dos medicamentos, pelos seus elevados custos e pela sua baixa eficácia terapêutica.

As naftoquinonas são moléculas altamente reativas que participam em atividades redox e em vários processos oxidativos. Está demonstrado que possuem múltiplas atividades biológicas, incluindo propriedades fungicidas, inseticidas, antiparasitárias, anti-inflamatórias, antipiréticas e antiproliferativas, o que os torna candidatos promissores para o tratamento da leishmaniose, uma vez que possuem múltiplos mecanismos de ação em diferentes fases do parasita.

O objetivo deste artigo é avaliar a atividade terapêutica das naftoquinonas no tratamento da leishmaniose, bem como a sua capacidade de inibir os agentes patogénicos transmitidos por vetores. Observou-se que as naftoquinonas reduzem a carga parasitária e, quando combinadas com medicamentos convencionais, os efeitos citotóxicos diminuem. Além disso, afetam os processos

de glicólise e oxidação dos ácidos gordos no parasita. Assim sendo, o seu estudo é relevante para explorar novas alternativas terapêuticas e dosagens para o tratamento da leishmaniose.

Palavras-chave: Naftoquinonas; Leishmaniose; Vetores; Parasitas; Tratamento.

Introducción

Enfermedades vectoriales

Las enfermedades vectoriales son aquellas en las cuales el agente etiológico, es transmitido por especies de insectos hematófagos que al momento de alimentarse ingieren a los microorganismos patógenos del portador y los transmiten a un huésped (Padilla et al., 2017). Estas enfermedades representan uno de los principales problemas de salud mundial, puesto que anualmente provocan 700.000 muertes y constituyen más del 17% de enfermedades infecciosas (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Los países con clima tropical son los más afectados, debido a las condiciones de temperatura y humedad, donde se crea un ambiente propicio para la propagación de *Anopheles*, *Lutzomya*, *Phlebotomus*, *Rhodiu* y *Aedes*; los cuales portan enfermedades como la leishmaniasis, Chagas, dengue y zika (Lisette, Cuenca, Perguachi, & Vélez, 2022). Además de las condiciones ambientales los bajos niveles socioeconómicos, el limitado acceso al sistema de salud en las áreas rurales y el clima tropical, favorecen la prevalencia de enfermedades vectoriales en países en desarrollo (Berberiana & Rosanova, 2012). Sin embargo, el cambio climático modifica la temperatura, humedad, así como los patrones de vientos y precipitaciones; influyendo en la reproducción, propagación, reaparición y distribución geográfica de vectores, por lo que se deben tener estrategias y tratamientos para estas enfermedades a fin de evitar su propagación (Rocklöv & Dubrow, 2020).

Vectores prevalentes en Ecuador

Ecuador presenta diversidad de niveles bioclimáticos, por lo que los vectores prevalecen, han reportado 17 especies de triatomíneos capaces de colonizar viviendas principalmente en provincias como El Oro, Guayas, Loja, Los Ríos, Manabí y Santo Domingo (Cotto, Urréa, Altamirano, & Fernández, 2021). Entre las especies de mayor incidencia se encuentran *Panstrongylus chinai*, *Panstrongylus howardi*, *Panstrongylus rufotuberculatus*, *Triatoma carrioni* (Ocaña-Mayorga et al., 2021) y *Rhodnius ecuadoriensis* considerado el vector más importante de enfermedad de

Chagas, mismo que se limita a Ecuador y la zona norte de Perú (Villacís et al., 2020), el flebótomo más asociado con la leishmaniasis en América pertenece al género *Lutzomyia*, específicamente una mosca de arena *Lutzomyia ayacuchensis*, endémica de áreas andinas de Ecuador y Perú (Hashiguchi et al., 2020); además en el Ecuador existen 17 especies de *Anopheles* potenciales vectores de malaria de los cuales ya se han reportado como infectados *A. mattogrossensis*, *A. calderoni*, *A. fluminensis*, *A. neomaculipalpus*, *A. pseudopunctipennis*, *A. punctimacula*, *A. neivai*, *A. evansae*, *A. rangeli* y entre otros. Además hay 21 especies de *Aedes*, siendo el más relevante *Aedes aegypti* debido a su extensa distribución y por ser transmisor del virus del dengue, Zika y chikungunya (Ponce, Cevallos, & Carrasco-Montalvo, 2021).

El diagnóstico de este tipo de enfermedades puede ser complicado, puesto que en etapas primarias las enfermedades vectoriales presentan sintomatología similar, inespecífica e incluso no se presenta sintomatología, generando confusión incluso en expertos (Lisette et al., 2022). Además, que gran parte de estas enfermedades no tienen cura y pueden reactivarse como es el caso de la Leishmaniasis.

Leishmaniasis y epidemiología

La leishmaniasis es una enfermedad vectorial que puede ser transmitida por aproximadamente 70 tipos diferentes de flebótomos y ser causada por más de 20 especies de *Leishmania* de la familia *Trypanosomatidae*, entre las de mayor prevalencia se encuentra *L. donovani*, *L. infantum* y *L. mexicana* (Mann et al., 2021). La etapa infecciosa de la enfermedad es decir los promastigotes metaciclícos son fagocitados por macrófagos y se transforman en amastigotes, capaces de multiplicarse de forma intracelular y afectar a diferentes tejidos (Guimarães et al., 2013), de modo que enfermedad puede manifestarse en 3 clases visceral, cutánea y mucocutánea (Mann, Frasca, Scherrer, Henao-Martínez, Newman, Ramanan & Suarez, 2021), siendo la leishmania visceral la forma más peligrosa por su letalidad, puesto que es capaz de causar infección sistémica afectando el hígado, el bazo, sistema hematógeno y linfático (Mann et al., 2021; Scarpini et al., 2022)

El parásito leishmania cumple su ciclo de vida en 2 o más huéspedes, su primera etapa es como promastigote extracelular, donde se multiplica y se desarrolla en el tracto digestivo de los flebótomos o migra a la probóscide de estos para inocularse en el nuevo hospedador en la ingesta de sangre (Costa-Da-silva et al., 2022). Luego pasa a la etapa intracelular o amastigote

encontrándose dentro del cuerpo del hospedador susceptible (Carlos, Rica, Rica, Pradilla, & Rica, 2021).

En Ecuador hasta el año 2022 reportaron 844 casos confirmados de leishmaniosis (Subsistema de Vigilancia, S. I. V. E., 2021). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que, actualmente uno de los principales desafíos radica en la escasez de mecanismos que reduzcan la carga de la enfermedad, por lo que se centran en tratar las formas graves, prevenir muertes y reducir el contacto con el vector (Organización Panamericana de la Salud/ & Organización Mundial de la Salud, 2017)

El tratamiento está limitado por los efectos adversos a los medicamentos administrados, costos, escasa eficiencia y el limitado acceso a los sistemas de salud en las comunidades rurales (Pradhan, Schwartz, Patil, Grabbe, & Goldust, 2022), por lo que se requiere más investigación de tratamientos alternativos para esta enfermedad.

Naftoquinonas

Las naftoquinonas son compuestos aromáticos derivados de las quinonas que se caracterizan por tener un anillo naftalénico y por sus relevantes propiedades y características químicas, así como su actividad biológica (M. M. Rahman et al., 2022). Por ello han sido ampliamente utilizadas en medicina tradicional, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, cáncer, gonorrea, dolor abdominal, poliomiелitis y sarampión; debido a sus componentes monoméricos y diméricos (Hook, Mills, & Sheridan, 2014) aunque estas biomoléculas han sido utilizadas mayormente en la industria cosmética como pigmentos naturales, por sus características y diversidad estructural han llamado la atención de los investigadores, para la creación de fármacos (Tammam, Sebak, Greco, Kijjoa, & El-Demerdash, 2022).

Este compuesto bioactivo posee diversas actividades biológicas como fungicida, insecticida, antiparasitario, antiinflamatorio, antipirético, antiproliferativo y citotóxico (Devi, Kumaria, Rao, & Tandon, 2016). Al ser moléculas altamente reactivas, debido a su formación estructural participan en actividades redox y múltiples procesos oxidativos, por lo que son capaces de interactuar directamente con ADN y otras macromoléculas como lípidos y proteínas provocando daño celular (Pinto & De Castro, 2009).

El mecanismo completo de acción de las naftoquinonas no ha sido descubierto, pero se conoce que obstaculizan la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, inhibiendo la síntesis de

ácidos nucleicos y energía; además inducen el estrés oxidativo favoreciendo el proceso de apoptosis (Leyva, Loredó-Carrillo, López, EscobedoAvellaneda, & Navarro-Tovar, 2017). De modo general se considera que el ciclo redox de la quinonas empiezan a través de la reducción de electrones, reacción que es catalizada por NADPH-citocromo P450 reductasa, generando un radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e hidroxilo (HO) o llamados especies reactivas de oxígeno (ROS), mismas que pueden reaccionar con el ADN, los lípidos y las proteínas (De Castro, Emery, & Da Silva Júnior, 2013).

Discusión

Mundialmente no se tiene un tratamiento universal establecido para la Leishmaniasis, sin embargo, en el Ecuador esta enfermedad es tratada con antimonio de meglumina fármaco recomendado por el Ministerio de Salud Pública (MSP) con una dosis de 10 a 15mg por kilogramo al día por 28 días, no obstante, para el tratamiento se debe tomar en cuenta las características clínicas del hospedador y la forma de la enfermedad (Espin & Procel, 2021). Adicionalmente existen tratamientos con anfoterisina B y miltefosina (Kamb, Roy, & Cantey, 2024).

El antimonio de meglumina es capaz de reducir la glicólisis y oxidación de los ácidos grasos del parásito, aumenta el daño oxidativo con ayuda de la enzima reductasa (Sivayogana, R., Krishnakumar, A., Kumaravel, S., Rajagopal, R., & Ravikanth, 2022), muestra efectividad en la mayoría de especies de *Leishmania* excepto *L.aethiopica*, en caso de reinfecciones, debe iniciarse nuevamente el tratamiento por mínimo 20 días, cuando se trata de la forma cutánea, en cambio en el caso de las formas visceral y mucocutánea debe combinarse con otros antimoniales (Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum., 2021). El costo de este medicamento se encuentra por ampolla en una concentración de 1,5g/mL en aproximadamente 18,28 dólares, resultando costoso por el tiempo del tratamiento y la posibilidad de reactivación(Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum, 2020; Tejada Caminiti, 2018).

La miltefosina está interfiere con la síntesis enzimática del protozoo y el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana, sin embargo no es eficaz para todas las especies de *Leishmania* limitando su uso (A. Rahman et al., 2023), el tratamiento se realiza por 28 días, durante el tratamiento es necesario monitorear la función renal y hepática, además de un control

oftalmológico antes y después del tratamiento, puesto que hay riesgo de lesión del epitelio de la retina (Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum., 2020).

La anfoterisina B es utilizada especialmente cuando se cree que existe compromiso sistémico (Chilo Chullo, 2023), la interacción de la anfoterisina con el ergosterol, genera un desequilibrio en la membrana, causa formación de poros acuosos y daños en la permeabilidad, estimulando la fagocitosis y muerte del parásito (Santiago, Pita, & Guimarães, 2021), el costo de la anfotericina en presentación de ampolla de 50 mg ronda los 6,35 dólares y dependiendo de la respuesta que presente el paciente el tratamiento puede durar de 14 días en adelante (Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum., 2021; Tejada Caminiti, 2018). Todos los fármacos mencionados presentan efectos favorables para el tratamiento de la leishmaniasis, sin embargo, el problema con estos fármacos recae en sus efectos secundarios, como resistencia, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, pancreatitis, fatiga, náuseas, vómito y dolores de cabeza (Rani, Sethi, Kumar, Varma, & Kumar, 2022) mismos que dificultan su uso terapéutico.

Las naftoquinonas se presentan como una alternativa muy llamativa para el reemplazo o complemento de los tratamientos existentes con los diversos fármacos estudiados, de forma general podemos observar las ventajas y desventajas de cada tratamiento en la ***Tabla 1***. Además, al ser moléculas que están presentes en microbios, plantas e incluso animales, pueden ser extraídas, sintetizadas y modificadas a nivel estructural potenciando sus efectos biológicos, mostrando una actividad similar y mejorada a comparación de los fármacos comerciales utilizados. (Ortiz-Pérez et al., 2021).

Estos compuestos son aún más llamativos para el tratamiento de la Leishmaniasis debido a que *Leishmania* es parte de los protozoos cinetoplástidos, de modo que poseen una única mitocondria con un sistema de transporte de electrones ramificado y el cinetoplasto que es el punto de equilibrio redox del parásito y es la fuente principal de ROS, es así que las naftoquinonas al ser capaces de realizar la dismutación de superóxido a peróxido de hidrógeno afectan a los parásitos, puesto que este compuesto es tóxico para los protozoos (Fernandes, Da Silva, Pinto, De Castro, & Menna-Barreto, 2012).

Asimismo, por su variada distribución tienen efectos muy versátiles, es así que las hidroxinaftoquinonas como atovacuona, dioncoquinona y buparvacuona presentan propiedades endoquinónicas (Aminin & Polonik, 2020) y esta última presenta un efecto inhibitorio del citocromo, afectando el transporte de electrones y disminuyendo los niveles de adenosina trifosfato

(ATP) en los amastigotes (Pradhan et al., 2022). Rani, Narasimhan, Varma, & Kumar (2021) analizaron el efecto de los derivados naturales de naftoquinonas como lawsona, juglone y plumbagina, encontrando que eran capaces de reducir la cantidad de parásitos, por el efecto apoptótico que generan. Asimismo concluyen que la capacidad de estas quinonas se ve determinada por su estructura, en específico por los sustituyentes alifáticos del anillo de quinona (Kayser, Kiderlen, Laatsch, & Croft, 2000), además pudieron determinar que el riesgo de citotoxicidad en estos derivados puede ser reducido al utilizando nanoformulaciones, las cuales potenciarán la eficiencia y reducirán la cantidad de la dosis a comparación con los fármacos comerciales (Rani, Narasimhan, Varma, & Kumar, 2021). Al mismo tiempo estas naftoquinonas pueden unirse covalentemente y generar dímeros, propiedad que les permite mejorar su estabilidad y actividad. Una de las principales naftoquinonas estudiadas fue lapachona, inicialmente fue obtenida por extracción de especies de *Bignoniaceae* (Figueredo et al., 2020), sin embargo el interés en dicha molécula se redujo, porque determinaron que esta presentaba toxicidad en las células del paciente (Gomes et al., 2021). Sin embargo, de ella se obtuvieron 2 quinonas bioactivas α -lapachona y β -lapachona, que han sido ampliamente estudiadas.

La β -lapachona muestra acción en inhibir la infectividad de tripomastigotes protozoarios, debido a la capacidad de reorganizar la cromátida en parches, provocar hinchazón mitocondrial, peroxidación lipídica y especialmente aumento de ROS (Pinto & De Castro, 2009). Souza-Silva et al. (2014) en cambio encontraron que el derivado epoxi- α -lapachona presenta actividad tripanocidal, puesto que estudios sugieren que atraviesa la membrana citoplasmática de los macrófagos y afecta a los amastigotes al inhibir a la enzima proteinasa parasitaria.

Peixoto et al., (2024) estudiaron la utilización de naftoquinonas como complemento a los tratamientos existentes, al utilizar antimonio de meglumina y epoxy α lapachona, determinaron una mejora en la eficiencia del tratamiento al reducir el tamaño y la carga parasitaria de las lesiones en modelos murinos. Además, en el tratamiento combinado requieren solo 5 a diferencia de 20 dosis en el tratamiento solo con el fármaco, por lo que puede reducir los costes y los niveles de citotoxicidad del tratamiento.

Tabla 1: Comparación de los fármacos utilizados en el tratamiento de leishmaniasis

| TIPO DE TRATAMIENTO | MECANISMO DE ACCIÓN | DESVENTAJAS | VENTAJAS |
|---------------------------------|---|--|--|
| Antfotericina B | Interacción con el ergosterol, estimula la fagocitosis y muerte del parásito | Nefrotocicidad, anemia, hipopotasemia e hipomagnesemia Posibilidad de desarrollar resistencia Hipersensibilidad No es específico para el tratamiento de leishmaniasis | Alta disponibilidad en el mercado Alta eficacia para leishmaniasis cutánea Puede utilizarse en pacientes con inmunocomprometidos, durante el embarazo y la lactancia |
| Antimoniato de meglumina | Reducir la glicolisis y oxidación de los ácidos grasos del parásito, aumenta el daño oxidativo con ayuda de la enzima reductasa | Ineficaz contra <i>L. aethiopica</i> . Hipersensibilidad al principio activo o excipientes Insuficiencia renal, cardíaca o hepática No se recomienda la administración intravenosa | Administración intramucular Puede utilizarse para el tratamiento de las 3 formas de la enfermedad y muestra actividad contra la mayoría de especies de <i>Leishmania</i> |
| Miltefosina | Interfiere con señalización celular, vías metabólicas y la síntesis enzimática del protozoo, induce la apoptosis | Nefrotocicidad, hepatotoxicidad reversibles, toxicidad reproductiva, náuseas y vómito. No es eficaz para todas las especies de <i>Leishmania</i> Mutación del transporte del fármaco provoca resistencia No es comercializado en todos los países Teratogénico | Único con administración oral No presenta interacciones farmacológicas clínicamente relevantes Actividad directa marcada contra <i>Leishmania</i> |
| Naftoquinonas | Posee múltiples mecanismos de acción, debido a su influencia en procesos redox, es capaz de interactuar en diversos procesos celulares del parásito | Toxicidad Su mecanismo no está totalmente descrito Se requieren más estudios para su aplicación | Reducir el riesgo de citotoxicidad utilizando nanoformulaciones Menor cantidad de dosis a comparación con los fármacos comerciales Por la versatilidad de mecanismos de acción, se reduce la probabilidad de generar resistencia Puede utilizarse como tratamiento complementario |

Conclusiones

Las naftoquinonas, por su alta reactividad y capacidad de modificación, proporcionan múltiples mecanismos de acción, especialmente por sus características redox y la capacidad de generar ROS, de modo que pueden actuar terapéuticamente en las diferentes etapas del ciclo de vida del parásito. Al ser tan versátiles presenta una ventaja para el desarrollo de fármacos, ya que pueden encontrarse en la naturaleza, ser sintetizadas y modificadas para mejorar su eficacia. Además, al actuar como fármaco multiobjetivo evitan la resistencia, reducen la citotoxicidad y minimizan los efectos secundarios de los fármacos comerciales, pudiendo utilizarse como tratamiento complementario o alternativo.

Es fundamental resaltar el potencial y complejidad de las naftoquinonas, ya que poseen propiedades como fungicida, insecticida, antiparasitario, antiinflamatorio, antipirético, antiproliferativo y citotóxico, que pueden ser utilizadas en el tratamiento de cáncer, infecciones y distintas enfermedades vectoriales. Estas moléculas son de relevancia para la ciencia y el desarrollo de nuevos fármacos, por ello es imperativo llevar a cabo más investigaciones para dilucidar aún más sus mecanismos de acción y potencial biotecnológico.

Referencias

1. Aminin, D., & Polonik, S. (2020). 1,4-Naphthoquinones: Some Biological Properties and Application. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 68(1), 46–57. <https://doi.org/10.1248/CPB.C19-00911>
2. Berberiana, G., & Rosanovaa, M. T. (2012). Impacto del cambio climático en las enfermedades infecciosas. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 110(1), 39–45. <https://doi.org/10.5546/aap.2012.39>
3. Chilo Chullo, C. L. (2023). REPORTE DE CASO: HIPOPOTASEMIA SEVERA SECUNDARIO A ANFOTERICINA B. Retrieved from
4. <https://revistas.unsaac.edu.pe/index.php/SITUA/article/view/1249/1480>
5. Devi, S. P., Kumaria, S., Rao, S. R., & Tandon, P. (2016). Carnivorous Plants as a
6. Source of Potent Bioactive Compound: Naphthoquinones. *Tropical Plant Biology*,
7. 9(4), 267–279. <https://doi.org/10.1007/s12042-016-9177-0>

8. Espin, C. J. T., & Procel, M. C. (2021). Leishmaniasis en el Ecuador: revisión bibliográfica. *Mediciencias UTA*, 5(3), 2–11.
9. <https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v5i3.1190.2021>
10. Hook, I., Mills, C., & Sheridan, H. (2014). Bioactive Naphthoquinones from Higher Plants. In *Studies in Natural Products Chemistry* (1st ed., Vol. 41). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63294-4.00005-X>
11. Kamb, M., Roy, S., & Cantey, P. (2024). Leishmaniasis, Cutaneous. *CDC Yellow Book 2024*. Retrieved May 23, 2024, from Travel-Associated Infections & Diseases website: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infectionsdiseases/leishmaniasis-cutaneous>
12. Leyva, E., Loredó-Carrillo, S., López, L., Escobedo-Avellaneda, E., & Navarro-Tovar, G. (2017). Importancia química y biológica de naftoquinonas. Revisión bibliográfica. *Afinidad Lxxiv*, 5(6), 36–50. Retrieved from
13. [https://Carlos, H. S., Rica, C., Rica, C., Pradilla, H. E., & Rica, C. \(2021\). Leishmaniasis cutánea. 6\(5\).](https://Carlos, H. S., Rica, C., Rica, C., Pradilla, H. E., & Rica, C. (2021). Leishmaniasis cutánea. 6(5).)
14. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. (2020). Miltefosina . Retrieved from <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/miltefosina>
15. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. (2021). Meglumine antimonate. 2015. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822001000100017>
16. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. (2020). Anfotericina. Retrieved June 20, 2024, from <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83716>
17. Costa-Da-silva, A. C., Nascimento, D. de O., Ferreira, J. R. M., Guimarães-Pinto, K., Freire-De-lima, L., Morrot, A., ... Freire-De-lima, C. G. (2022). Immune Responses in Leishmaniasis: An Overview. *Tropical Medicine and Infectious Disease 2022*, Vol. 7, Page 54, 7(4), 54. <https://doi.org/10.3390/TROPICALMED7040054>
18. Cotto, J. J. R., Urréa, H. E. R., Altamirano, N. E. A., & Fernández, A. A. V. (2021). Factores de riesgos y nivel de conocimiento de la enfermedad de Chagas en la parroquia General Villamil, Guayas-Ecuador 2020. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 61(0), 74. <https://doi.org/10.52808/bmsa.7e5.61e.008>

19. De Castro, S. L., Emery, F. S., & Da Silva Júnior, E. N. (2013). Synthesis of quinoidal molecules: Strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 678–700. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2013.07.057>
20. Fernandes, M. C., Da Silva, E. N., Pinto, A. V., De Castro, S. L., & Menna-Barreto, R. F. S. (2012). A novel triazolic naphthofuranquinone induces autophagy in reservosomes and impairment of mitosis in *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology*, 139(1), 26–36. <https://doi.org/10.1017/S0031182011001612>
21. Figueredo, F. G., Ramos, I. T. L., Paz, J. A., Silva, T. M. S., Camara, C. A., Oliveira-Tintino, C. D. de M., ... Fonteles, M. M. de F. (2020). In silico evaluation of the antibacterial and modulatory activity of lapachol and nor-lapachol derivatives. *Microbial Pathogenesis*, 144, 104181. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2020.104181>
22. Gomes, C. L., de Albuquerque Wanderley Sales, V., Gomes de Melo, C., Ferreira da Silva, R. M., Vicente Nishimura, R. H., Rolim, L. A., & Rolim Neto, P. J. (2021). Beta-lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. *Phytochemistry*, 186. <https://doi.org/10.1016/J.PHYTOCHEM.2021.112713>
23. Guimarães, T. T., Pinto, M. D. C. F. R., Lanza, J. S., Melo, M. N., Do Monte-Neto, R. L., De Melo, I. M. M., ... Da Silva Júnior, E. N. (2013). Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant *Leishmania* parasites: Synthesis of novel α - and nor- α -lapachone-based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 523–530. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2013.02.038>
24. Hashiguchi, Y., Hashiguchi, K., Zambrano, F. C., Parraga, F. D., Martillo, V. P., Torres, E. X., ... Kato, H. (2020). Natural *Leishmania* (*Leishmania*) *mexicana* infection and biting activity of anthropophilic sand fly *Lutzomyia ayacuchensis* in the Ecuadorian Andes. *Acta Tropica*, 203, 105321. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2019.105321>
25. Kayser, O., Kiderlen, A. F., Laatsch, H., & Croft, S. L. (2000). In vitro leishmanicidal activity of monomeric and dimeric naphthoquinones. *Acta Tropica*, 76(2), 131–138. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(00\)00078-4](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(00)00078-4)
26. Mann, S., Frasca, K., Scherrer, S., Henao-Martínez, A. F., Newman, S., Ramanan, P., & Suarez, J. A. (2021). A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future

- Directions. *Current Tropical Medicine Reports*, 8(2), 121–132. <https://doi.org/10.1007/S40475-021-00232-7/TABLES/3>
27. Ocaña-Mayorga, S., Bustillos, J. J., Villacís, A. G., Pinto, C. M., Brenière, S. F., & Grijalva, M. J. (2021). Triatomine Feeding Profiles and *Trypanosoma cruzi* Infection, Implications in Domestic and Sylvatic Transmission Cycles in Ecuador. *Pathogens* 2021, Vol. 10, Page 42, 10(1), 42. <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10010042>
 28. Pinto, A. V., & De Castro, S. L. (2009). The Trypanocidal Activity of Naphthoquinones: A Review. *Molecules*, 14(11), 4570. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES14114570>
 29. Ponce, P., Cevallos, V., & Carrasco-Montalvo, A. (2021). Mosquitoes (Diptera: Culicidae) of Ecuador: A revised checklist, new records and species of medical importance. *BioRxiv*, 2021.02.10.429771. <https://doi.org/10.1101/2021.02.10.429771>
 30. Rani, R., Narasimhan, B., Varma, R. S., & Kumar, R. (2021). Naphthoquinone derivatives exhibit apoptosis-like effect and anti-trypanosomal activity against *Trypanosoma evansi*. *Veterinary Parasitology*, 290. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109367>
 31. Scarpini, S., Dondi, A., Totaro, C., Biagi, C., Melchionda, F., Zama, D., ... Lanari, M. (2022). Visceral Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Regimens in Different Geographical Areas with a Focus on Pediatrics. *Microorganisms*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101887>
 32. Tejada Caminiti, R. A. (2018). Análisis costo-efectividad del antimonio de meglumina frente al estibogluconato de sodio en el tratamiento de leishmaniosis tegumentaria en Perú.
 33. Villacís, A. G., Bustillos, J. J., Depickère, S., Sánchez, D., Yumiseva, C. A., Troya-Zuleta, A., ... Brenière, S. F. (2020). Would tropical climatic variations impact the genetic variability of triatomines: *Rhodnius ecuadoriensis*, principal vector of Chagas disease in Ecuador? *Acta Tropica*, 209, 105530. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2020.105530>
 34. www.raco.cat/index.php/afinidad/article/download/320755/411246
 35. Lissette, P., Cuenca, G., Perguachi, A., & Velez, Lady. (2022). CON-CIENCIA
 36. CAPÍTULO III ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES VECTOR-BORNE DISEASES. *Salud Pública*, 978–987.

37. Mann, S., Frasca, K., Scherrer, S., Henao-Martínez, A. F., Newman, S., Ramanan, P., & Suarez, J. A. (2021). A review of leishmaniasis: current knowledge and future directions. *Current tropical medicine reports*, 8, 121-132.
38. Organización Mundial de la Salud. (2020). Enfermedades transmitidas por vectores. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
39. Organización Panamericana de la Salud/, & Organización Mundial de la Salud. (2017).
40. Plan of action to strengthen the surveillance and control of leishmaniasis in the Américas 2017-2022. <Http://Www2.Paho.Org>, 70. Retrieved from <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34144/PlanAccionLeish20172022spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
41. Ortiz-Pérez, E., Rivera, G., Salas, C. O., Zarate-Ramos, J. J., Trofymchuk, O. S.,
42. Hernandez-Soberanis, L., ... Vázquez, K. (2021). Natural and Synthetic Naphthoquinones as Potential Anti-Infective Agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(22), 2046–2069. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210915121348>
43. Padilla, J. C., Lizarazo, F. E., Murillo, O. L., Mendigaña, F. A., Pachón, E., & Vera, M.
44. J. (2017). Transmission scenarios of major vector-borne diseases in Colombia,
45. 1990-2016. *Biomédica : Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 37(0), 27–40.
46. Peixoto, J. F., Gonçalves-Oliveira, L. F., Souza-Silva, F., de Castro Côrtes, L. M., Finkelstein, L. C., Dias-Lopes, G., ... Alves, C. R. (2024). Efficacy of the treatment using a microemulsion loaded with epoxy- α -lapachone in combination with meglumine antimoniate against murine infection by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*,
47. 24, 100525. <https://doi.org/10.1016/J.IJPDDR.2024.100525>
48. Pinto, A. V., & De Castro, S. L. (2009). The Trypanocidal Activity of Naphthoquinones:
49. A Review. *Molecules*, 14(11), 4570. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES14114570>
50. Pradhan, S., Schwartz, R. A., Patil, A., Grabbe, S., & Goldust, M. (2022). Treatment options for leishmaniasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 47(3), 516–
51. 521. <https://doi.org/10.1111/ced.14919>
52. Rahman, A., Tahir, M., Naveed, T., Abdullah, M., Qayyum, N., Malik, D. H., & Amin,
53. B. (2023). Comparison of Meglumine Antimoniate and Miltefosine in Cutaneous
54. Leishmaniasis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*,

55. 33(12), 1367–1371. <https://doi.org/10.29271/JCPSP.2023.12.1367>
56. Rahman, M. M., Islam, M. R., Akash, S., Shohag, S., Ahmed, L., Supti, F. A., ... Thiruvengadam, M. (2022). Naphthoquinones and derivatives as potential anticancer agents: An updated review. *Chemico-Biological Interactions*, 368, 110198. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2022.110198>
57. Rani, R., Narasimhan, B., Varma, R. S., & Kumar, R. (2021). Naphthoquinone derivatives exhibit apoptosis-like effect and anti-trypanosomal activity against *Trypanosoma evansi*. *Veterinary Parasitology*, 290. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109367>
58. Rani, R., Sethi, K., Kumar, S., Varma, R. S., & Kumar, R. (2022). Natural naphthoquinones and their derivatives as potential drug molecules against trypanosome parasites. *Chemical Biology & Drug Design*, 100(6), 786–817. <https://doi.org/10.1111/CBDD.14122>
59. Rocklöv, J., & Dubrow, R. (2020). Climate change: an enduring challenge for vectorborne disease prevention and control. *Nature Immunology*, 21(5), 479–483. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0648-y>
60. Santiago, A. S., Pita, S. S. da R., & Guimarães, E. T. (2021). Tratamiento de leishmaniasis, limitaciones de la terapéutica actual y la necesidad de nuevas alternativas: Una revisión narrativa. *Research, Society and Development*, 10(7), e29510716543–e29510716543. <https://doi.org/10.33448/RSD-V10I7.16543>
61. Sivayogana, R., Krishnakumar, A., Kumaravel, S., Rajagopal, R., & Ravikanth, P. (2022). Leishmaniasis - General Aspects of a Stigmatized Disease. In *Leishmaniasis - General Aspects of a Stigmatized Disease*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95200>
62. Souza-Silva, F., do Nascimento, S. B., Bourguignon, S. C., Pereira, B. A. S., Carneiro, P. F., da Silva, W. S., ... de Pinho, R. T. (2014). Evidences for leishmanicidal activity of the naphthoquinone derivative epoxy- α -lapachone. *Experimental Parasitology*, 147, 81–84. <https://doi.org/10.1016/J.EXPPARA.2014.10.002>
63. Tammam, M. A., Sebak, M., Greco, C., Kijjoa, A., & El-Demerdash, A. (2022). Chemical diversity, biological activities and biosynthesis of fungal naphthoquinones and their derivatives: A comprehensive update. *Journal of Molecular Structure*, 1268, 133711. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2022.133711>
64. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2022.133711>