

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



**Compuestos organometálicos como agentes
terapéuticos contra la malaria**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO
DE BACHILLER EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN QUÍMICA**

AUTORA:

Tatiana Elizabeth Velez Puyén

ASESORA:

Dra. Paloma Salas Fernández

Lima, Agosto, 2023

Informe de Similitud

Yo, Paloma Friedda Salas Fernández, docente de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Pontificia Universidad Católica del Perú, asesora del trabajo de investigación titulado **Compuestos organometálicos como agentes terapéuticos contra la malaria**, de la autora *Tatiana Elizabeth Vélez Puyén* dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 23%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software *Turnitin* el 14/08/2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el Trabajo de Investigación, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las pautas académicas.

Lugar y fecha:

Lima, 06 de septiembre

Apellidos y nombres del asesor / de la asesora: <u>Salas Fernández, Paloma Friedda</u>	
DNI: 41656539	Firma 
ORCID: 0000-0002-3410-5885	

RESUMEN

La malaria es la enfermedad infecciosa y mortal más prevalente del mundo. Está presente en más de 90 países con alrededor de 241 millones de casos confirmados en 2020. Esta enfermedad es causada por el parásito del género *Plasmodium*, siendo *P. falciparum* la especie más mortífera. Desafortunadamente, se ha desarrollado resistencia a todas las clases de medicamentos antipalúdicos en la mayoría de países endémicos, excepto a la artemisinina y sus derivados; por ello, desde hace un poco más de veinte años, la OMS recomienda el uso de la terapia combinada basada en artemisinina (ACT) como el tratamiento de primera línea en casos de malaria no complicados. Sin embargo, ya han sido reportados algunos casos de resistencia parcial a las artemisininas, así como a los medicamentos asociados.

Los compuestos a base de metales son todavía un área relativamente poco explorada de la química medicinal moderna y podrían ofrecer una fuente de terapias efectivas contra la malaria. En esta área terapéutica ya se encuentran disponibles algunos fármacos basados en metales y actualmente se están desarrollando y estudiando otros más.

En el presente trabajo se describen compuestos con diferentes metales de transición que son modificaciones metálicas de fármacos empleados para tratar la malaria, y que han demostrado una prometedora actividad antipalúdica, incluso mejores que la del fármaco original. Dentro del enfoque de complejos metálicos se presentan compuestos de rutenio con estructuras del tipo $[\text{Ru}-\pi\text{-areno-cloroquina}]$ y $[(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{N-N})][\text{PF}_6]$. De entre estos dos grupos de candidatos, se observó que el último grupo presentó la mejor actividad, con valores en la escala nanomolar. Por otro lado, en el enfoque de compuestos híbridos se analizaron tres ejemplos: la ferroquina, compuestos derivados de hidroxiferroquina y compuestos derivados de ciprofloxacino. Pese a los múltiples estudios llevados a cabo con diferentes modificaciones de la ferroquina y otros compuestos híbridos, esta molécula sigue siendo el mejor candidato a fármaco, con una actividad hasta 20 veces mayor que su fármaco original.

TABLA DE CONTENIDOS

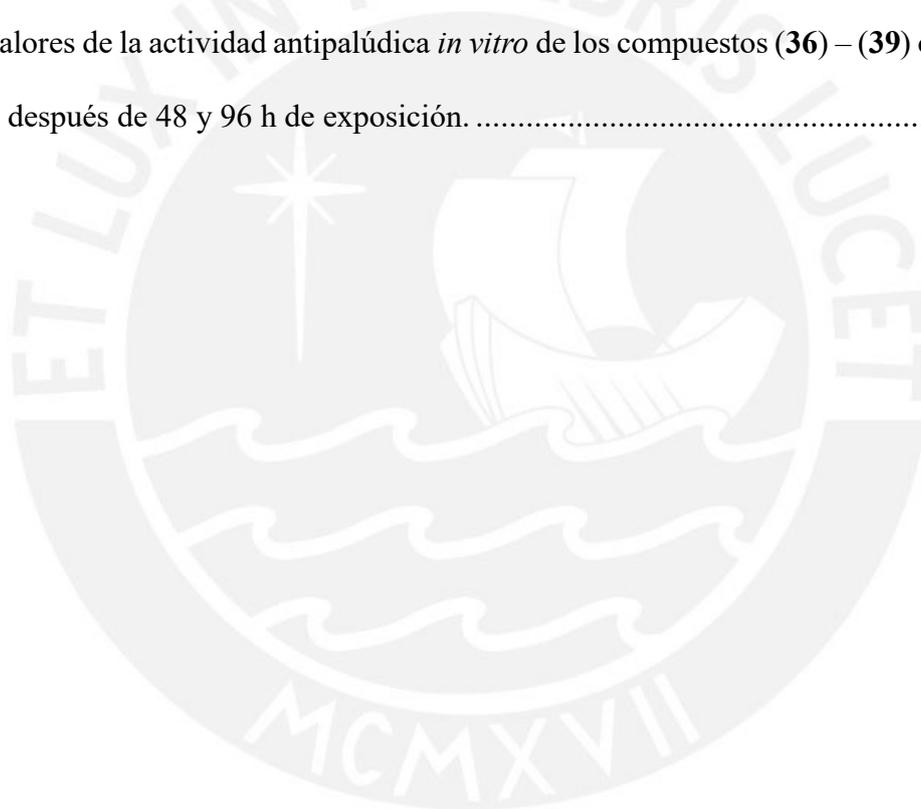
1.	Malaria	1
1.1.	Incidencia y prevalencia.....	1
1.2.	Ciclo de vida de <i>Plasmodium falciparum</i>	4
1.3.	Manifestaciones clínicas y diagnóstico	5
2.	Tratamientos convencionales de quimioterapia.....	7
2.1.	Clasificación de los fármacos antipalúdicos.....	7
2.2.	Desarrollo de resistencia a los fármacos antipalúdicos.....	17
2.3.	Terapia combinada.....	19
3.	Nuevos prospectos basados en metales.....	21
3.1.	Complejos metálicos	24
3.2.	Compuestos híbridos.....	28
4.	Conclusiones y perspectivas.....	34
5.	Referencias	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de los casos de malaria por país a nivel mundial (2020).....	3
Figura 2. Distribución de casos de malaria por país en la región de las Américas (2020).	3
Figura 3. Ciclo de vida del parásito <i>Plasmodium falciparum</i>	5
Figura 4. Principales fármacos antipalúdicos basados en la estructura de la quinolina.....	10
Figura 5. Compuestos derivados de la artemisinina.	14
Figura 6. Otras familias de fármacos antipalúdicos.	16
Figura 7. Ejemplos de complejos metálicos en diversas aplicaciones medicinales.....	22
Figura 8. Ilustración representativa de un fármaco híbrido.....	22
Figura 9. Estructuras del tamoxifeno y sus derivados ferrocifenos.....	24
Figura 10. Estructuras de los complejos de Ru (II), [Ru- π -areno-cloroquina].....	25
Figura 11. Estructuras de los complejos del tipo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{N-N})][\text{PF}_6]$	26
Figura 12. Estructura de la ferroquina.....	29
Figura 13. Estructura de los derivados de hidroxiferroquina.	30
Figura 14. Estructura de los derivados de ciprofloxacino con un grupo ferrocenilo.	32

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los principales fármacos antipalúdicos empleados en el tratamiento y su efecto sobre el parásito.....	8
Tabla 2. Actividad antipalúdica de los complejos de [Ru- π -areno-cloroquina].....	26
Tabla 3. Actividad antipalúdica <i>in vitro</i> en etapa sanguínea de complejos del tipo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{N-N})][\text{PF}_6]$	27
Tabla 4. Actividades antipalúdicas (IC_{50}) <i>in vivo</i> contra cepas de <i>P. falciparum</i> de los compuestos (33) – (35).....	31
Tabla 5. Valores de la actividad antipalúdica <i>in vitro</i> de los compuestos (36) – (39) contra cepas 3D7 y W2 después de 48 y 96 h de exposición.	32



ABREVIATURAS

ACT	Terapia combinada basada en artemisinina
AL	Arteméter-lumefantrina
ARS	Artesunato
ASAQ	Artesunato-amodiaquina
ASMQ	Artesunato-mefloquina
ASSP	Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina
CD	Clorproguanil-dapsona
CQ	Cloroquina
DHA	Dihidroartemisinina
DHFR	Dihidrofolato reductasa
DHPS	Dihidropteroato sintetasa
DP	Dihidroartemisinina-piperaquina
ER α	Receptores de estrógeno α
FQ	Ferroquina
MF	Mefloquina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDR	Pruebas de diagnóstico rápido
PPIX	Protoporfirina IX
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SP	Sulfadoxina-piperaquina

1. Malaria

1.1. Incidencia y prevalencia

La malaria es la enfermedad infecciosa y mortal más prevalente del mundo, que permanece desatendida en países en vías de desarrollo mientras que ha sido prácticamente erradicada en países desarrollados¹. Se encuentra presente en más de 90 países, y cerca de la mitad de la población está en riesgo de contraerla¹. Esta infección, transmitida por la picadura del mosquito vector *Anopheles*, puede ser causada en humanos por cinco especies de parásitos *Plasmodium* –*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*–, siendo las dos primeras las más mortíferas. El parásito más dominante en el continente africano es el *P. falciparum*, el cual es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con la malaria en todo el mundo, mientras que *P. vivax* es el parásito de la malaria que predomina en la mayoría de los países fuera del África subsahariana^{2,3}.

A nivel mundial, se estimó que hubo alrededor de 241 millones de casos de malaria en 2020 en 85 países endémicos de malaria^{2,4,5}. La incidencia de casos de malaria (es decir, el número de casos por cada 1000 habitantes en riesgo de contraer la enfermedad) se redujo de 81 en el 2000 a 56 en 2019, aunque aumentó a 59 en 2020⁴. Dicho aumento se asoció a modificaciones en los servicios de diagnóstico y tratamiento de malaria debido a la pandemia de la COVID-19. En particular, en la región de las Américas, la incidencia de casos se redujo en un 67% entre los años 2000 y el 2020⁴.

Asimismo, la tasa de mortalidad por malaria (es decir, el número de muertes por cada 100 000 habitantes en riesgo de exposición) a nivel global se redujo a la mitad, de alrededor de 30 en el 2000 a 15 en 2015, y continuó disminuyendo, aunque más lentamente, llegando a 13 en 2019; mientras que en 2020, esta aumentó nuevamente a 15⁴. En la Figura 1 y la Figura 2 se presenta un mapa de la distribución de los casos de malaria por países a nivel

global y regional, respectivamente. A nivel global, se puede observar que el continente africano lidera con gran ventaja la incidencia de casos, siendo Nigeria y República Democrática del Congo los países más afectados. Asimismo, en la región de las Américas se puede observar que la República Bolivariana de Venezuela, Brasil y Colombia sumaron el 77% del total de los casos, y el Perú se encuentra en el sexto lugar con un 6% aproximadamente⁴. Cabe resaltar que la mayoría de los casos en la región de las Américas son causados por la especie *P. vivax* (68% en el 2020)⁴.

Un factor que contribuye al impacto generalizado de la enfermedad es que la inmunidad protectora natural contra la malaria tarda años en desarrollarse, incluso en áreas de alta transmisión a pesar de la alta exposición al parásito⁶. Además, la inmunidad adquirida también está influenciada por la edad (los niños de cinco años o menos que residen en áreas endémicas son más vulnerables a contraer la enfermedad), la genética, el embarazo, el estado nutricional y las coinfecciones. Pese a todo ello, independientemente de cuán sólida pueda ser la respuesta inmunitaria del huésped, esta puede ser fácilmente vulnerada durante infecciones posteriores debido al complejo ciclo de vida del parásito que involucra diversos órganos en el mismo⁶.

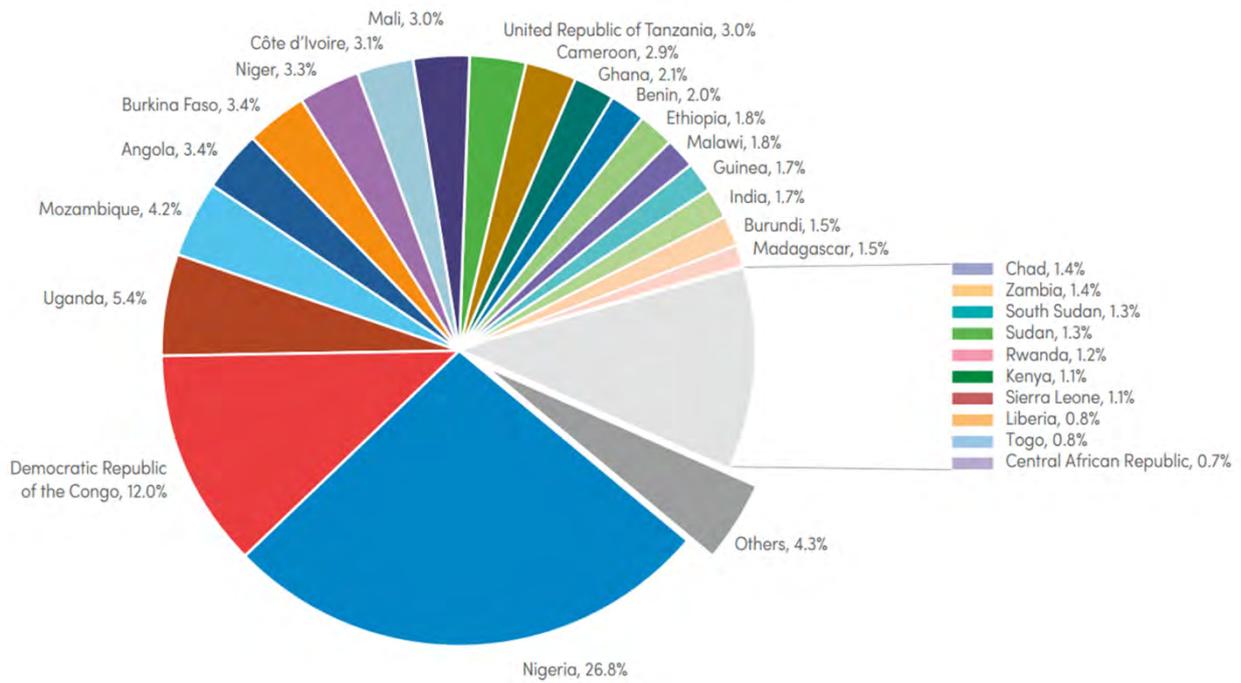


Figura 1. Distribución de los casos de malaria por país a nivel mundial (2020)⁴.

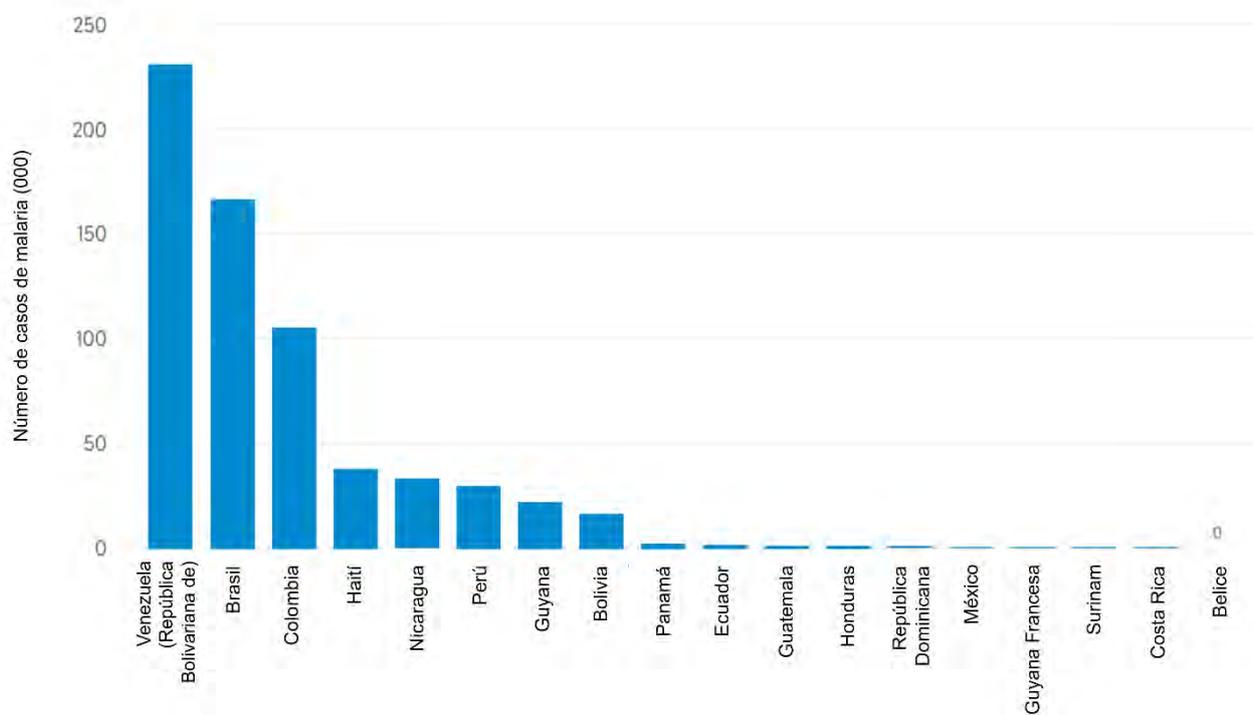


Figura 2. Distribución de casos de malaria por país en la región de las Américas (2020)⁴.

1.2. Ciclo de vida de *Plasmodium falciparum*

La infección causada por el parásito *P. falciparum* sigue representando un desafío a la salud pública difícil de superar, principalmente debido a que el parásito posee un ciclo de vida complicado, con múltiples etapas, el cual involucra a dos hospedadores: un huésped vertebrado y un insecto, que actúa también como agente vector. Como se puede observar en la Figura 3, este ciclo inicia cuando el mosquito *Anopheles* hembra inocula los esporozoítos en el ser humano por medio de una picadura (1), los cuales pueden permanecer debajo de la piel hasta seis horas antes de ingresar al torrente sanguíneo. Se estima que menos de 100 esporozoítos se inoculan por cada picadura de mosquito, y solo un tercio de estos logran llegar al hígado, lugar donde se lleva a cabo la siguiente etapa. Seguido de esto, en un periodo de dos a treinta minutos, los esporozoítos alcanzan e infectan las células hepáticas y se multiplican (2), dando lugar a la formación de decenas de miles de merozoítos. Esta etapa hepática puede durar de dos a diez días, y en ella ocurre este proceso de replicación denominado esquizogonia, que forma parte de la fase pre-eritrocítica del ciclo de vida del parásito. Pasado este tiempo, las células hepáticas infectadas se rompen, liberando una gran cantidad de merozoítos al torrente sanguíneo (3), e infectan a los glóbulos rojos (eritrocitos). Los merozoítos se reproducen asexualmente en el interior de estas células pasando por estadios de anillos, trofozoítos y esquizontes, que a su vez darán lugar a nuevos merozoítos. Los eritrocitos infectados se rompen y los merozoítos son expulsados al torrente sanguíneo, infectando nuevos glóbulos rojos (4). Esta etapa eritrocítica, tiene una duración de 48 horas y durante ella el paciente empieza a experimentar síntomas relacionados con la malaria. Posteriormente, algunos merozoítos inician una etapa de reproducción sexual, en la que producen gametocitos (5). Estos maduran en la médula ósea e ingresan a la circulación periférica después de algunos días. En este estadio, los microgametocitos (gametocitos masculinos) y los macrogametocitos

(gametocitos femeninos) pueden ser transmitidos a un nuevo mosquito a través de una segunda picadura, donde continuarán con su multiplicación (6). Los microgametocitos fecundan los macrogametocitos y se desarrollan los cigotos (7). En un periodo entre 24–36 horas, el cigoto se diferencia en ooquineto, la forma móvil del parásito, y este atraviesa la pared del intestino del mosquito para convertirse en ooquiste (8), una estructura de paredes gruesas formada en la pared del intestino del mosquito. El ooquiste desarrolla en su interior esporozoítos (9) que, una vez liberados, ascienden a las glándulas salivares. La inoculación de los esporozoítos en un nuevo hospedador perpetúa el ciclo de la malaria (1)⁶⁻⁸.

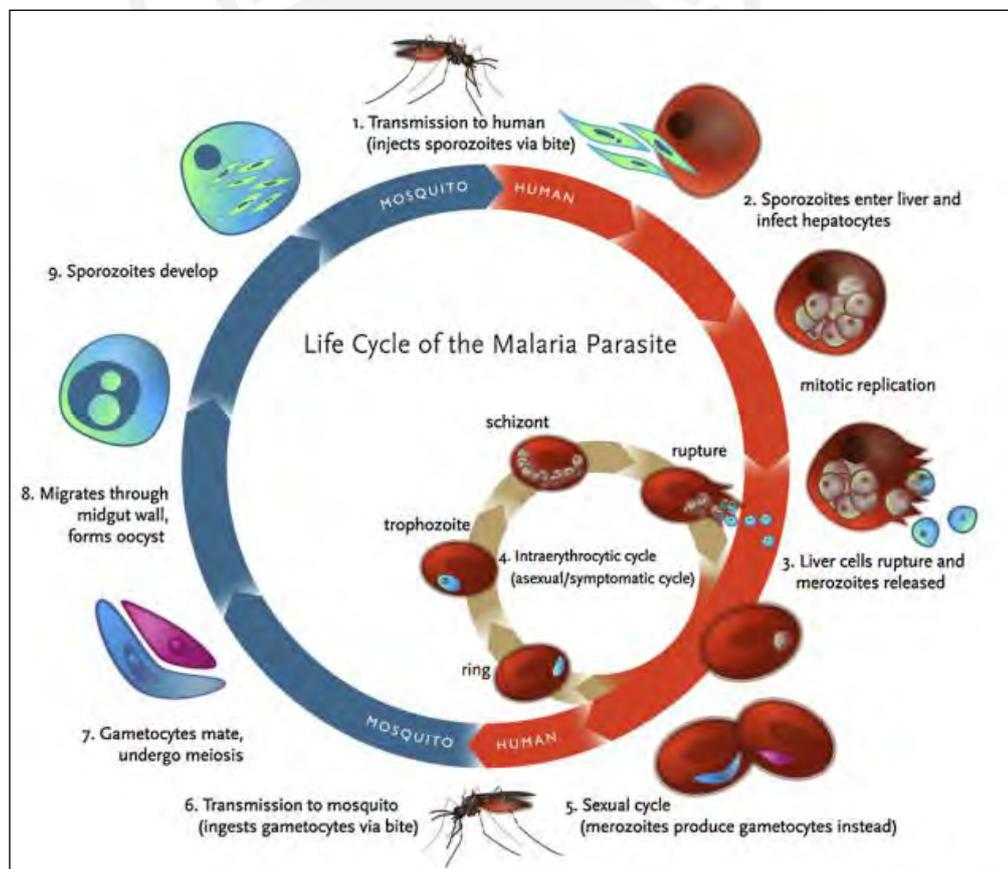


Figura 3. Ciclo de vida del parásito *Plasmodium falciparum*⁷.

1.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La malaria se puede clasificar como asintomática, sin complicaciones o grave. La primera y segunda clase pueden ser causadas por todas las especies del parásito, mientras

que la tercera de ellas suele ser causada por *P. falciparum*, y menos frecuentemente, por *P. vivax* o *P. knowlesi*⁹. Los síntomas generalmente aparecen de 7 a 10 días después de la picadura inicial del mosquito, suelen ser inespecíficos y pueden incluir fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, sudoración profusa, náuseas, vómitos, diarrea y anemia, sin hallazgos clínicos de disfunción orgánica grave⁹. Las complicaciones de la malaria grave incluyen anemia severa y daño de órganos diana, incluyendo coma (paludismo cerebral), hiperpnea (complicaciones pulmonares), hipoglucemia o lesión renal aguda^{9,10}.

Los dos métodos empleados habitualmente para el diagnóstico parasitológico de la malaria son la microscopía óptica y las pruebas inmunocromatográficas de diagnóstico rápido (PDR)¹¹. Por un lado, la microscopía proporciona un diagnóstico altamente sensible, permitiendo la identificación y cuantificación de los parásitos infectantes, aunque depende de la habilidad del microscopista. Por otro lado, las PDR detectan antígenos o enzimas dadas, específicos según la especie de *Plasmodium*, en una muestra de sangre obtenida por punción dactilar. Estas últimas son relativamente simples de realizar, no requieren electricidad y permiten el acceso universal al diagnóstico parasitológico¹¹.

2. Tratamientos convencionales de quimioterapia

2.1. Clasificación de los fármacos antipalúdicos

Según su estructura química, los fármacos antipalúdicos se pueden clasificar como: los *derivados de quinolinas*, que comprenden a los *aril-aminoalcoholes*, por ejemplo, quinidina, quinina, y mefloquina; las *4-aminoquinolinas*, por ejemplo, amodiaquina, y cloroquina; y las *8-aminoquinolinas*, por ejemplo, primaquina; los *derivados de la artemisinina*, por ejemplo, dihidroartemisinina, arteméter, artesunato; las *sulfonamidas*, por ejemplo, sulfadoxina y dapsona; las *naftoquinonas*, por ejemplo, atovacuona; las *biguanidas y derivados*, por ejemplo, clorproguanil y cicloguanil; los *fenantrenometanoles*, por ejemplo, halofantrina, lumefantrina; y las *diaminopirimidinas* como pirimetanina¹².

Según su modo de acción sobre el parásito^{13,14}, los fármacos antipalúdicos se pueden clasificar como: *inhibidores de la producción de hemozoínas*, por ejemplo, los aril-aminoalcoholes, la artemisinina y derivados, y las quinolinas; *inhibidores de la síntesis de ácido fólico*, por ejemplo, las biguanidas y derivados, y las sulfonamidas y sulfonas; *inhibidores de la transcripción o inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial*, por ejemplo, las naftoquinonas; *inhibidores de las proteínas transportadoras*, por ejemplo, las artemisinina y derivados; y *modificadores del material genético*, como las quinolinas. En la Tabla 1 se presenta estas dos clasificaciones a manera de resumen.

Por último, estos fármacos también se pueden clasificar según su acción durante la etapa evolutiva del parásito. Así se tiene a los *esquizonticidas sanguíneos o agentes supresores*, por ejemplo, quinina; *esquizonticidas tisulares*, por ejemplo, pirimetamina; *gametocitocidas*, por ejemplo, cloroquina; *hipozoitocidas*, por ejemplo, primaquina; y *esporozoicidas*¹². A continuación, se describirán estos fármacos en base a su clasificación de acuerdo a su estructura.

Tabla 1. Clasificación de los principales fármacos antipalúdicos empleados en el tratamiento y su efecto sobre el parásito.

Clases de antipalúdicos		Efecto en el parásito	Principales fármacos empleados
Derivados de quinolinas	Aril-aminoalcoholes	Inhibidores de la producción de hemozoína y modificadores de material genético (ADN)	Quinidina, quinina, mefloquina
	4-aminoquinolinas		Piperaquina, amodiaquina, cloroquina
	8-aminoquinolinas		Primaquina, tamaquina, tafenoquina
Derivados de artemisinina		Inhibidores de la producción de hemozoína, inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial e inhibidores de las proteínas de transporte	Artemisinina, dihidroartemisinina, arteméter, arteéter, artesunato
Sulfonamidas		Inhibidores de la síntesis de ácido fólico	Sulfadoxina, sulfaleno, dapsona
Naftoquinonas		Inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial	Atovacuona, ubiquinona
Biguanidas y derivados		Inhibidores de la síntesis de ácido fólico	Proguanil, clorproguanil
Diaminopirimidinas		Inhibidores de la síntesis de ácido fólico	Pirimetanina
Fenantreno-metanoles		Inhibidores de la producción de hemozoína	Halofantrina, lumefantrina

2.1.1. Compuestos derivados de quinolinas

Esta familia de compuestos se caracteriza por la presencia de un grupo aromático heterocíclico de quinolina (1) y se puede dividir en tres subgrupos: (i) los *aril-aminoalcoholes*, tales como la quinina (2), la quinidina (3) y la mefloquina (4), (ii) las *4-aminoquinolinas*, como la cloroquina (5), la piperquina (6) y la amodiaquina (7), y (iii) las *8-aminoquinolinas* que incluyen a la primaquina (8), la pamaquina y la tafenoquina (9) (Figura 4). Las quinolinas son una de las clases más antiguas de antipalúdicos y están presentes en varios de los fármacos empleados hoy en día. Esta familia se deriva estructuralmente de la quinina (2), el componente activo contra la malaria encontrado naturalmente en el árbol de la quina. Este fue el primer compuesto antipalúdico en ser identificado y aislado en 1820¹⁵. Desde entonces, se empleó como único tratamiento contra la malaria por casi dos siglos. A pesar de su relativa baja eficiencia y tolerabilidad, es uno de los pocos medicamentos recomendados para tratar la forma severa de malaria¹⁵. Aunque no se conoce su mecanismo de acción exacto, se plantea que puede inhibir la digestión de la hemoglobina. Esto se debe a que se ha reportado que inhibe la adenosina trifosfatasa de las vacuolas alimentarias del *P. falciparum*; un mecanismo que parece ser independiente de su alcalinización de la vacuola alimentaria¹⁶.

Del mismo modo, la quinidina (3), el estereoisómero de la quinina, además de presentar actividad antipalúdica, también es empleada como regulador del ritmo cardíaco. Este compuesto presenta un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de eliminación de 6 a 8 horas en adultos, y 3 a 4 horas en niños. Entre sus principales efectos secundarios se encuentran diarrea, náuseas y vómitos¹⁷.

Por otro lado, la mefloquina (4) fue introducida por primera vez en 1984 y presenta un tiempo de vida media de eliminación de 8 a 15 días¹⁴. Actualmente se

prescribe como fármaco de prevención por, al menos, dos semanas antes de viajar al área de transmisión. Sin embargo, puede presentar efectos secundarios como mareos, dificultad para dormir, ansiedad, sueños vívidos y alteraciones visuales¹⁸.

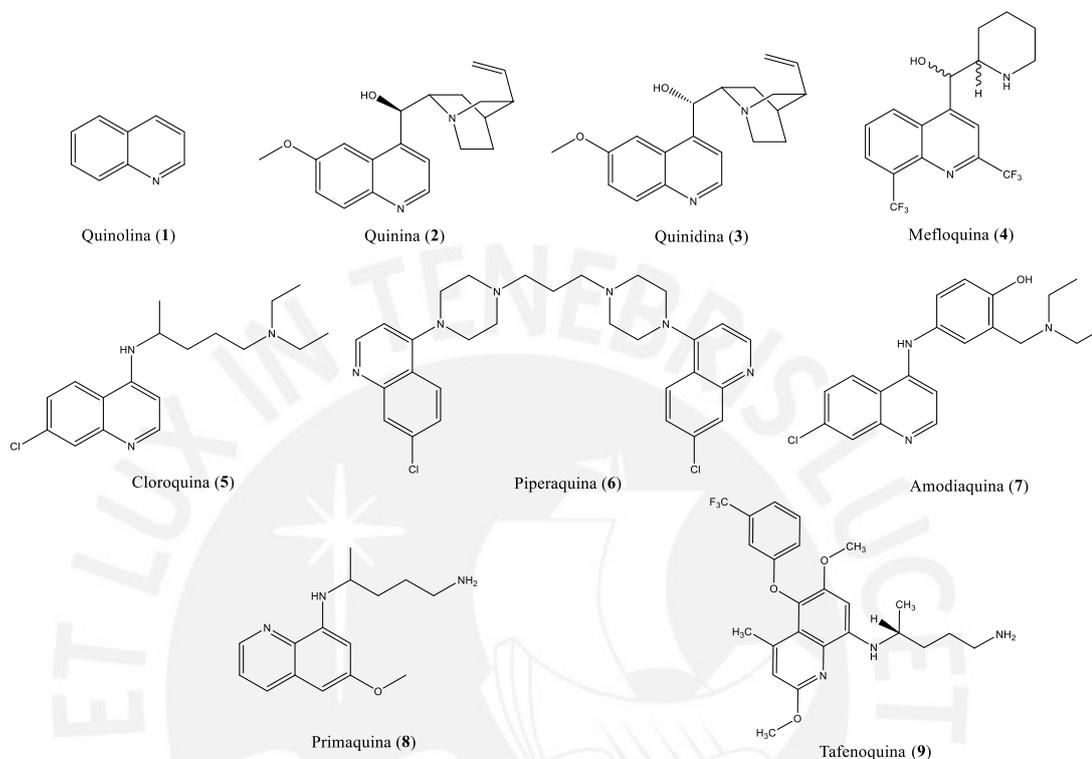


Figura 4. Principales fármacos antipalúdicos basados en la estructura de la quinolina.

Dentro del subgrupo de las 4-aminoquinolinas, y de la familia de las quinolinas en general, la cloroquina (5) es el fármaco más popular y representativo. Su fama se debió a su alta eficacia, buena tolerancia en el paciente y al bajo riesgo de efectos secundarios en comparación con la quinina, y su relevancia como fármaco se mantuvo por cerca de cinco décadas^{15,19}. Tanto la desetilcloroquina, uno de sus metabolitos, como el fármaco original disminuyen lentamente su concentración en el cuerpo, con un tiempo de vida media de eliminación de 20 a 60 días. Algunos efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, mareos, náuseas y prurito²⁰. Al igual que la mefloquina, es prescrita como un fármaco de prevención y de tratamiento. Se recomienda adquirirla en farmacias autorizadas, al igual que los demás fármacos, puesto que, a menudo, estos medicamentos suelen estar contaminados, son falsificados o son de mala calidad²¹. Este

subgrupo de compuestos solo es activo contra las etapas sanguíneas del ciclo de vida del parásito, durante las cuales se degrada la hemoglobina¹⁶. El metabolismo del parásito implica la ingestión de entre 60-80% de la hemoglobina del hospedador vertebrado hacia su vacuola digestiva, por un proceso de tipo fagocitosis¹⁵. Este organelo posee un pH ácido (4.8 – 5.5) y está especializado en catalizar la degradación de hemoglobina, cuyos monómeros son empleados para sintetizar aminoácidos esenciales para el crecimiento y desarrollo del parásito^{22,23}. En dicho proceso de degradación se libera el grupo hemo (protoporfirina IX-Fe²⁺ o PPIX-Fe²⁺) como subproducto tóxico para el parásito, por lo que es oxidado rápidamente a hematina (PPIX-Fe³⁺). Este último compuesto puede cristalizarse, convirtiéndose en hemozoína, el cual es tóxico para el huésped vertebrado^{22,23}. En particular, la cloroquina interfiere con la vía de desintoxicación del grupo hemo en los parásitos de la malaria¹⁶. Esta molécula, al ser una base débil, se concentra en el interior de la vacuola del parásito debido a una diferencia de pH entre el citoplasma y dicho organelo^{13,16}. Una vez dentro de este, se convierte en una forma protonada impermeable a la membrana del mismo, donde queda atrapada. Otra posible ruta de acción de la cloroquina implica su unión al grupo hemo liberado después de la digestión de la hemoglobina, lo que impide su conversión en hemozoína cristalina^{13,16}. Es así que, la acumulación de estos monómeros hemo tóxicos o del complejo hemo-cloroquina, o ambos, es lo que se cree que termina por matar al parásito^{13,16}.

Otro fármaco perteneciente al grupo de las 4-aminoquinolinas es la piperquina (**6**), la cual presenta una estructura de bis-4-aminoquinolina. Este fármaco fue introducido por primera vez en la década 1960 pero, debido a su excesivo uso, se desarrolló resistencia luego de pocos años¹⁴. Sin embargo, gracias a su buena tolerabilidad, ahora se administra en conjunto con dihidroartemisinina (**11**) (Figura 5)¹⁵.

La amodiaquina (7) también pertenece a este grupo de las 4-aminoquinolinas. Fue introducida por primera vez en 1945 y presenta un tiempo de vida media en el cuerpo de 3 a 12 horas, mientras que su metabolito activo, la monodesetilamodiaquina, tiene un tiempo de vida media de 4 a 10 días. Los primeros reportes de resistencia se registraron en la década de 1990 y actualmente, se ha confirmado su resistencia en América del Sur, Asia y África Oriental¹⁴.

Finalmente, en el subgrupo de las 8-aminoquinolinas, los fármacos más representativos son la primaquina (8) y la tafenoquina (9). El primer fármaco antipalúdico sintético desarrollado en la década de 1920 fue la plasmocina o pamaquina¹⁹. Pese a su alta efectividad, algunos años más tarde se descubrió que era demasiado tóxico, por lo que se sintetizó su análogo primaquina¹⁹. La primaquina (8) fue introducida por primera vez en 1950, y actualmente es considerada altamente eficaz contra infecciones no complicadas causadas por *P. vivax*²⁴. Presenta un tiempo de vida media de 6 a 12 horas²⁵; sin embargo, no es recomendado como un método de profilaxis debido a sus efectos secundarios tóxicos como metahemoglobinemia y hemólisis¹⁵. Para superar dicha desventaja, se desarrolló la tafenoquina (9), cuyo tiempo de vida media más largo permite el tratamiento con una sola dosis. Además, inhibe múltiples etapas de vida de varias especies de *Plasmodium*. Sin embargo, a pesar de su aprobación, los mecanismos detrás de la actividad y los efectos adversos de la tafenoquina se desconocen en gran medida hasta la actualidad²⁶.

2.1.2. Compuestos derivados de la artemisinina

Esta familia presenta un puente de peróxido dentro de un ciclo de 1,2,4-trioxano, el cual contiene una estructura base de una lactona sesquiterpénica. La artemisinina (10) (Figura 5) es el ingrediente activo del extracto de *Artemisia annua* (Qing Hao), que se

ha empleado durante cientos de años en la medicina herbal china tradicional para tratar enfermedades febriles¹⁶. En la década de 1960, los científicos chinos comenzaron una búsqueda exhaustiva de nuevos compuestos antimicrobianos, la cual reveló las nuevas propiedades antipalúdicas de la artemisinina¹⁶. No obstante, recién en la década de 1980, esta y sus derivados fueron introducidos como monoterapia antipalúdica¹⁴. La artemisinina y sus derivados son antipalúdicos muy potentes y específicos, y producen respuestas clínicas y parasitológicas más rápidas que cualquier otro antipalúdico de uso clínico¹⁶.

No obstante, la síntesis de la artemisinina era demasiado costosa para ser llevada a cabo a nivel comercial¹⁵. Por ello, poco tiempo después, se desarrollaron derivados semisintéticos: la dihidroartemisinina (DHA, **11**), el arteméter (**12**), el arteéter (**13**), y el artesunato (**14**) (Figura 5), que empleaban al ácido artemisínico como precursor y reducían en parte estos costos²⁷. Los derivados de la artemisinina son más potentes y más solubles en agua que el fármaco original. Además, son extremadamente activos para disminuir la cantidad de parásitos, más que cualquier otro antipalúdico disponible; y, al mismo tiempo, tienen una respuesta sintomática rápida^{15,28}. Asimismo, presentan mejor tolerabilidad y biodisponibilidad oral que la artemisinina²⁹. También se absorben y eliminan rápidamente del cuerpo, con un tiempo de vida media de entre 0.7 a 3 horas³⁰ (excepto el arteméter (**12**), el cual tiene un $t_{1/2} = 5-6 \text{ h}^{14,30}$), lo cual permite que los parásitos no se expongan a concentraciones sub-terapéuticas, si la dosis es adecuada. Por ende, estos fármacos reducen los riesgos de que se genere resistencia²⁸; aunque, a su vez, requieren de una ingesta más frecuente para lograr la efectividad deseada. Para evitar este último inconveniente, se administra junto con un fármaco de acción prolongada, como se explicará más adelante.

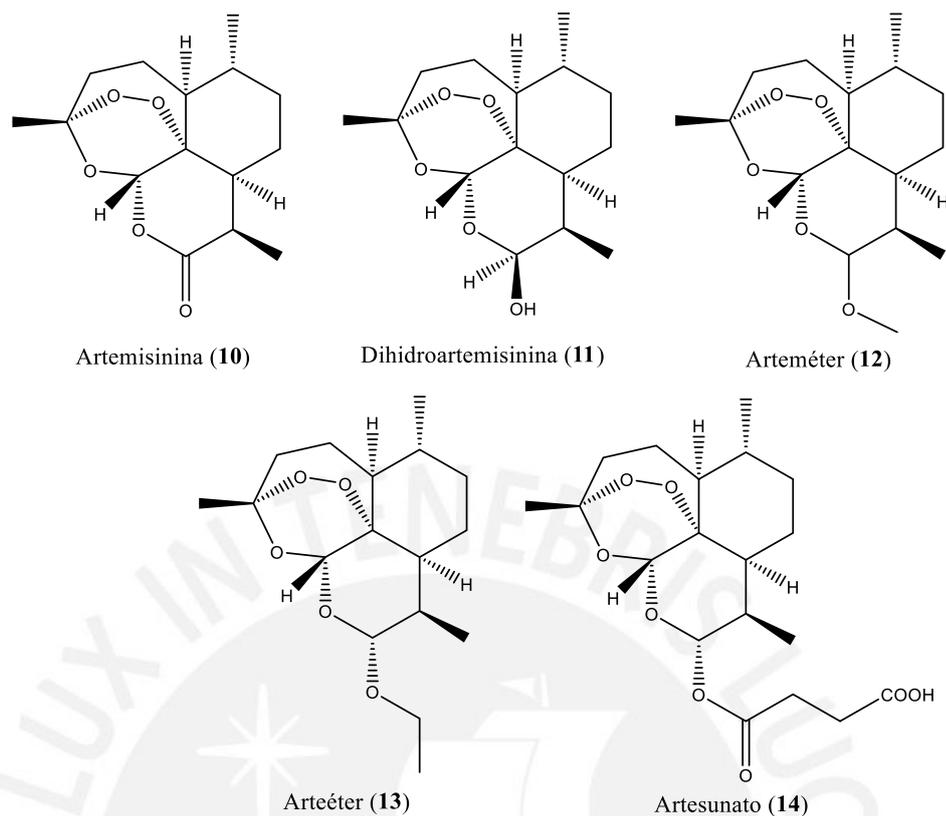


Figura 5. Compuestos derivados de la artemisinina.

Pese a que su modo de acción exacto no es del todo entendido, se sabe que muestran efectos en todas las etapas de la infección: tanto en las etapas asexuales preeritrocíticas (etapa hepática) y eritrocíticas (etapa sanguínea) dentro del huésped, como en la etapa sexual como agentes gametocitocidas. Asimismo, algunos estudios de relación estructura-actividad han indicado que la presencia del puente endoperoxido dentro de la lactona sesquiterpénica es esencial para la actividad antipalúdica¹⁵. Este grupo funcional es conocido por ser una fuente de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) como radicales hidroxilo y superóxido. Se ha sugerido que dicho puente peróxido es activado catalíticamente al interactuar con el grupo hemo intraparasitario. Esto genera la formación de intermediarios radicalarios que parecen dañar objetivos intracelulares específicos por medio de alquilación³¹. Esto quiere decir que no actúan como las típicas ROS que dañan proteínas, ácidos nucleicos y lípidos;

sino que posiblemente forma aductos covalentes con biomoléculas esenciales del parásito, lo que explicaría su efecto altamente tóxico y específico³¹.

El descubrimiento y aislamiento de la artemisinina liderado por Tu Youyou cambió drásticamente el panorama de la terapia antipalúdica³². La investigación de Youyou permitió la transición de medicamentos a base de quinolina a terapias a base de artemisinina y cambió la dirección de la investigación en el desarrollo de fármacos antipalúdicos³². Por los impactos en la salud global y en el desarrollo de terapias antipalúdicas, se reconoció a Tu Youyou con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 2015³³.

Por último, un compuesto que vale la pena mencionar es el artefenomel. Este nuevo candidato a fármaco antipalúdico sintético se caracteriza por tener un anillo de trioxolano, el cual incluye un puente endoperóxido de manera similar a las artemisininas y, además, posee un anillo de amantadina. Es considerado un fármaco de acción prolongada, con un tiempo de vida media de eliminación de 46 a 62 horas y, presenta una buena tolerabilidad en el paciente³⁴.

2.1.3. Otras familias de compuestos antipalúdicos

La familia de fármacos antifolatos está formada por pares de fármacos compuestos por una sulfamida (sulfadoxina (**15**), sulfaleno (**16**) o dapsona (**17**)) y pirimetamina (**19**), proguanil o clorproguanil (Figura 6). Estos pares de fármacos se suelen administrar en combinaciones de proporciones fijas y los ejemplos más representativos son la sulfadoxina-pirimetamina (SP) y clorproguanil-dapsona (CD). La actividad antipalúdica de estos agentes se basa en la inhibición de la síntesis del ácido fólico³⁵. La pirimetamina (**19**) y las biguanidas (proguanil y clorproguanil) inhiben la dihidrofolato reductasa (DHFR), enzima responsable de la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato, y estas presentan mayor afinidad con la enzima

parasitaria que con la humana³⁵. Asimismo, las sulfamidas (**15**, **16** y **17**) inhiben a la dihidropteroato sintetasa (DHPS), otra enzima que participa en la vía del ácido fólico, pero que, además, no es producida por los mamíferos³⁵. Estos dos inhibidores funcionan de manera conjunta agotando la fuente de tetrahidrofolato, una coenzima que interviene en la ruta sintética del ADN, interfiriendo así en la síntesis de ADN del parásito³⁵.

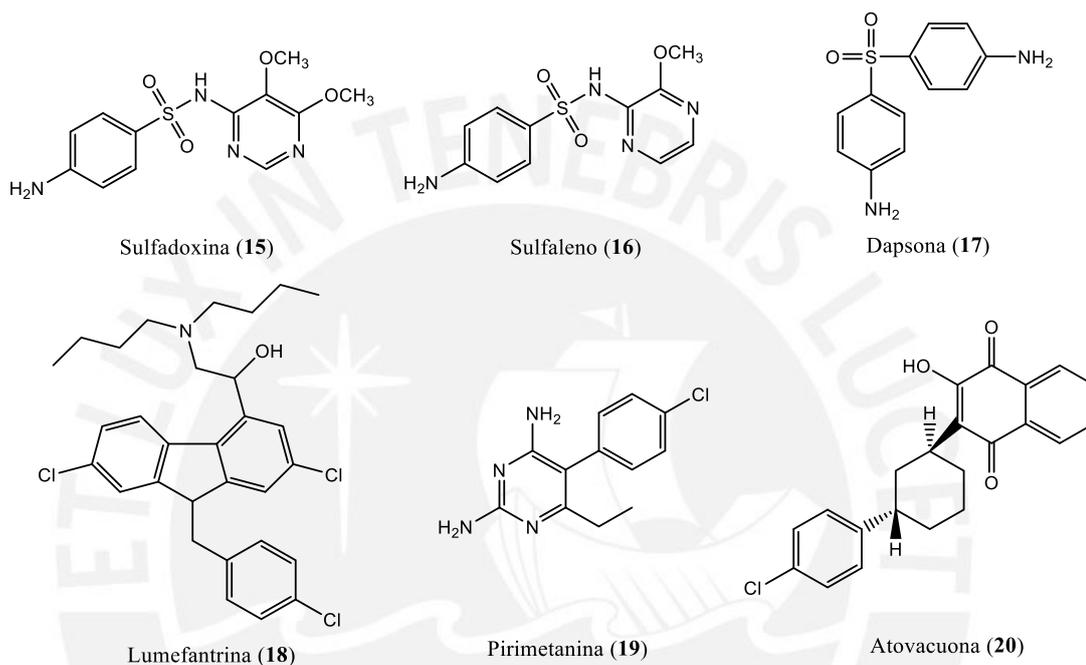


Figura 6. Otras familias de fármacos antipalúdicos.

Otro fármaco importante es la lumefantrina (**18**), el cual pertenece al grupo de fenantreno-metanoles¹⁴ y es altamente eficaz contra cepas resistentes y sensibles a cloroquina de *P. falciparum*. Pese a que es menos efectiva que su análogo halofantrina, se prefiere a la lumefantrina (**18**) debido a que no induce cardiotoxicidad¹⁵. La lumefantrina es un fármaco de larga duración, con una vida media de 3 a 10 días, introducido a inicios de este siglo en combinación con arteméter (**12**)¹⁴. Pese a que su mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, se cree que la lumefantrina ejerce su efecto antipalúdico en la vacuola ácida del parásito al interactuar con el grupo hemo¹⁶.

Por otro lado, la pirimetanina (**19**) es un fármaco perteneciente al grupo de las diaminopirimidinas, que estuvo disponible comercialmente en la década de 1940. Al igual que la lumefantrina (**18**), es un fármaco de acción prolongada, con un tiempo de vida media de 2 a 19 días¹⁴. Por último, la atovacuona (**20**) se encuentra en el grupo de las naftoquinonas. Fue introducido como fármaco por primera vez en 1996 y tiene un tiempo de vida media de eliminación variable de 1 a 6 días¹⁴.

Lamentablemente, pese a la existencia de una amplia diversidad de fármacos como se ha descrito, muchos de estos han dejado de ser eficaces por la resistencia desarrollada por parte del parásito. Esto último es un problema sumamente preocupante que amenaza el control de esta enfermedad infecciosa.

2.2. Desarrollo de resistencia a los fármacos antipalúdicos

El surgimiento de la resistencia por parte del parásito a los medicamentos implica la ocurrencia de mutaciones o duplicaciones de genes que le confieren una susceptibilidad reducida a los medicamentos³⁶. Históricamente, se ha comprobado que es más probable que surja resistencia en ambientes de baja transmisión de la enfermedad, a pesar de que la cantidad total de parásitos circulantes y, por tanto, la probabilidad de que ocurran eventos genéticos espontáneos es menor que en ambientes de alta transmisión de la enfermedad¹⁴. Una explicación para este aparente contradictorio comportamiento es la inmunidad del huésped, la cual puede contribuir sustancialmente a la eliminación de parásitos resistentes parciales y también ocasiona que los niños mayores y los adultos puedan portar cantidades sustanciales de parásitos sin causar enfermedades¹⁴. Este no es el caso en áreas de baja transmisión, donde las infecciones múltiples son mucho menos comunes, las personas infectadas son menos preinmunes, generalmente más propensas a ser sintomáticas y, como consecuencia, a ser tratadas con posibles medicamentos antipalúdicos de mala calidad,

programas de tratamiento incompletos o monoterapias¹⁴. En ese sentido, la resistencia tiende a aparecer primero en entornos de baja transmisión, como en el sudeste asiático o América del Sur, antes de expandirse a entornos de alta transmisión, como el África subsahariana¹⁴. Cabe mencionar que la rapidez de la aparición de resistencia a los medicamentos varía dependiendo de cada agente. Por ejemplo, la resistencia a la atovacuona surgió muy rápidamente, mientras que la resistencia a la cloroquina tardó más años en desarrollarse y está asociada con múltiples mutaciones en el genoma del parásito³⁷.

Adicionalmente, la alta prevalencia de infección, la reproducción sexual y la gran biomasa del parásito contribuyen al desarrollo de un parásito resistente. Estos factores presentan un desafío en la optimización de las estrategias de tratamiento con fármacos³⁷. Por todo ello, es necesaria una vigilancia meticulosa de la aparición y distribución de la resistencia a la artemisinina y a los fármacos asociados para poder orientar las medidas de salud pública¹⁴. Dicha tarea podría facilitarse en gran medida por la creciente disponibilidad de marcadores genéticos asociados a la resistencia a los medicamentos antipalúdicos. Estos, cuando están validados, son de gran relevancia para detectar y monitorear en tiempo real la distribución geoespacial de los parásitos resistentes¹⁴. Hasta la fecha, las firmas moleculares conocidas son mutaciones en genes o cambios en el número de copias de genes que codifican para el objetivo (diana) farmacológico del parásito o para transportar proteínas involucradas en la entrada y salida intraparasitaria de los fármacos¹⁴.

Asimismo, la administración deficiente de los medicamentos ha sido una importante fuerza motora de la resistencia a los medicamentos antipalúdicos. Debido a que los fármacos aplicados individualmente como mefloquina, sulfadoxina, pirimetamina y cloroquina, en sus inicios eran fácilmente accesibles económicamente, estos comenzaron

a usarse de manera indiscriminada. En la década de 1950, fueron considerados como la terapia de primera línea contra la malaria, pero poco a poco fueron perdiendo efectividad.

A partir de esta experiencia de desarrollo de resistencia farmacológica, en 2007 la OMS prohibió oficialmente las monoterapias orales con artemisinina y recomendó reemplazarlas por terapias combinadas de dos o más fármacos, ya que el uso indebido o excesivo de monoterapias orales a base de artemisinina representaba una amenaza para la vida terapéutica de estos fármacos al fomentar la aparición de la resistencia a los mismos.

2.3. Terapia combinada

Los únicos tratamientos antipalúdicos que no mostraron resistencia fueron las terapias derivadas de la artemisinina. Por lo que, a inicios de este siglo, la introducción de las terapias combinadas con artemisinina proporcionó un tratamiento antipalúdico totalmente necesario y altamente eficaz¹⁴. Desde entonces, la OMS recomienda la terapia combinada basada en artemisinina (ACT) como el tratamiento de primera línea contra casos no complicados de malaria, específicamente para *Plasmodium falciparum*^{37,38}. Según el Informe de Intervención contra la Malaria de la Presidencia de los Estados Unidos (EE. UU.)³⁹, esta forma de terapia es la más confiable para tratar los casos comunes de malaria.

La ACT consiste en la administración de dos tipos de fármacos: un agente de acción farmacológica corta como la artemisinina u otros derivados (Figura 5); y un agente de acción prolongada como un fármaco de la familia de las quinolinas o de la familia de las sulfonamidas (Figura 4 y Figura 6), que permita la eliminación de los parásitos residuales. De este modo, se puede atacar al parásito y prevenir el desarrollo de resistencia al mismo tiempo, reduciendo el tiempo de tratamiento de siete a tres días. Las cinco ACT actualmente recomendadas por la OMS incluyen las combinaciones arteméter-

lumefantrina (AL), artesunato-amodiaquina (ASAQ), artesunato-mefloquina (ASMQ), artesunato-sulfadoxina-pirimetamina (ASSP) y dihidroartemisinina-piperaquina (DP)⁴⁰.

No obstante, a pesar de las medidas tomadas para alargar el tiempo de vida de las artemisininas y sus derivados, ha sido reportada una susceptibilidad reducida por parte de los parásitos a la artemisinina en el Gran Mekong (Asia) en la década pasada^{41,42}. Del mismo modo, se ha identificado la resistencia generalizada a medicamentos asociados como sulfadoxina-pirimetamina (SP) en África y Asia³⁷. Asimismo, hace más de una década se reportó que la ASMQ, la ACT más utilizada en el sudeste asiático, presentaba resistencia¹⁵. También se ha encontrado que la DP, una de las últimas en introducirse, muestra resistencia en Papúa Nueva Guinea. En la actualidad, los medicamentos siguen funcionando, pero tardan más en ser efectivos¹⁵. A pesar de las alteraciones observadas en la sensibilidad del parásito a las artemisininas, las ACT siguen siendo efectivas clínica y parasitológicamente, cuando se asocian con un fármaco altamente eficaz⁴³. Desafortunadamente, otros costos asociados al proceso de manufactura de los derivados hace que las ACT no sean fácilmente accesibles para los pacientes en países endémicos⁴⁴.

Como se ha descrito, actualmente se dispone de varios fármacos antipalúdicos, pero la resistencia parasitaria generalizada, la toxicidad y el elevado costo limitan su uso. Por ello, además de la vigilancia que debe hacerse a los fármacos actuales para controlar el surgimiento de resistencia a los mismos, es importante invertir recursos en la investigación de nuevos fármacos antipalúdicos, a partir de nuevos compuestos o a partir de un rediseño de los compuestos ya utilizados. Esto último se explora en el siguiente capítulo, en el cual se describen fármacos que han sido modificados con la introducción de un elemento metálico, con el fin de revertir la resistencia al mismo y/o incrementar su actividad antipalúdica.

3. Nuevos prospectos basados en metales

Como se mencionó en el capítulo anterior, se han empleado diversos compuestos orgánicos como medicamentos antipalúdicos, tales como la cloroquina, la artemisinina y derivados, la piperquina y la mefloquina, entre otros. Asimismo, los tratamientos actuales para casos no complicados se basan en la combinación de dos o tres de estos fármacos. Sin embargo, el problema de resistencia de los parásitos a los medicamentos clásicos y a los fármacos asociados de la terapia combinada ha motivado la búsqueda de nuevos fármacos.

Un enfoque empleado para desarrollar nuevos fármacos implica la modificación estructural de agentes antipalúdicos ya existentes. En ese sentido, una estrategia de diseño de nuevos fármacos para la terapia contra la malaria es la coordinación de un metal de transición en la estructura de compuestos orgánicos con actividad antipalúdica conocida⁴⁵. Esta es una estrategia que se aplica desde hace varias décadas, y que permanece vigente en el tratamiento de muchas enfermedades, debido a la relevancia de los metales en entornos biológicos. Por ejemplo, la actividad farmacológica de compuestos basados en platino (cisplatino, carboplatino), titanio (budotitano, dicloruro de titanoceno), oro (auronofina) y cobre (diacwadipiamcobre), entre otros (Figura 7), como agentes terapéuticos contra el cáncer, la artritis y el VIH, demuestran el gran aporte que pueden dar a la medicina⁴⁶.

Los principales beneficios que presenta el uso de metales en fármacos son la posibilidad de preparar complejos estables con estructuras predecibles, la elección selectiva de ligandos según su afinidad y el creciente conocimiento sobre el comportamiento de los complejos metálicos en entornos biológicos¹². Además, la unión de fragmentos orgánicos con un metal puede ayudar a reducir la toxicidad asociada del mismo al permitir que el fármaco sea más específico en su biodistribución; así como el metal puede contribuir a mejorar la actividad biológica de una estructura orgánica ya existente, por ejemplo, al extender su tiempo de residencia en el organismo⁴⁷.

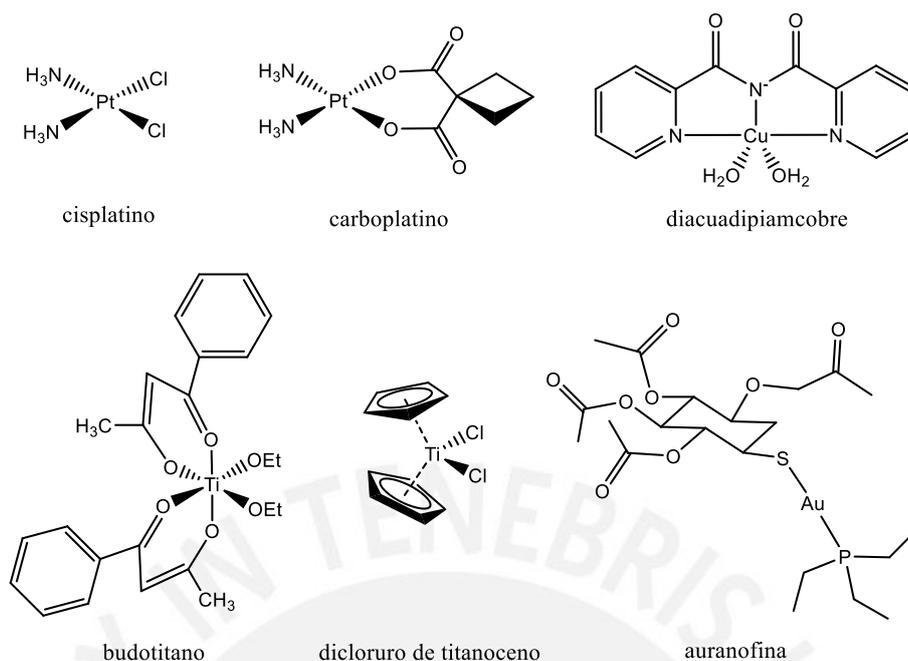


Figura 7. Ejemplos de complejos metálicos en diversas aplicaciones medicinales.

Otra estrategia en el diseño de fármacos basados en metales, además de la formación de compuestos de coordinación como los mostrados en la Figura 7, es la síntesis de compuestos híbridos, en donde se combinan covalentemente un fragmento organometálico con una estructura orgánica. Comúnmente, esta estructura orgánica suele ser un fragmento (o la totalidad) de un fármaco de uso clínico para el tratamiento de una enfermedad. En la Figura 8 se muestra una representación gráfica de las partes de un fármaco híbrido: usualmente está conformado por un farmacóforo, responsable de la actividad biológica de un fármaco; un fragmento metálico; y un grupo enlazador o *linker*⁴⁸.

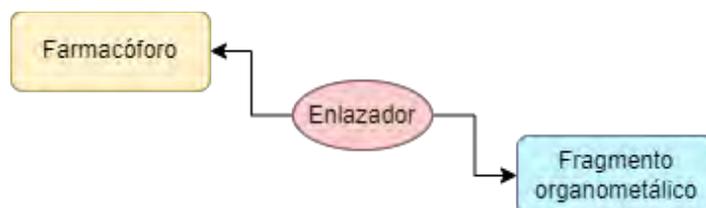


Figura 8. Ilustración representativa de un fármaco híbrido.

Un ejemplo que destaca en este grupo son los derivados ferrocenilo de los fármacos tamoxifeno e hidroxitamoxifeno, denominados ferrocifenos (Figura 9), que poseen la característica de ser antiproliferativos en células de cáncer de mama⁴⁹. La incorporación de un resto de ferrocenilo en un fármaco conocido se dio a conocer por primera vez en la década de 1960. Sin embargo, los verdaderos avances en la química organometálica medicinal moderna ocurrieron en 1996 y 1997, con el descubrimiento independiente de los candidatos a fármacos ferrocifeno y ferroquina, respectivamente⁵⁰. En el cuerpo, el tamoxifeno (**21**) (Figura 9) se oxida a hidroxitamoxifeno (**22**), que compite con las moléculas nativas para unirse a los receptores de estrógeno α ($ER\alpha$)⁵⁰. De esta forma, el hidroxitamoxifeno (**22**) reprime la transcripción de ADN mediada por estradiol en el tejido tumoral, provocando la muerte celular. En contraste, se encontró que tanto el ferrocifeno (**23**) como el ferrocifenol (**24**) eran altamente activos contra las células cancerosas dependientes ($ER\alpha^+$) e independientes ($ER\alpha^-$) de hormonas, mientras que el hidroxitamoxifeno (**22**) solo es activo contra células $ER\alpha^+$ ^{50,51}. Esto es altamente significativo ya que aproximadamente un tercio de las células en todos los cánceres de mama pertenecen al tipo $ER\alpha^-$, y no pueden ser tratados con terapia hormonal con hidroxitamoxifeno (**22**). Otra notable ventaja de los ferrocifenos es su capacidad para inducir la muerte celular por vías distintas a las vías apoptóticas o proapoptóticas. Esto es, mediante la inducción de la senescencia, la detención de la proliferación y la defensa contra la transformación oncogénica⁵¹. Finalmente, otra característica importante es la selectividad citotóxica encontrada para los ferrocifenos, los cuales son 110–120 veces más activos en células cancerosas que en células sanas^{50,51}.

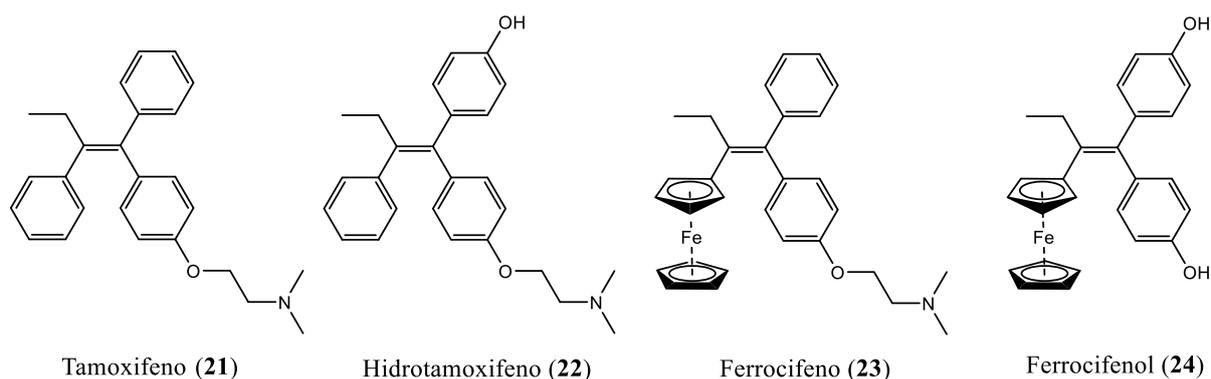


Figura 9. Estructuras del tamoxifeno y sus derivados ferrocifenos.

Con respecto a los fármacos antipalúdicos basados en metales preparados y estudiados, se conocen ejemplos de los dos tipos mencionados: compuestos de coordinación metálica en los cuales el ligando tiene actividad farmacológica y compuestos híbridos en los cuales el metal se combina con un fragmento o con la totalidad de un fármaco. A continuación, se describirán ejemplos de potenciales fármacos desarrollados dentro de estas dos categorías de compuestos.

3.1. Complejos metálicos

Los complejos basados en rutenio (Ru) están atrayendo cada vez más la atención como agentes quimioterapéuticos potenciales contra una variedad de enfermedades. Su química se ha estudiado ampliamente, en especial con ligandos de relevancia biológica. Su coordinación octaédrica acuosa en los estados de oxidación (II) y (III), junto con su capacidad para imitar la unión del hierro a ciertas moléculas biológicas, además de una baja toxicidad demostrada, hacen del rutenio una opción atractiva para el desarrollo de nuevos metalofármacos^{45,52}.

Un primer ejemplo reportado en la literatura es la serie de complejos de Ru- π -areno-cloroquina que son activos contra cepas de *P. falciparum* sensibles y resistentes a cloroquina (CQ)⁵². La actividad de los complejos (25) – (28) (Figura 10) se evaluó *in vitro* contra cuatro cepas sensibles a cloroquina (FcB1, 3D7, PFB y F32) y tres cepas resistentes

a cloroquina (W2, Dd2 y K1) de *P. falciparum*. En la Tabla 2 se puede observar que todos los compuestos estudiados presentan actividad (IC_{50}) frente a los parásitos de la malaria. En el caso de las cepas sensibles a CQ, no existen diferencias significativas entre las actividades de los distintos complejos Ru-CQ comparado con el fármaco estándar CQ. Por el contrario, en el caso de los parásitos resistentes a CQ, la potencia de todos los complejos es consistentemente más alta que la de CQ, con la única excepción de que **(28)** tiene una actividad ligeramente menor que CQ contra la cepa W2 altamente resistente⁵². Las actividades más altas se observaron para el complejo **(27)**, el cual fue casi 5 veces más activo que CQDP frente a las cepas Dd2 y K1, y 2.4 veces mejor frente a W2, todas resistentes a CQ. Por tanto, es evidente que la combinación del fragmento Ru(II)- π -areno y cloroquina en un solo complejo produce una mejora de la actividad contra cepas resistentes del parásito. Se ha planteado que la disminución de la resistencia se debe principalmente a un aumento en la lipofilidad del fármaco, aunque se sigue trabajando para comprender los mecanismos de acción de estos nuevos derivados^{45,52}.

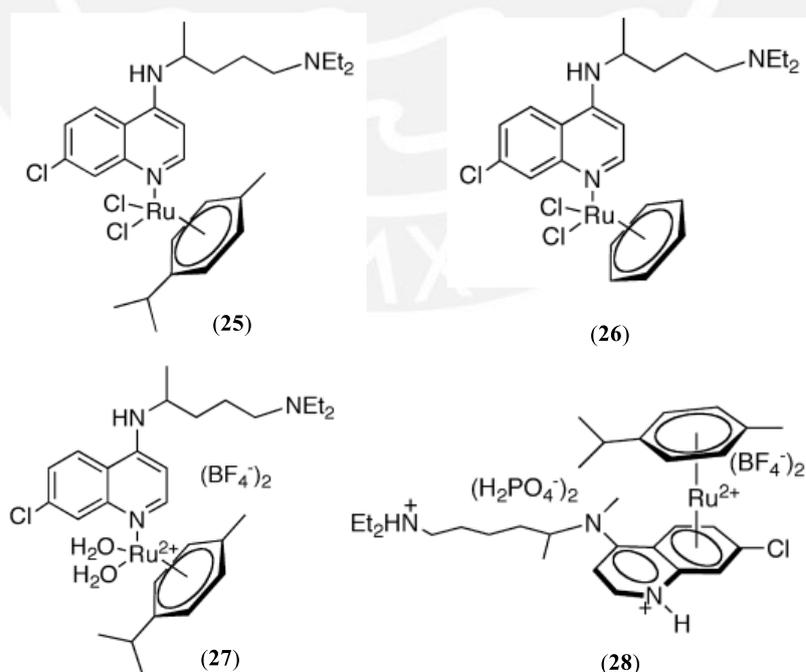


Figura 10. Estructuras de los complejos de Ru (II), [Ru- π -areno-cloroquina].

Tabla 2. Actividad antipalúdica de los complejos de [Ru- π -areno-cloroquina]⁵².

Comp.	IC ₅₀ (nM)						
	Cepas sensibles				Cepas resistentes		
	FcB1	PFB	F32	3D7	Dd2	K1	W2
25	120.0 ± 4.0	109.0 ± 15.1	11.5 ± 1.8	19.6 ± 3.4	483 ± 110	600 ± 87	1667
26	81.6 ± 1.2	79.0 ± 4.9	13.2 ± 0.2	17.9 ± 1.5	442 ± 30	508 ± 84	1619
27	96.5 ± 6.0	122.6 ± 15.2	22.5 ± 0.4	19.5 ± 2.1	234 ± 41	353 ± 61	906
28	–	–	–	19.3 ± 2.8	557 ± 49	529 ± 97	2549
CQDP^a	45.6 ± 4.5	58.3 ± 8.5	8.2 ± 1.3	39.5 ± 7.0	1184 ± 188	1883 ± 165	2155

^aCQDP = Cloroquina-difosfato, es la forma en la que administra la cloroquina.

Asimismo, se continuaron desarrollando estudios de complejos de Ru, impulsados por el éxito inicial de estos como agentes anticancerígenos, antimetastásicos y citotóxicos⁵³. Por ello, se ha evaluado la actividad antipalúdica de tres complejos de ciclopentadienilrutenio(II) de fórmula general $[(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{N-N})][\text{PF}_6^-]$ (Figura 11), donde N–N representa un ligando del tipo biperidina o fenantrolina. Esta estructura aparece en estudios contra el cáncer, pero hasta ahora no se había estudiado su actividad antipalúdica⁵³.

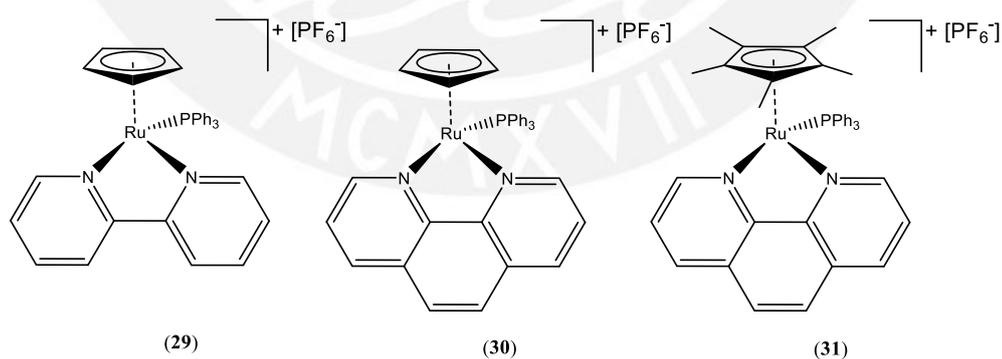


Figura 11. Estructuras de los complejos del tipo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{N-N})][\text{PF}_6^-]$.

Se determinó la actividad antipalúdica (IC₅₀) de los compuestos (29) – (31) frente a las cepas en etapa sanguínea 3D7-GFP (que expresa la proteína verde fluorescente) sensible a cloroquina, Dd2 resistente a cloroquina y IPC5202 resistente a la artemisinina. Estos

valores se determinaron en células hepáticas humanas (HepG2), los cuales se muestran en la Tabla 3⁵³. Los compuestos estándares dihidroartemisinina (DHA), cloroquina (CQ) y primaquina se incluyeron como controles en estos experimentos.

Tabla 3. Actividad antipalúdica *in vitro* en etapa sanguínea de complejos del tipo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{N-N})][\text{PF}_6]^{53}$.

Compuesto	Cepas en etapa sanguínea - IC ₅₀ (nM)		
	3D7-GFP	Dd2	IPC5202
29	9.6 ± 3.0	53 ± 25	83 ± 9
30	7.69 ± 0.22	60 ± 30	68 ± 14
31	12 ± 6	71 ± 16	78 ± 4
DHA	14.40 ± 0.01	29 ± 9	46 ± 12
CQ	15.8 ± 0.8	340 ± 21	54 ± 3
Primaquina	244 ± 15	585 ± 42	880 ± 116

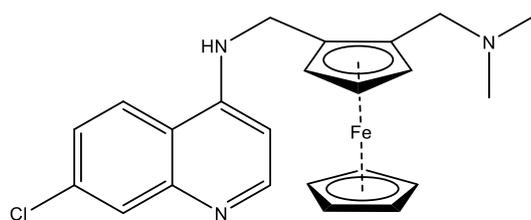
Estos valores revelan que estos compuestos son muy potentes contra la cepa 3D7-GFP, con valores de IC₅₀ que oscilan entre 7.69 y 12 nM. Hasta donde se sabe, los compuestos (**29**) y (**30**) son los primeros compuestos con la estructura rutenio-areno que muestran valores IC₅₀ de una sola cifra en la escala nanomolar frente a esta cepa⁵³. Todos los compuestos presentaron menor actividad frente a la cepa Dd2 resistente a CQ que frente a la cepa 3D7-GFP sensible, pero con valores IC₅₀ inferiores a los de cloroquina⁵³.

Se sospecha que la lipofilidad inducida por la trifenilfosfina (PPh₃) en la esfera de coordinación del complejo puede tener un papel importante en la alta actividad antipalúdica⁵³. Sin embargo, la mayor lipofilidad de (**31**), en comparación con la de (**30**), inducida por el ligando pentametilciclopentadienilo (Cp*) más voluminoso, no condujo a una mayor actividad antipalúdica⁵³. Cabe mencionar que todos los complejos (**29**) – (**31**) presentaron baja citotoxicidad contra las células HepG2, con valores de CC₅₀ que oscilan entre 6.1 y 10.8 μM, siendo (**29**) aquel con un mejor perfil⁵³.

A partir de los estudios presentados, se podría afirmar que los complejos del tipo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{N-N})][\text{PF}_6]$ serían los más activos. En particular, tanto para la cepa 3D7, sensible a CQ, como para la cepa ICP5202, resistente a DHA, se puede observar que **(30)** es el complejo que lidera en actividad y citotoxicidad, aunque su actividad se ve disminuida ligeramente para la cepa Dd2, resistente a CQ. De la misma forma, el complejo **(29)** es el más activo frente a la cepa Dd2, aunque ninguno de estos tres es más eficiente que la dihidroartemisinina (DHA) frente a ICP5202. Estos complejos del tipo *half-sandwich* destacan por sus actividades en la escala nanomolar nunca antes reportadas en la literatura para este tipo de compuestos. Dichos resultados sugerirían que tanto el anillo ciclopentadienil (Cp) como el anillo areno podrían ser estructuras prometedoras que potencien la actividad antipalúdica de estos candidatos a fármacos, por lo que es de interés continuar su exploración.

3.2. Compuestos híbridos

Las primeras investigaciones dirigidas a superar la resistencia de fármacos económicos y efectivos como la cloroquina **(5)** incluyeron estudios con candidatos que incorporaron un resto de ferrocenilo a la estructura del fármaco ya existente. Un compuesto rápidamente identificado como efectivo fue la ferroquina (FQ, **32**) (Figura 12), la cual se encontró que era activa contra cepas sensibles y resistentes a cloroquina *in vivo*⁵⁴. Se encontró que FQ **(32)** era hasta 20 veces más eficaz que la cloroquina misma, en cepas resistentes a cloroquina (W2), con valores de IC_{50} entre 5 – 241 nM¹⁵ (comparado con 1880 ± 170 nM para cloroquina sola⁵²). Por ello, en 2003, FQ progresó a estudios clínicos; y en 2015, pasó a ensayos clínicos de fase II en combinación con artefenomel⁵⁰.



Ferroquina (32)

Figura 12. Estructura de la ferroquina.

A pesar de los numerosos estudios de relación estructura-actividad que involucran 120 derivados, FQ (32) sigue siendo el compuesto líder, pues no se ha encontrado un reemplazo más activo que dicho compuesto. Se ha propuesto que la actividad biológica de FQ (32) se deriva de dos modos de acción⁵⁰. El primero de ellos es similar al de la cloroquina, de modo que su esqueleto de 4-aminoquinolina de naturaleza básica le permite acumularse en la vacuola digestiva ácida del parásito⁵⁰, previniendo la biomineralización de la hemozoína⁵⁵. Al inhibirse la biomineralización del grupo hemo, el parásito muere, como se mencionó anteriormente⁴⁹. El segundo mecanismo de acción de FQ (32) implica que el grupo ferrocenilo genere radicales $\cdot\text{OH}$ en condiciones oxidantes a través de una reacción similar a la de Fenton, como se muestra en la reacción (1) a continuación⁵⁶:



La generación de estos radicales dentro de los glóbulos rojos infectados con *P. falciparum* se ha confirmado mediante una sonda fluorescente radiométrica⁵⁷. Otro factor que se propone que contribuye a su actividad antipalúdica es la capacidad de inhibir la formación de merozoitos ((3) en Figura 3). Se ha hipotetizado que dicha actividad, que garantiza que las células eviten la reinvasión, es consecuencia de la generación de radicales $\cdot\text{OH}$ por el grupo metaloceno⁵⁰.

Por otro lado, a mediados de la década del 2000, un grupo de científicos en Francia notaron que un metabolito derivado de la cloroquina, la hidroxiclороquina, era menos tóxico que la cloroquina, pero lamentablemente no es activo contra cepas resistentes a CQ

de *P. falciparum*⁵⁸. Asimismo, la ferroquina ha demostrado ser marcadamente efectiva contra cepas resistentes a CQ. En base a estos dos conceptos, se decidió sintetizar y estudiar la actividad antipalúdica de nuevos compuestos híbridos bioorganometálicos derivados de hidroxiferroquina (Figura 13) que abarquen ambas propiedades: una asumida menor toxicidad asociada a una actividad restaurada contra los parásitos resistentes a CQ⁵⁸.

En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos de evaluar la actividad antipalúdica de los compuestos (33) – (35) (Figura 13) *in vitro* contra las cepas 3D7, sensible a CQ; y W2, resistente a CQ⁵⁸. Asimismo, se empleó cloroquina (CQ), mefloquina (MF), artesunato (ARS) y ferroquina (FQ) como estándares para comparar dichas actividades.

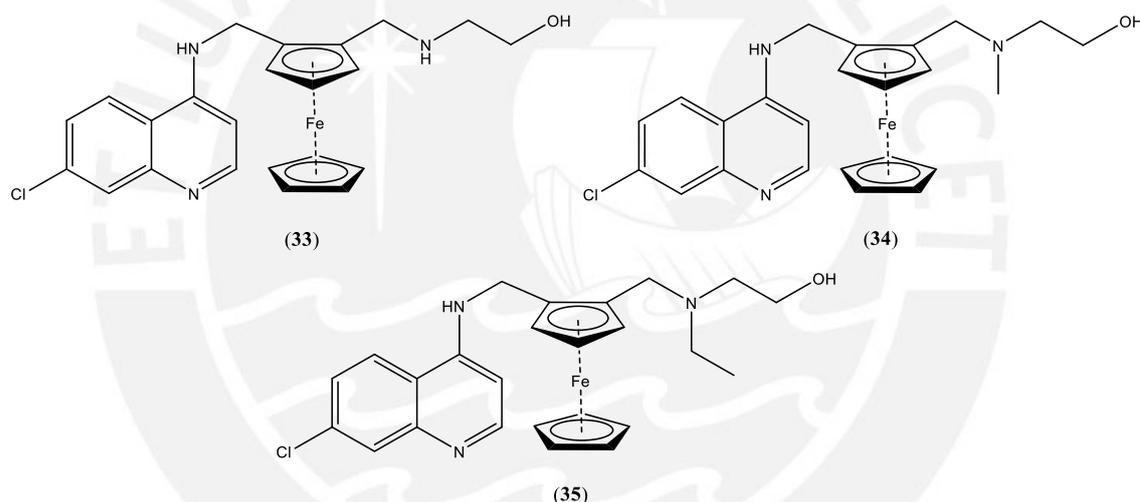


Figura 13. Estructura de los derivados de hidroxiferroquina.

En dicho estudio se observó que todos los compuestos sintetizados fueron más activos contra las cepas resistentes que el estándar de CQ⁵⁸. Adicionalmente, se pudo notar que la actividad aumenta en hasta 6.5 veces contra la cepa resistente a CQ al alquilar con un grupo etilo en el N más cercano al grupo hidroxilo ((33) vs. (35)). Asimismo, (35) fue el compuesto más activo de los tres, siendo incluso más activo que el estándar MF y ligeramente menor que la FQ⁵⁸. Esto es coherente con la hipótesis de que a mayor lipofilia, se observa también una mayor actividad antipalúdica. También se puede resaltar de los estudios de citotoxicidad que (35) es casi 5 veces menos tóxico que la FQ,

por lo que podría considerarse una alternativa potencial para la quimioterapia de malaria no complicada resistente a CQ⁵⁸.

Tabla 4. Actividades antipalúdicas (IC₅₀) *in vivo* contra cepas de *P. falciparum* de los compuestos (33) – (35)⁵⁸.

Compuesto	IC ₅₀ (nM)		CC ₅₀ (μM) ^a
	3D7	W2	
33	15.4 ± 5.5	133.2 ± 7.4	>2.3
34	21.5 ± 14.5	30 ± 8.8	9.1 ± 6.6
35	11.7 ± 5.7	20.4 ± 1.1	>10
CQ	10.6 ± 5.6	138.9 ± 20	54.4 ± 23.9
MF	38.7 ± 5.3	14.9 ± 0.4	–
ARS	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.2	–
FQ	7.8 ± 2.9	9.7 ± 2.4	>2.4

^aConcentración citotóxica requerida para reducir la viabilidad celular de MT-4 en un 50%.

Por otro lado, un estudio reportó que las quinolonas y fluoroquinolonas eran activas contra *P. falciparum*⁵⁹. Se ha demostrado que el ciprofloxacino, un derivado de la familia de las fluoroquinolonas, afecta al parásito al provocar la formación de apicoplastos anormales y una "muerte retardada" de los parásitos tratados⁶⁰. Asimismo, como ya ha sido mencionado, a partir de estudios estructura-actividad de FQ (32) se encontró que el aumento de la hidrofobicidad del compuesto jugaría un rol importante en la mejora de la actividad antipalúdica⁶¹. En ese sentido, para aumentar la hidrofobicidad y, por ende, la actividad antipalúdica del ciprofloxacino, se derivatizó este compuesto con un sustituyente ferrocenilo en el anillo de quinolona. Adicionalmente, para mejorar aún más el carácter hidrofóbico de estos compuestos, se realizó la esterificación de etilo del grupo ácido carboxílico del ciprofloxacino, dando lugar a los compuestos (36), (37) y (38) (Figura 14)⁶¹.

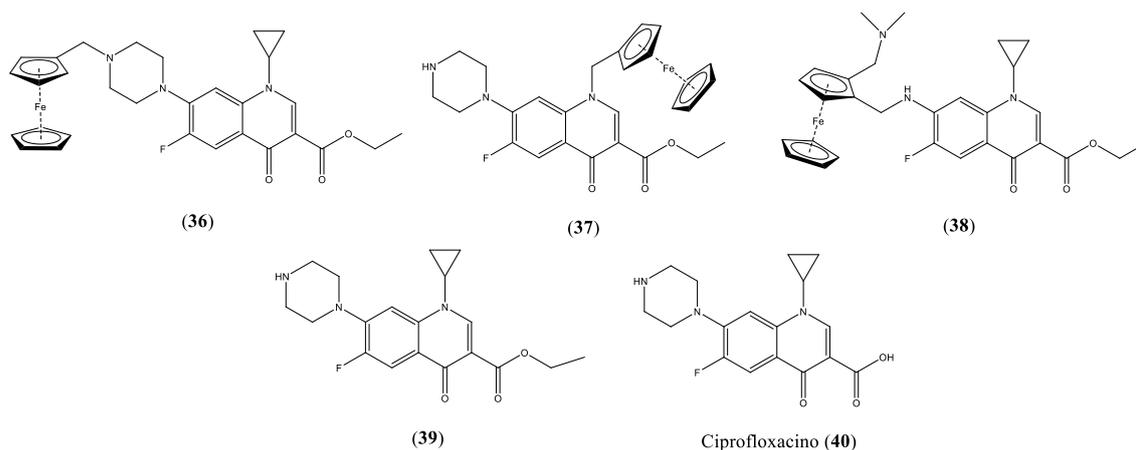


Figura 14. Estructura de los derivados de ciprofloxacino con un grupo ferrocenilo.

En la Tabla 5 se muestran las actividades antipalúdicas (IC_{50}) de estos compuestos frente a las cepas sensibles a CQ (3D7) y resistentes a CQ (W2), junto con la actividad del éster de etilo de ciprofloxacino (39) y de los fármacos estándar ciprofloxacino (CIPRO, 40), cloroquina (CQ), quinina y artesunato.

Tabla 5. Valores de la actividad antipalúdica *in vitro* de los compuestos (36) – (39) contra cepas 3D7 y W2 después de 48 y 96 h de exposición⁶¹.

Compuesto	IC_{50} (μ M) después de 48 h ^a		IC_{50} (μ M) después de 96 h ^a	
	3D7	W2	3D7	W2
36	2.7 \pm 0.4	3.8 \pm 0.7	2.6 \pm 0.2	2.9 \pm 0.4
37	1.7 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	1.0 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2
38	2.8 \pm 0.5	2.2 \pm 0.9	3.2 \pm 0.3	2.5 \pm 0.3
39	3.1 \pm 0.4	3.9 \pm 0.6	1.6 \pm 0.4	3.1 \pm 0.4
CIPRO (40)	45.9 \pm 3.8	119.3 \pm 17.8	10.1 \pm 3.4	14.1 \pm 4.3
CQ	19 \pm 4	480 \pm 50	21 \pm 3	462 \pm 57
Quinina	186 \pm 20	520 \pm 42	162 \pm 22	456 \pm 61
Artesunato	1.7 \pm 0.4	2.4 \pm 0.7	2 \pm 0.5	2.1 \pm 0.8

^aLos valores de IC_{50} son la media de cinco experimentos para cada cepa \pm desviación estándar.

De estos resultados mostrados, se puede concluir que la esterificación de etilo del ciprofloxacino (39), genera un aumento significativo en la actividad al cabo de 48 horas de

exposición al parásito (15 veces para 3D7 y 30 veces para W2); y que el intercambio del grupo ciclopropilo por un resto ferrocenilmetilo (**39** vs. **37**) conllevó a una ganancia adicional de aproximadamente el doble en actividad. Paralelamente, también se evaluó la toxicidad de (**36**) – (**39**) *in vitro* utilizando células de bazo de ratón. Se encontró que el compuesto (**37**) era más tóxico que el fármaco original ciprofloxacino, pero menos tóxico que la CQ. Asimismo, el compuesto (**39**) parece muy prometedor, ya que es menos tóxico que el (**37**) para una actividad solo dos veces menor.

Al comparar los tres grupos de híbridos, la ferroquina (**32**) se mantiene como el compuesto con mejor actividad antipalúdica. No obstante, también representan una potencial alternativa los compuestos derivados de hidroxiferroquina ((**33**) – (**35**)), ya que muestran actividades antipalúdicas en el rango nanomolar; mientras que los derivados de ciprofloxacino presentan actividades de hasta tres órdenes menor (rango micromolar). Además, cabe resaltar que el compuesto (**35**) es especialmente prometedor debido a su reducida citotoxicidad, de casi 5 veces menor que la FQ. Asimismo, se puede concluir que la introducción de un grupo ferrocenilo en un fármaco o en moléculas análogas a un determinado fármaco tiene un efecto marcado en las propiedades moleculares, como la producción de especies reactivas de oxígeno, la activación redox o un cambio en la lipofilidad⁵⁰, lo que a su vez puede potenciar la actividad del compuesto original y que, por ende, vale la pena explorar el enorme potencial de esta estrategia.

4. Conclusiones y perspectivas

Se puede concluir que, pese a los numerosos fármacos con actividad antipalúdica actualmente disponibles, hay factores determinantes como la resistencia parasitaria ampliamente extendida, la toxicidad asociada a los mismos y un elevado costo, que acortan significativamente su uso. En consecuencia, se recomienda mantener una vigilancia constante a la administración de fármacos actuales para controlar, y minimizar en lo posible, el desarrollo de resistencia a los mismos. Por esa misma razón, se debe invertir recursos en la investigación de nuevos candidatos a fármacos antipalúdicos, con el fin de revertir la resistencia a los ya existentes y/o incrementar su actividad antipalúdica.

Adicionalmente, el desarrollo de candidatos a fármacos con la incorporación de metales presenta respuestas positivas en su actividad antipalúdica, especialmente contra cepas resistentes a fármacos actualmente empleados. En el enfoque de síntesis de complejos metálicos, los compuestos más exitosos fueron los complejos de rutenio de la forma $[(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)(\text{N-N})][\text{PF}_6]$, los cuales presentaron una actividad mejorada comparada con los complejos basados en cloroquina. En particular, se puede concluir que el grupo ciclopentadienil (Cp) podría ser una unidad estructural prometedora como ligando para el desarrollo de candidatos a fármacos antipalúdicos. Del mismo modo, en el enfoque de síntesis de compuestos híbridos basados en metales, el ejemplo que más destaca es la ferroquina, la cual se encontró que era hasta 20 veces más eficaz que su fármaco original. Específicamente, se concluye que la adición de un grupo ferrocenilo a la estructura de un fármaco o derivado, genera un notable efecto en las propiedades moleculares y, por ende, en sus actividades antipalúdicas. Por todo ello, vale la pena explorar el enorme potencial de estas estrategias.

5. Referencias

- (1) Centers for Disease Control and Prevention. *Global Health - Infographics - World Malaria Day*. https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/malaria-parasitic-diseases/world_malaria_day.htm (accedido 2022-05-02).
- (2) World Health Organization. *Malaria*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accedido 2022-05-25).
- (3) Medicines for Malaria Venture. *5 species of Plasmodium parasites*. <https://www.mmv.org/malaria-medicines/5-species-plasmodium-parasites> (accedido 2022-11-11).
- (4) World Health Organization. *World Malaria Report 2021*; 2021.
- (5) Centers for Disease Control and Prevention. *Malaria - Features - 2022 World Malaria Day*. https://www.cdc.gov/malaria/features/world_malaria_day_2022.html (accedido 2022-05-02).
- (6) Mandala, W. L.; Harawa, V.; Dzinjalama, F.; Tembo, D. The Role of Different Components of the Immune System against Plasmodium Falciparum Malaria: Possible Contribution towards Malaria Vaccine Development. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2021**, *246*, 111425. <https://doi.org/10.1016/J.MOLBIOPARA.2021.111425>.
- (7) Klein, E. Y. Antimalarial Drug Resistance: A Review of the Biology and Strategies to Delay Emergence and Spread. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2013**, *41* (4), 311–317. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2012.12.007>.
- (8) Ukegbu, C. V.; Christophides, G. K.; Vlachou, D. Identification of Three Novel Plasmodium Factors Involved in Ookinete to Oocyst Developmental Transition. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2021**, *11* (634273), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.634273>.
- (9) Medicines for Malaria Venture. *Definitions and symptoms*. <https://www.mmv.org/malaria-medicines/definitions-and-symptoms> (accedido 2022-11-11).
- (10) Severe Malaria Observatory. *Severe Malaria Criteria, Features & Definition*. <https://www.severemalaria.org/severe-malaria/severe-malaria-criteria-features-definition> (accedido 2022-11-11).
- (11) World Health Organization. *WHO Guidelines for Malaria*; 2021.
- (12) Marcelino, P. R. F.; Moreira, M. B.; Lacerda, T. M.; da Silva, S. S. Metal-Based Drugs for Treatment of Malaria. *Biomed. Appl. Met.* **2018**, 167–193.

- https://doi.org/10.1007/978-3-319-74814-6_8.
- (13) Waller, D. G.; Sampson, A. P. Chemotherapy of Infections. En *Medical Pharmacology and Therapeutics*; Elsevier, 2018; pp 581–629. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7167-6.00051-8>.
 - (14) Menard, D.; Dondorp, A. Antimalarial Drug Resistance: A Threat to Malaria Elimination. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2017**, *7* (7), 1–24. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025619>.
 - (15) Salas, P. F.; Herrmann, C.; Orvig, C. Metalloantimalarials. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (5), 3450–3492. <https://doi.org/10.1021/cr3001252>.
 - (16) McCarthy, J. S.; Price, R. N. Antimalarial Drugs. En *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*; Bennett, John E.; Dolin, Raphael; Blaser, M. J., Ed.; W.B. Saunders: Philadelphia, 2019; pp 519-534.e5.
 - (17) Harvey, R. D.; Grant, A. O. Agents Used in Cardiac Arrhythmias. En *Basic & Clinical Pharmacology*; Katzung, B. G., Vanderah, T. W., Eds.; McGraw Hill, 2021.
 - (18) Centers for Disease Control and Prevention. *Medicines for the Prevention of Malaria While Traveling Mefloquine*; 2007.
 - (19) Foley, M.; Tilley, L. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79* (1), 55–87. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(98\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(98)00012-6).
 - (20) Aghahowa, S. E., Obianwu, H.O., Isah, A. O., Arhewoh, I. M. Chloroquine-Induced Pruritus. *Indian J. Pharm. Sci.* **2010**, *72* (3), 283–289. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.70471>.
 - (21) Centers for Disease Control and Prevention. *Medicines for the Prevention of Malaria While Traveling Chloroquine*; 2007.
 - (22) Goldberg, D. E.; Slater, A. F. G.; Cerami, A.; Henderson, G. B. Hemoglobin Degradation in the Malaria Parasite Plasmodium Falciparum: An Ordered Process in a Unique Organelle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1990**, *87* (8), 2935. <https://doi.org/10.1073/PNAS.87.8.2931>.
 - (23) Olafson, K. N.; Ketchum, M. A.; Rimer, J. D.; Vekilov, P. G. Mechanisms of Hematin Crystallization and Inhibition by the Antimalarial Drug Chloroquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, *112* (16), 4946–4951. <https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.1501023112>.
 - (24) Negreiros, S.; Farias, S.; Viana, G. M. R.; Okoth, S. A.; Chenet, S. M.; De Souza, T. M. H.; Marchesini, P.; Udhayakumar, V.; Povoia, M. M.; Santelli, A. C. F. S.; De Oliveira,

- A. M. E. Efficacy of Chloroquine and Primaquine for the Treatment of Uncomplicated Plasmodium Vivax Malaria in Cruzeiro Do Sul, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2016**, *95* (5), 1061–1068. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0075>.
- (25) White, N. J. Clinical Pharmacokinetics of Antimalarial Drugs. *Clin. Pharmacokinet.* **1985**, *10* (3), 187–215. <https://doi.org/10.2165/00003088-198510030-00001>.
- (26) Lu, K.-Y.; Derbyshire, E. R. Tafenoquine: A Step toward Malaria Elimination. *Biochemistry* **2020**, *59* (8), 911–920. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b01105>.
- (27) Kung, S. H.; Lund, S.; Murarka, A.; McPhee, D.; Paddon, C. J. Approaches and Recent Developments for the Commercial Production of Semi-Synthetic Artemisinin. *Front. Plant Sci.* **2018**, *9* (87), 1–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00087>.
- (28) Ferreira, P. Molecular Basis for the Mechanisms of Action and Resistance to Artemisinin Combination Therapy in Plasmodium Falciparum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, 2010. <https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/40330/PedroFerreira.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accedido 2023-04-17).
- (29) Konstat-Korzenny, E.; Ascencio-Aragón, J. A.; Niezen-Lugo, S.; Vázquez-López, R. Artemisinin and Its Synthetic Derivatives as a Possible Therapy for Cancer. *Med. Sci.* **2018**, *6* (1), 1–10. <https://doi.org/10.3390/MEDSCI6010019>.
- (30) Price, R. N. Artemisinin Drugs: Novel Antimalarial Agents. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2000**, *9* (8), 1815–1827. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.8.1815>.
- (31) Meshnick, S. R. Artemisinin: Mechanisms of Action, Resistance and Toxicity. *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32* (13), 1655–1660. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(02\)00194-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(02)00194-7).
- (32) Su, X. Z.; Miller, L. H. The Discovery of Artemisinin and Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Sci. China. Life Sci.* **2015**, *58* (11), 1179. <https://doi.org/10.1007/S11427-015-4948-7>.
- (33) *The Nobel Prize | Women who changed science | Tu Youyou.* <https://www.nobelprize.org/womenwhochangedscience/stories/tu-youyou> (accedido 2022-11-30).
- (34) Phyto, A. P.; Jittamala, P.; Nosten, F. H.; Pukrittayakamee, S.; Imwong, M.; White, N. J.; Duparc, S.; Macintyre, F.; Baker, M.; Möhrle, J. J. Antimalarial Activity of Artefenomel (OZ439), a Novel Synthetic Antimalarial Endoperoxide, in Patients with Plasmodium Falciparum and Plasmodium Vivax Malaria: An Open-Label Phase 2 Trial. *Lancet. Infect. Dis.* **2016**, *16* (1), 69. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00320-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00320-5).
- (35) Winstanley, P.; Ward, S. Malaria Chemotherapy. *Adv. Parasitol.* **2006**, *61*, 47–76. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(05\)61002-0](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(05)61002-0).

- (36) White, N. J. Antimalarial Drug Resistance. *J. Clin. Invest.* **2004**, *113* (8), 1092. <https://doi.org/10.1172/JCI21682>.
- (37) Daily, J. P. Antimalarial Drug Therapy: The Role of Parasite Biology and Drug Resistance. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *46* (12), 1487–1497. <https://doi.org/10.1177/0091270006294276>.
- (38) World Health Organization. *WORLD MALARIA REPORT 2020: 20 Years of Global Progress and Challenges*; 2020. <https://www.wipo.int/amc/en/> (accessido 2022-10-06).
- (39) CDC; USAID. *U.S. President's Malaria Initiative 16th Annual Report to Congress*; 2022. <https://d1u4sg1s9ptc4z.cloudfront.net/uploads/2022/04/PMI-16th-Annual-Report.pdf> (accessido 2022-10-06).
- (40) Hernandez Maldonado, J.; Grundmann, O. Drug-Drug Interactions of Artemisinin-Based Combination Therapies in Malaria Treatment: A Narrative Review of the Literature. *J. Clin. Pharmacol.* **2022**, *62* (10), 1197–1205. <https://doi.org/10.1002/JCPH.2073>.
- (41) Dondorp, A. M.; Nosten, F.; Yi, P.; Das, D.; Phyto, A. P.; Tarning, J.; Lwin, K. M.; Ariey, F.; Hanpithakpong, W.; Lee, S. J.; Ringwald, P.; Silamut, K.; Imwong, M.; Chotivanich, K.; Lim, P.; Herdman, T.; An, S. S.; Yeung, S.; Singhasivanon, P.; Day, N. P. J.; Lindergardh, N.; Socheat, D.; White, N. J. Artemisinin Resistance in *Plasmodium Falciparum* Malaria. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361* (5), 455. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0808859>.
- (42) Taft, B. R.; Yokokawa, F.; Kirrane, T.; Mata, A. C.; Huang, R.; Blaquiére, N.; Waldron, G.; Zou, B.; Simon, O.; Vankadara, S.; Chan, W. L.; Ding, M.; Sim, S.; Straimer, J.; Guiguemde, A.; Lakshminarayana, S. B.; Jain, J. P.; Bodenreider, C.; Thompson, C.; Lanshoeft, C.; Shu, W.; Fang, E.; Qumber, J.; Chan, K.; Pei, L.; Chen, Y. L.; Schulz, H.; Lim, J.; Abas, S. N.; Ang, X.; Liu, Y.; Angulo-Barturen, I.; Jiménez-Díaz, M. B.; Gamo, F. J.; Crespo-Fernandez, B.; Rosenthal, P. J.; Cooper, R. A.; Tumwebaze, P.; Aguiar, A. C. C.; Campo, B.; Campbell, S.; Wagner, J.; Diagana, T. T.; Sarko, C. Discovery and Preclinical Pharmacology of INE963, a Potent and Fast-Acting Blood-Stage Antimalarial with a High Barrier to Resistance and Potential for Single-Dose Cures in Uncomplicated Malaria. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (5), 3798–3813. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01995>.
- (43) Nsanzabana, C. Resistance to Artemisinin Combination Therapies (ACTs): Do Not Forget the Partner Drug! *Trop. Med. Infect. Dis.* **2019**, *4* (1), 1–11. <https://doi.org/10.3390/TROPICALMED4010026>.

- (44) Hale, V.; Keasling, J. D.; Renninger, N.; Diagana, T. T. Microbially Derived Artemisinin: A Biotechnology Solution to the Global Problem of Access to Affordable Antimalarial Drugs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *77* (6), 198–202.
- (45) Sekhon, Bhupinder Singh; Bimal, N. Transition Metal-Based Anti-Malarial. *J. Pharm. Educ. Res.* **2012**, *3* (2), 52–63.
- (46) Lawrance, G. A. Complexes and Commerce. En *Introduction to Coordination Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2009; pp 251–267. <https://doi.org/10.1002/9780470687123.ch9>.
- (47) Sanchez-Delgado, R. A.; Anzellotti, A. Metal Complexes as Chemotherapeutic Agents Against Tropical Diseases: Trypanosomiasis, Malaria and Leishmaniasis. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2004**, *4* (1), 23–30. <https://doi.org/10.2174/1389557043487493>.
- (48) Lödige, M.; Hirsch, L. Design and Synthesis of Novel Hybrid Molecules against Malaria. *Int. J. Med. Chem.* **2015**, *2015*, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2015/458319>.
- (49) Jaouen, G.; Vessières, A.; Top, S.; Jaouen, P. G. Ferrocifen Type Anti Cancer Drugs. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8802–88017. <https://doi.org/10.1039/C5CS00486A>.
- (50) Patra, M.; Gasser, G. The Medicinal Chemistry of Ferrocene and Its Derivatives. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1* (006), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0066>.
- (51) Zeh, G. L. Oligo-Aminoferrocenes For Cancer Treatment, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Baviera, 2020. https://www.researchgate.net/publication/339663736_Oligo-Aminoferrocenes_For_Cancer_Treatment (accedido 2023-04-20).
- (52) Rajapakse, C. S. K.; Martínez, A.; Naoulou, B.; Jarzecki, A. A.; Suárez, L.; Deregnaucourt, C.; Sinou, V.; Schrével, J.; Musi, E.; Ambrosini, G.; Schwartz, G. K.; Sánchez-Delgado, R. A. Synthesis, Characterization, and in Vitro Antimalarial and Antitumor Activity of New Ruthenium(II) Complexes of Chloroquine. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (3), 1122–1131. <https://doi.org/10.1021/ic802220w>.
- (53) Milheiro, S. A.; Gonçalves, J.; Lopes, R. M. R. M.; Madureira, M.; Lobo, L.; Lopes, A.; Nogueira, F.; Fontinha, D.; Prudêncio, M.; M. Piedade, M. F.; Pinto, S. N.; Florindo, P. R.; Moreira, R. Half-Sandwich Cyclopentadienylruthenium(II) Complexes: A New Antimalarial Chemotype. *Inorg. Chem.* **2020**, *59* (17), 12722–12732. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01795>.
- (54) Peter, S.; Aderibigbe, B. A. Ferrocene-Based Compounds with Antimalaria/Anticancer Activity. *Molecules* **2019**, *24* (19), 1–27. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24193604>.

- (55) Wells, T. N.; van Huijsduijnen, R. H. Ferroquine: Welcome to the next Generation of Antimalarials. *Lancet. Infect. Dis.* **2015**, *15* (12), 1365–1366. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00148-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00148-6).
- (56) Chavain, N.; Vezin, H.; Dive, D.; Touati, N.; Paul, J. F.; Buisine, E.; Biot, C. Investigation of the Redox Behavior of Ferroquine, a New Antimalarial. *Mol. Pharm.* **2008**, *5* (5), 710–716. <https://doi.org/10.1021/MP800007X>.
- (57) Dubar, F.; Slomianny, C.; Khalife, J.; Dive, D.; Kalamou, H.; Guérardel, Y.; Grellier, P.; Biot, C. The Ferroquine Antimalarial Conundrum: Redox Activation and Reinvasion Inhibition. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (30), 7690–7693. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201303690>.
- (58) Biot, C.; Daher, W.; Chavain, N.; Fandeur, T.; Khalife, J.; Dive, D.; De Clercq, E. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (9), 2845–2849. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jm0601856>.
- (59) Divo, A. A.; Sartorelli, A. C.; Patton, C. L.; Bia, F. J. Activity of Fluoroquinolone Antibiotics against Plasmodium Falciparum in Vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32* (8), 1182. <https://doi.org/10.1128/AAC.32.8.1182>.
- (60) Dahl, E. L.; Rosenthal, P. J. Multiple Antibiotics Exert Delayed Effects against the Plasmodium Falciparum Apicoplast. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51* (10), 3485–3490. <https://doi.org/10.1128/AAC.00527-07>.
- (61) Dubar, F.; Anquetin, G.; Pradines, B.; Dive, D.; Khalife, J.; Biot, C. Enhancement of the Antimalarial Activity of Ciprofloxacin Using a Double Prodrug/Bioorganometallic Approach. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (24), 7954–7957. <https://doi.org/10.1021/jm901357n>.