



Comparación de la eficacia y toxicidad del estibogluconato de sodio y antimoniato de meglumina en el tratamiento de leishmaniasis cutánea en Perú

Efficacy and safety of sodium stibogluconate compared to meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru

Alejandro Llanos-Cuentas^{1,2,a} , Juan Pineda-Reyes^{1,b} , Fiorela Alvarez^{1,2,c} , Ana P. Ramos^{1,2,d} , Braulio M. Valencia^{3,e} 

RESUMEN

Objetivos: Comparar la eficacia y toxicidad del antimoniato de meglumina (AM) y estibogluconato sódico (EGS) en el tratamiento de leishmaniasis cutánea (LC) en un hospital general. **Material y métodos:** Serie de casos comparativa de 193 pacientes con LC tratados en tres ensayos clínicos con AM (n=69) y EGS (n=124) durante 2001-2010. La administración de ambas drogas fue vía endovenosa lenta de 20 mg Sb⁵⁺/kg/día por 20 días consecutivos siguiendo las normativas de la OPS y OMS. La información clínica, toxicidad y eficacia fue obtenida de las historias clínicas almacenadas en el centro de investigación según la normativa local e internacional. **Resultados:** Las características demográficas fueron similares entre grupos, pero el tamaño y número de lesiones fueron mayores en el grupo AM. La eficacia del tratamiento con AM fue 76,0% versus 68,4% con EGS (p=0,340) y 55,1% versus 50,8% (p=0,570) en el análisis por protocolo y de intención de tratar, respectivamente. No se observaron efectos adversos inmediatos. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron disgeusia (37,0%), mareos (32,0%), cefalea (36,0%), artralgias (31,0%) y linfangitis (21,0%). Los tres primeros síntomas, así como elevación de transaminasas, leucopenia, trombocitopenia y QTc prolongado fueron frecuentes en el grupo EGS, pero clínica y estadísticamente no significativos. El tratamiento fue suspendido definitivamente por toxicidad severa únicamente con EGS por emesis refractaria (2 participantes) y QTc prolongado con extrasístoles (1 participante). **Conclusiones:** La eficacia del tratamiento con AM y EGS fue comparable. La administración endovenosa de ambos no produjo efectos adversos inmediatos, aunque sí alteraciones clínicas y laboratoriales usuales.

PALABRAS CLAVE: Leishmaniasis cutánea, gluconato de sodio antimonio, antimoniato de meglumina.

SUMMARY

Objective: To compare the efficacy and safety of sodium stibogluconate (SS) and meglumine antimoniate (MA) in the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) in a general hospital. **Methods:** Case-series of 193

¹ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Kirby Institute, University of New South Wales. Sydney, Australia

^a Médico especialista en Enfermedades infecciosas y tropicales, doctor en Medicina y Epidemiología.

^b Médico cirujano,

^c Médico especialista en Enfermedades infecciosas y tropicales,

^d Médico especialista en Neurología,

^e Médico especialista en Enfermedades infecciosas y tropicales, magíster en Control de enfermedades infecciosas y tropicales.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

patients with CL treated in three clinical trials with MA (n=69) and SS (n=124) during 2001-2010. Both study drugs were administered intravenously at a slow speed at 20 mg Sb⁵⁺/kg/day for 20 consecutive days following WHO-PAHO recommendations. Clinical and safety data were gathered from clinical files. **Results:** Demographic characteristics were similar between the study groups, but the size and number of lesions were higher in the MA group. Efficacy was 76.0% in the MA vs. 68.4% in the SS group (p=0.340) and 55.1% vs. 50.8% (p=0.570) in the per protocol and intention to treat analysis, respectively. Side effects more frequently reported were dysgeusia (37.0%), dizziness (32.0%), headache (36.0%), arthralgia (31.0%) and lymphangitis (21.0%). These first three symptoms as well as elevation of transaminases, leukopenia, thrombocytopenia and prolonged QTc were numerically more frequent in the SS group but without reaching statistical significance. Treatment was stopped definitively for severe toxicity in the SS group due to refractory emesis (two patients) and prolonged QTc (one patient). **Conclusions:** The efficacy of MA and SS is comparable. The intravenous administration of these compounds did not produce immediate reactions, but it was associated with unusual clinical and laboratory abnormalities.

KEYWORDS: Cutaneous leishmaniasis, antimony sodium gluconate, meglumine antimoniate.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis tegumentaria (LT), que incluye a las formas cutánea (LC) y mucosa (LM), es un problema de salud pública en América, donde se reporta 31% de la carga mundial (principalmente Brasil, Colombia, Perú y Bolivia) ⁽¹⁾. Pese a que la región ha logrado mejoras significativas en los indicadores de pobreza y acceso a sistemas de salud ⁽²⁾, la LT sigue afectando a personas de bajos ingresos. Explican esta problemática la falta de medidas de prevención y control eficaces o sostenibles a largo plazo, el acceso reducido a servicios de salud por barreras geográficas y culturales, así como la falta de tratamientos adecuados.

En Perú, las estrategias sanitarias están orientadas al tratamiento de LC y LM, siendo esta última en la que se prefiere tratamiento médico por ser crónica, desfigurante y debilitante ^(3,4). Así, los antimoniales pentavalentes sistémicos (Sb⁵⁺) son el tratamiento de primera línea en la mayoría de casos de LC así como aquellos de LM que no afecten extensamente la vía aérea.

En 2011, la OMS actualizó las recomendaciones terapéuticas debido a las diferencias en las tasas de curación según especie de *Leishmania*, incluyendo a diversas terapias tópicas como alternativas de tratamiento de LC del Nuevo Mundo ⁽⁵⁾. Siendo *L.(V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis* y *L.(V.) peruviana* los principales agentes etiológicos de LC en Perú y debido al potencial de progresión a LM reportado por ambas especies, la terapia de primera línea para ambas formas clínicas en Perú son aún los Sb⁵⁺.

La mayoría de los países endémicos de LC en América Latina utilizan antimonio de meglumina (AM). El Perú es uno de los pocos países que ha utilizado diversas formulaciones genéricas de estibogluconato sódico (EGS) en los últimos 20 años, aunque hasta 1990 el único medicamento antimonial pentavalente utilizado fue AM. Aun cuando la OMS y OPS recomiendan ambos fármacos por su similar eficacia y seguridad ⁽⁵⁾, la evidencia existente que compare la eficacia y seguridad de AM y EGS es escasa y proviene de países con considerables diferencias epidemiológicas y parasitológicas ^(6,7). Este estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia y toxicidad de AM y EGS durante el tratamiento de LC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Serie de casos comparativa que utilizó los registros clínicos de pacientes con confirmación parasitológica de LC del Programa de Leishmaniasis del Hospital Cayetano Heredia (HCH) y de tres ensayos clínicos ⁽⁸⁻¹⁰⁾ que fueron tratados con AM o EGS entre enero de 2001 y diciembre de 2010. En todos los casos se utilizó el esquema de tratamiento de 20 mg de Sb⁵⁺/kg/día, una vez al día, por vía endovenosa por 20 días consecutivos, según la Norma Nacional de Tratamiento de Leishmaniasis y la OMS. En todos los casos se utilizó la misma metodología de administración para AM y EGS, la cual fue supervisada por personal de enfermería entrenado, con un seguimiento diario de los eventos adversos y la supervisión permanente de médicos especialistas con amplia experiencia en el manejo de Sb⁵⁺. Los pacientes tuvieron evaluaciones

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

electrocardiográficas y de laboratorio incluyendo hemograma completo, ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa), creatinina y examen de orina completo previo al tratamiento y a los 10 y 20 días de tratamiento. Además, se condujo evaluaciones clínicas luego de 1, 2, 3 y 6 meses de finalizado el tratamiento. Los 3 estudios clínicos tuvieron monitoreo externo. Por estas razones, este es un grupo muy homogéneo desde el punto de vista clínico y laboratorial.

Población de estudio

Los pacientes en este estudio fueron hombres y mujeres de 11-71 años de edad que tuvieron LC confirmada (por microscopía o cultivo *in vitro* o reacción en cadena de polimerasa) y que recibieron terapia antimonial supervisada.

Medicación utilizada y seguimiento de los eventos adversos

Tanto EGS (Albert David, India, lotes N° AD2002, AD2005, AD2007, AD2008 y AD2018; Marfan, lotes N°020509 y 2000764) como AM (Rhône-Poulenc Rorer, Francia, y Aventis, Francia, lotes N° SA581, SA811, SA9005) fueron administrados diariamente a los pacientes en dosis de 20 mg Sb⁵⁺/kg/día intravenoso durante 20 días consecutivos, considerando como dosis máxima 1500 mg Sb⁵⁺. Ambos fármacos se prepararon de forma semejante. Se calculó el volumen del medicamento según el peso corporal del paciente. La ampolla de AM de 5 ml tiene 405 mg de Sb⁵⁺ y la ampolla de EGS contiene 500 mg de Sb⁵⁺. El volumen calculado se diluye en un volumen similar con solución salina al 9%. La dilución fue administrada lentamente en un periodo de 4-5 minutos con aguja N° 23 o 25 para evitar una rápida infusión.

Los síntomas y eventos adversos fueron evaluados diariamente por un médico que utilizó una lista de chequeo que recoge los efectos adversos más frecuentes descritos durante el tratamiento con antimoniales^(8,9,11-13). Se incluyeron síntomas inusuales, así como su duración, gravedad y relación potencial con el fármaco de tratamiento o la vía de administración.

Los criterios de eficacia primarios fueron la tasa de curación por protocolo (PP) y por intención de tratar (ITT) en la visita de seguimiento al tercer mes (contado desde el final del tratamiento). Los parámetros secundarios que se evaluaron fueron: proporción de pacientes en los que el tratamiento se interrumpió debido a toxicidad hepática relacionada con los

medicamentos al final del tratamiento, proporción de pacientes con una toxicidad hematológica al final del tratamiento, proporción de pacientes con toxicidad cardíaca al final del tratamiento.

La cura se definió como remisión clínica completa de la lesión cutánea en la que todas las siguientes condiciones fueran reconocibles: re-epitelización completa, desaparición del edema, induración u otros signos inflamatorios (cicatrización completa). La recaída se definió como recurrencia de una lesión o aparición de una nueva lesión después de la documentación de mejoría clínica o cura antes de o en la visita de seguimiento al tercer mes.

Un evento adverso laboratorial fue calificado y normalizado de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos v4,0 (CTCAE)⁽¹⁴⁾. La AST y ALT fueron calificadas de la siguiente manera: anomalía leve hasta 3 veces el límite superior normal (LSN), moderada entre 3 a 5 veces y grave hasta 5 veces el LSN. La creatinina se calificó de la siguiente manera: leve ($\leq 1,5$ veces sobre el LSN), moderada (1,5-3,0 veces) y anomalías graves ($>3,0$ veces el LSN). La leucopenia fue calificada como leve (entre 3 000 células/mm³ y el nivel inferior normal), moderada (2 000-3 000 células/mm³) y grave (<2 000 células/mm³). La plaquetopenia fue calificada como leve (valor entre 75 000 células/mm³ y el nivel inferior), moderada (50 000-75 000 células/mm³) o grave (<50 000 células/mm³). Para el electrocardiograma, QTc se midió según la fórmula de Fridericia y se consideró anormal si QTc >480 ms⁽¹⁵⁾. Se definió un efecto adverso leve (EAL) inicial como la presencia de cualquier queja registrada en historia clínica (HC) incluyendo artralgias, mialgias, cefalea, mareos, cansancio, náuseas, diarrea, dolor abdominal u otros. La HC sólo registró la presencia o ausencia de quejas, pero no la severidad. También se obtuvo la duración del EAL, ya que se registró en fichas de seguimiento por día de tratamiento.

Análisis estadístico

Se empleó el software STATA, v. 10 con licencia institucional. La prueba t Student a 2 colas se utilizó para comparar las medias de variables continuas (edad, duración de enfermedad y número de lesiones). Los valores de las medianas se compararon usando Wilcoxon Rank-Sum. Las diferencias en las características clínicas y epidemiológicas basales, así como el estado clínico y los efectos secundarios se compararon utilizando prueba exacta de Fisher o

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Chi² según el caso. Las diferencias se consideraron significativas cuando los valores p fueron <0,05.

Aspectos éticos

Los tres estudios en mención fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y el Instituto Nacional de Salud.

RESULTADOS

Características clínicas

Se incluyeron en el análisis 124 pacientes tratados con EGS (grupo EGS) y 69 con AM (grupo AM). Las características demográficas basales según antimonial administrado se muestran en la tabla 1. Los pacientes

fueron predominantemente hombres (85%), con una mediana de 29 años (rango: 11-71). El 72,0% adquirió la infección en un lugar distinto a su residencia habitual y el 78,8% lo hizo en regiones selváticas. Todos recibieron Sb⁵⁺ por primera vez y el tiempo de enfermedad promedio de la lesión fue 9 semanas (rango: 1-94 semanas). Las lesiones se localizaron principalmente en áreas expuestas como cara (25,4%), miembros superiores (31,6%), miembros inferiores (33%) y hubo afectación linfática en el 31,0%. El frotis fue positivo en el 85%, mientras que 29/193 (15,0%) tuvo diagnóstico definitivo por PCR o cultivo *in vitro*. Las características clínicas fueron comparables entre ambos grupos. Por otro lado, los pacientes del grupo AM tuvieron un peso más bajo (60 vs 67 kg, p=0,011) y lesiones más grandes (4,3 vs 3,1 cm², p=0,003) que el grupo EGS. Ningún paciente tuvo evidencia clínica de afectación mucosa.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales.

Características	AM (n=69)	EGS (n=124)	Total (n=193)	p
Mediana de edad en años (rango)	30 (11-57)	29 (14-71)	29 (11-71)	0,436
Sexo masculino (%)	58 (86,1)	107 (86,3)	165 (85,5)	0,673
Región donde LC fue adquirida				0,9
Selva (%)	54 (78,3)	98 (79,0)	152 (78,8)	
Andes (%)	15 (21,7)	26 (21,0)	41 (21,2)	
Caso importado (%)	46 (66,7)	94 (75,8)	140 (72,5)	0,173
Mediana de duración de la lesión en semanas (rango)	9 (1-91)	9 (1-94)	9 (1-94)	0,566
Presión arterial normal (%)	60 (86,9)	117 (94,4)	177 (91,7)	0,074
Peso en kilogramos (rango)	60 (42-105)	67 (42-94)	64,5 (42-105)	0,002
Índice de masa corporal >27 (%)	6 (8,7)	12 (12,1)	21 (10,9)	0,467
Lesión única (%)	41 (59,4)	90 (72,6)	131 (67,9)	0,061
Localización				0,172
Cara (%)	15 (21,7)	34 (27,4)	49 (25,4)	
Miembro superior (%)	20 (29,0)	41 (33,1)	61 (31,6)	
Miembro inferior (%)	23 (33,3)	41 (33,1)	64 (33,2)	
Tronco (%)	11 (15,9)	7 (5,6)	18 (9,3)	
Pelvis (%)	-	1 (0,8)	1 (0,5)	
Linfadenopatía asociada (%)	19 (27,5)	40 (32,3)	59 (30,6)	0,495
Tamaño medio de la lesión cm (rango)	4,3 (0,61-87,6)	3,1 (0,07-19,1)	3,2 (0,07-87,6)	0,003

AM: antimoniato de meglumina; EGS: estibogluconato de sodio.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Respuesta al tratamiento

El cumplimiento del tratamiento fue de 98,9%; sólo 5 pacientes no completaron el régimen. Tres pacientes dejaron el tratamiento por eventos adversos clínicos o laboratoriales, mientras que otros dos pacientes no completaron el tratamiento con EGS por asuntos personales. La evolución clínica en 1, 3 y 6 meses de seguimiento se muestra en la tabla 2. Al tercer mes de seguimiento 38/69 (55,1%) de los

pacientes del grupo MA alcanzaron los criterios de cura clínica versus 63/124 (50,1%) del grupo EGS usando el criterio ITT. El análisis PP no encontró diferencia significativa en la eficacia de ambas drogas (76% en MA y 67,7% en EGS, $p=0,300$). Las visitas perdidas al seguimiento en los meses 3 y 6 fueron del 25% (AM) y del 27,5% (EGS). Durante el estudio, 14/69 (20,3%) de pacientes de AM fueron catalogados como falla terapéutica según la definición clínica vs 31/124 (25,0%) de EGS.

Tabla 2. Evolución clínica durante el seguimiento.

Evolución clínica	AM (n=69)	EGS (n=124)	Total (n=193)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
15-30 días después de tratamiento				
Falla	6 (8,7)	11 (8,9)	17 (8,8)	
Cura o mejoría	5 (7,2)	75 (60,4)	80 (41,5)	
No evaluado	58 (84,1)	38 (30,7)	96 (49,7)	
90 días después de tratamiento				
Falla	12 (17,4)	30 (24,2)	42 (21,8)	
Cura	38 (55,1)	63 (50,8)	101 (52,3)	
No evaluado	19 (27,5)	31 (25,0)	50 (25,9)	
180 días después de tratamiento				
Falla	14 (20,3)	31 (25,0)	45 (23,3)	
Cura	36 (52,2)	62 (50,0)	98 (50,8)	
No evaluado	19 (27,5)	31 (25,0)	50 (25,9)	
Tasa de curación por protocolo en la visita de seguimiento de 3 meses	38/50 (76,0)	63/93 (67,7)	101/143 (71,1)	0,301
Tasa de curación de intención a tratar en la visita de seguimiento de 3 meses	38/69 (55,1)	63/124 (50,8)	101/193 (52,3)	0,57

AM: antimoniato de meglumina; EGS: estibogluconato de sodio.

Eventos adversos

No se observaron efectos adversos inmediatos. La tabla 3 muestra las anomalías de laboratorio observadas al final del tratamiento. En 3 pacientes mayores de 50 años se suspendió definitivamente el tratamiento, todos fueron del grupo EGS versus ninguno del grupo AM ($p=0,262$, Fisher exacto 1 cola). La razón de suspensión en un paciente fue por emesis refractaria (sin enzimas pancreáticas elevadas) en el día 11. En otro paciente, se suspendió al día 14 por emesis refractaria, deshidratación y enzimas pancreáticas anormales. En un tercer paciente, la suspensión fue el día 2 por extrasístoles ventriculares prematuras (>4 /minuto) y QTc >480 ms.

Los recuentos leucocitarios tendieron a disminuir durante el tratamiento, particularmente en el grupo EGS ($p<0,001$, (gráfico 1). Sin embargo, esta disminución, aunque estadísticamente significativa, no fue clínicamente relevante al final del tratamiento entre ambos grupos ($p=0,263$). El recuento plaquetario fue normal en todos los pacientes en la evaluación basal y, similar al leucocitario, tiende a disminuir durante el tratamiento ($p=0,001$, (gráfico 2)), aunque esta disminución no fue clínicamente relevante al final del tratamiento entre ambos grupos ($p=0,263$). Los niveles de ALT al inicio fueron normales en 81,0% de participantes. La ocurrencia de transaminasemia fue únicamente de tipo leve.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Al final del tratamiento, una mayor proporción de individuos tratados con EGS tuvo niveles anormales de ALT, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa entre grupos (AM 46,6% versus EGS 57%, $p=0,157$). Se identificaron hallazgos similares

al evaluar AST. La creatinina fue anormal en un solo paciente en la evaluación basal y la tasa de elevaciones de creatinina clínicamente significativas fue similar en ambos grupos al final del tratamiento ($p=1,000$).

Tabla 3. Alteraciones laboratoriales durante el tratamiento con Sb⁵⁺.

	Control del tratamiento final		
	EGS (n = 124)	AM (n = 69)	p
Interrupción del tratamiento debido a EA relacionado con drogas	3	0	0,554
Recuento medio de leucocitos (células/mm³)	5400	6200	<0,001
Nivel normal, (%)	109 (87,9)	66 (95,7)	
Cualquier toxicidad, (%)	12 (9,7)	3 (4,3)	0,263
Toxicidad leve	10	2	
Toxicidad moderada	1	1	
Toxicidad grave	1	-	
No probado (%)	3 (2,4)	-	
Recuento medio de plaquetas (células/mm³)	266	306	0,001
Nivel normal, (%)	121 (97,6)	68 (98,6)	
Cualquier toxicidad, (%)	-	1 (1,4)	0,263
Toxicidad leve	-	1	
Toxicidad moderada	-	-	
No probado (%)	3 (2,4)	-	
Creatinina media (mg/dl)	0,94 ± 0,21	0,79 ± 0,17	<0,001
Nivel normal, (%)	118 (95,2)	68 (98,6)	
Cualquier toxicidad, (%)	3 (2,4)	1 (1,4)	1
Toxicidad leve	-	-	
Toxicidad moderada	-	-	
No probado, (%)	3 (2,4)	-	
Nivel normal de ALT (UI/l), n (%)	52 (43,0)	37 (53,6)	
Cualquier toxicidad, (%)	69 (57,0)	32 (46,4)	0,157
Toxicidad leve	48	19	
Toxicidad moderada	20	13	
Toxicidad grave	1	-	
No probado, (%)	-	-	
Nivel normal de AST (UI/l), n (%)	59 (47,6)	44 (63,8)	
Cualquier toxicidad, (%)	51 (41,1)	25 (36,2)	0,182
Toxicidad leve	51	25	
Toxicidad moderada	-	-	
Toxicidad grave	-	-	
No probado, (%)	14 (11,3)	-	
QTc (ms)	407	408	0,32
QTc normal, (%)	119 (96,0)	67 (97,1)	
Cualquier toxicidad, (%)	2 (1,6)	2 (2,9)	0,565
No probado, (%)	3 (2,4)	-	

AM: antimonio de meglumina; EGS: estibogluconato de sodio. EA: Evento adverso.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

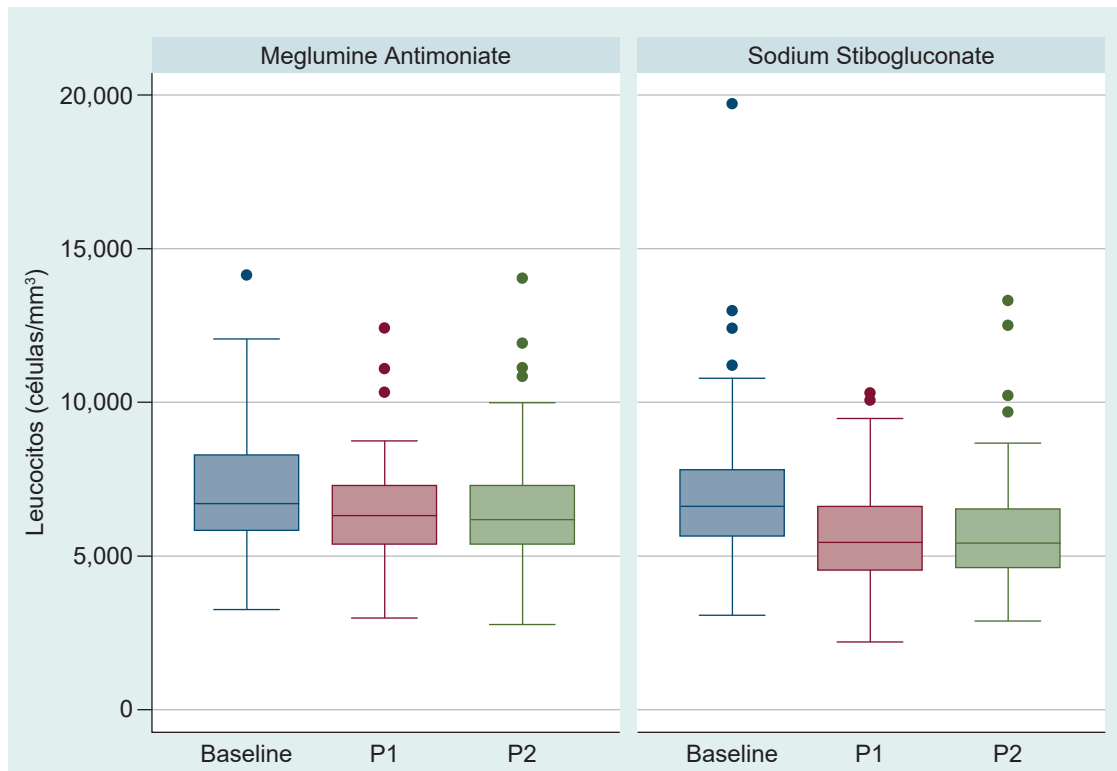


Gráfico 1. Evaluación de los eventos adversos durante la administración de EGS y AM. Gráfico de cajas del número de leucocitos en las evaluaciones basales, la mitad del tratamiento (P1) y final del tratamiento (P2), según el tipo de antimonial pentavalente.

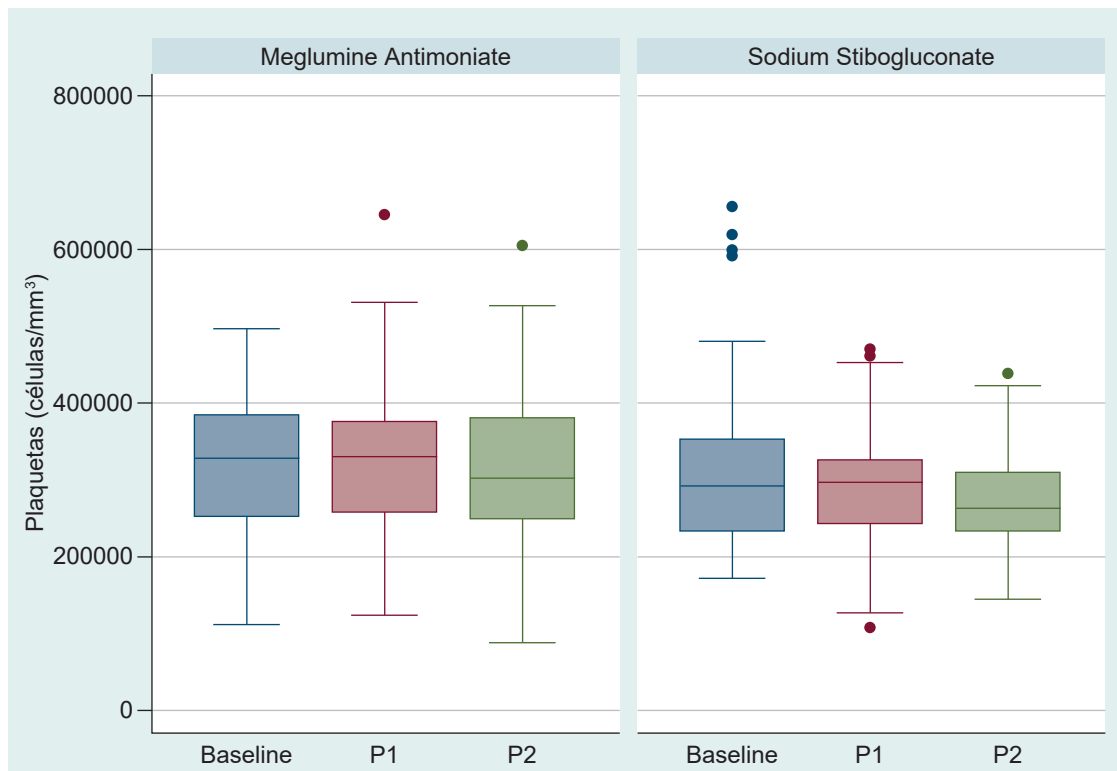


Gráfico 2. Gráfico de cajas de recuentos plaquetarios al inicio, mitad del tratamiento (P1) y final del tratamiento (P2), según el tipo de tratamiento con Sb⁵⁺.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Los valores de QTc fueron normales en todos los participantes en la evaluación basal y no hubo diferencia en los valores medios de QTc por grupo de tratamiento al final ($p=0,565$, (gráfico 3). Ocho individuos desarrollaron valores QTc anormales durante el tratamiento. A un paciente sintomático se le suspendió el tratamiento después de 2 días con EGS (interrupción temprana del tratamiento). También se suspendió transitoriamente el tratamiento a 3 individuos debido a valores anormales de QTc a mitad del tratamiento (QTc=490 ms) pero que normalizaron al final de la terapia. En 4 individuos se evidenció prolongación de QTc al fin de la evaluación del

tratamiento, pero sin sobrepasar 500 ms. A excepción del paciente referido previamente, todos fueron asintomáticos durante el tratamiento. Los pacientes con QTc anormal fueron principalmente hombres (6/8) y mayores de 50 años (5/8).

En relación con los síntomas generales subjetivos referidos por los pacientes, solo el 23,0% permanecieron asintomáticos durante el tratamiento, sin diferencias entre grupos (tabla 4, $p=0,911$). Los pacientes del grupo AM tuvieron un período asintomático más largo en comparación al grupo EGS, pero la diferencia no fue significativa (15 días vs 12 días, $p=0,068$).

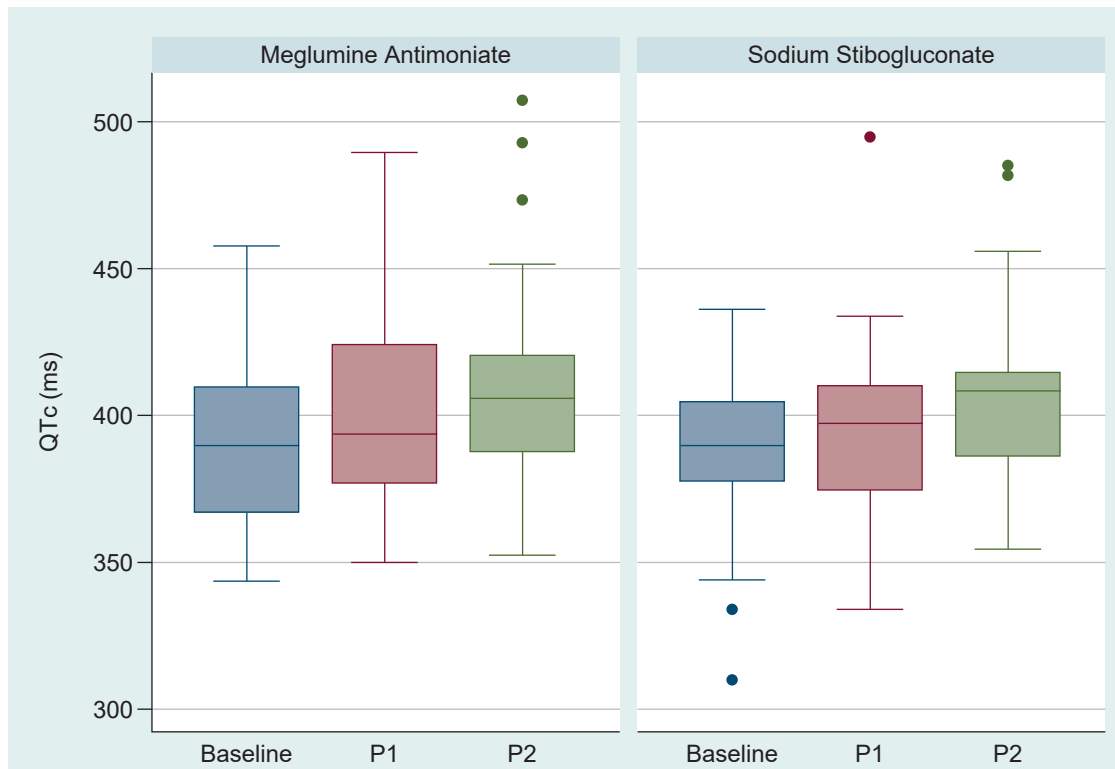


Gráfico 3. Gráfico de cajas de QTc al inicio, mitad del tratamiento (P1) y final del tratamiento final (P2) según el tipo de Sb⁵⁺.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Tabla 4. Síntomas subjetivos referidos durante el tratamiento con Sb5+.

	AM (n= 69)	EGS (n=124)	Total (n=193)	p
Sin síntomas durante el tratamiento (%)	14 (20,3)	26 (21,0)	40 (23,7)	0,911
Período sin síntomas en días	15 (0-20)	12 (0-20)	12 (0-20)	0,068
Disgeusia durante la perfusión (%)	16 (23,2)	57 (46,0)	73 (37,8)	0,002
Duración media	2,4 ±1,55	3,5 ±1,78	3,2 ±1,77	0,017
Cefalea (%)	38 (55,1)	34 (27,4)	72 (37,3)	>0,001
Mediana de duración	3 (1-11)	4 (1-14)	3,5 (1-14)	0,12
Náuseas y vómitos (%)	6 (8,7)	56 (45,2)	62 (32,1)	>0,001
Mediana de duración	20 (7-20)	12 (2-20)	13,5 (2-20)	0,197
Dolor articular (%)	25 (36,2)	36 (29,0)	61 (31,6)	0,29
Mediana de duración	4,5 (2-15)	4 (1-10)	4 (1-15)	0,356
Dolor en los ganglios linfáticos (%)	13 (18,8)	27 (21,8)	40 (20,7)	0,536
Duración media	6,3 ±3,47	7,1 ±2,46	6,9 ±2,81	0,363
Dolor muscular, (%)	9 (13,0)	15 (12,1)	24 (12,4)	0,849
Duración media	3,3 ±2,58	5,6 ±2,66	4,7 ±2,83	0,019
Dolor abdominal, (%)	17 (24,6)	7 (5,7)	24 (12,4)	>0,001
Mediana de duración	3 (1-16)	6 (2-10)	4,5 (1-16)	0,404
Anorexia (%)	4 (5,8)	9 (7,3)	13 (6,7)	0,774
Duración media	2 ± 1,1	5,7 ± 4,4	4,6 ± 4,1	0,064

AM: antimoniato de meglumina; EGS: estibogluconato de sodio.

La disgeusia fue el síntoma más frecuente y esta fue particularmente frecuente (46,0% versus 23,0%, $p=0,002$) y prolongado (2,4 versus 3,5 días, $p=0,017$) en el grupo EGS. Se notificó cefalea con mayor frecuencia en pacientes del grupo AM ($p<0,001$), aunque no hubo ninguna diferencia en la duración de este síntoma entre los grupos de tratamiento. Con frecuencia se notificaban náuseas y vómitos en el grupo EGS (45,0% versus 8,0% en AM, $p>0,001$), pero no se identificó diferencias en la duración de estos síntomas.

Se notificó artralgiás de manera similar en ambos grupos, así como su duración. Como anécdota se detectó signos escintigráficos de artritis reactiva, en un paciente con dolor articular prolongado en el cual se realizó una gammagrafía ósea.

El dolor e hinchazón de ganglios linfáticos se observó de manera similar en ambos grupos. En algunos pacientes, el dolor articular intenso y de ganglios linfáticos se controló con un corto curso de esteroides orales (prednisona) en caso estos no fueran aliviados con analgésicos convencionales ⁽¹⁶⁾ y para mantener la adherencia. Se reportó dolor muscular de manera parecida en ambos grupos, así como

sudoración. Se notificó dolor abdominal con mayor frecuencia en el grupo AM ($p>0,001$), pero no hubo diferencias con respecto a su duración.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que tanto AM como EGS son comparables en términos de eficacia y seguridad. La tasa de cura PP fue 76,0% con AM versus 67,7% con EGS; mientras que por ITT fue 55,0% con AM y 50,0% con EGS. No obstante, estas diferencias no alcanzaron diferencias significativas. La eficacia reportada para el tratamiento de LC con AM varía entre el 40,0-91,0% y con EGS entre 55,0-91,0% ^(7,17-20); la eficacia encontrada en este estudio está entre los rangos reportados. La evidencia práctica muestra que no existe diferencias significativas entre las eficacias de ambos antimoniales, conclusión que también fue reportada por el Comité de Expertos de la OMS ⁽⁵⁾. El uso intravenoso de ambas medicaciones fue seguro y no se reportaron casos de hipersensibilidad o reacción adversa inmediata durante o luego de su administración, hecho que confirma la evidencia acumulada desde 1984 en el Programa de Leishmaniasis del Hospital Cayetano Heredia/Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt-UPCH.

AM y EGS tienden a causar disminución de los recuentos leucocitario y plaquetario, elevación de ALT, AST, creatinina y QTc después de 10 días de tratamiento, pero no se identificaron diferencias relevantes entre grupos al finalizar tratamiento. La disminución leucocitaria y plaquetaria fue significativamente mayor con EGS; sin embargo, estas alteraciones alcanzaron niveles clínicamente no significativos. Globalmente, los eventos adversos clínicos y su duración fueron similares entre tratamientos. No obstante, náuseas, vómitos y disgeusia fueron notificados más comúnmente con EGS, mientras que cefalea y dolor abdominal más frecuentemente reportados en el grupo AM. Nuestro estudio reporta hallazgos similares a los previos relacionados con la tolerabilidad y frecuencia de efectos secundarios laboratoriales reportados en la literatura internacional y confirma que ambos fármacos pueden ser utilizados con seguridad en niños y adultos sanos en un entorno ambulatorio y cuando son administrados por vía endovenosa. Hubo pocos adultos mayores de 60 años en esta revisión, grupo en que los Sb^{5+} suelen tener una toxicidad incrementada.⁽²¹⁾

Nuestros resultados sobre alteraciones comunes de laboratorio durante la terapia antimonial⁽²²⁾ son consistentes con estudios publicados. Los eventos adversos más comunes fueron elevación de ALT y AST (29-46%), leucopenia (2,9-9,7%), recuentos plaquetarios bajos (1,4-1,6%), niveles elevados de creatinina (1,4-3,2%) y QTc prolongado (0,8-4,4%). El QTc estuvo prolongado más frecuentemente en adultos mayores (>60 años). Este grupo etario tiene mayor riesgo de desarrollar eventos adversos según reportes recientes⁽²¹⁾ y probablemente esto se asocia a la menor aclaramiento renal de Sb^{5+} en adultos mayores⁽²³⁾. Esta hipótesis ha sido propuesta como una posible explicación de las diferentes tasas de curación reportadas en adultos y niños (75% versus 25-50%) en diferentes escenarios⁽²⁴⁻²⁶⁾, pero puede ser útil para entender por qué las personas mayores suelen tener toxicidad más alta y grave que los jóvenes⁽²¹⁾. En nuestra experiencia tratando a niños, identificamos una tasa de curación más baja que en los adultos⁽²⁵⁾ y eventos adversos menos frecuentes y graves que en adultos.

Los síntomas notificados en nuestro estudio como eventos adversos se han descrito de manera comparable con otros estudios. Disgeusia, dolor de cabeza, náuseas y vómitos y dolor articular se notificaron entre 30-40% de los individuos, mientras que el resto

de los eventos adversos tuvo una frecuencia entre 6,0-20,0%. La disgeusia, náuseas y vómitos fueron más frecuentes en individuos tratados con EGS, en tanto, el dolor de cabeza y el dolor abdominal en aquellos tratados con AM. No tenemos una explicación para estas diferencias entre AM y EGS, pero una hipótesis a considerar son los metales contaminantes de los antimoniales, que pueden diferir y que frecuentemente no tienen control de calidad en caso de EGS.

Existen limitaciones debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, principalmente relacionadas con la cuantificación e identificación de síntomas y su gravedad. Los síntomas subjetivos como artralgias o cefalea podrían ser reportados de manera diferente ya que los individuos de zonas andinas generalmente tienen una mayor tolerabilidad y están culturalmente predispuestos a no expresar sus quejas. Los datos relacionados a la eficacia también podrían tener algunas limitaciones teniendo en cuenta que casi el 30% de los pacientes no continuaron con el seguimiento; sin embargo, las tasas de curación por ITT fueron comparables. Por otro lado, la cicatrización de lesiones y las anomalías de laboratorio se evaluaron adecuadamente de acuerdo con la valoración clínica utilizada en el estudio y tuvimos un laboratorio estandarizado con adecuado registro de la información.

En conclusión, AM y EGS tuvieron similar eficacia y seguridad. La tasa de cura PP fue 76,0% con AM versus 67,7% con EGS. Según análisis ITT, fue 55,0% con AM y 50,0% con EGS; sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa. No hubo diferencias significativas en efectos adversos clínicos ni laboratoriales. No se observó complicaciones asociadas a la aplicación endovenosa de Sb^{5+} .

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El estudio fue financiado por los autores. Declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autoría:

ALLC: conceptualización, análisis de información, redacción y revisión de manuscrito; **JPR:** análisis de información, redacción y revisión de manuscrito; **FA:** Recolección de datos, revisión de manuscrito; **APR:** Recolección de datos, revisión de manuscrito; **BMV:** Conceptualización, análisis de información, redacción y revisión de manuscrito

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Correspondencia:

Dr. Alejandro Llanos-Cuentas, PhD.
Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt.
Av. Honorio Delgado 262, San Martín de Porres.
Lima, Perú.
Correo electrónico: alejandro.llanos.c@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, et al. L Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e35671. Doi: 10.1371/journal.pone.0035671
2. De Ferranti D, Perry G, Ferreira et al. Desigualdad en América Latina. Colombia: Banco Mundial; 2005.
3. Ault SK, Nicholls RS, Saboya MI. The Pan American Health Organization's role and perspectives on the mapping and modeling of the neglected tropical diseases in Latin America and the Caribbean: an overview. *Geospat. Health*. 2012; 6(3): S7-S9. Doi: 10.4081/gh.2012.116
4. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends. Parasitol*. 2006; 22(12):552-557. doi: 10.1016/j.pt.2006.09.004
5. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Ginebra: World Health Organization; 2010. (Citado el 2 de julio de 2022). Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf.
6. Pinart M, Rueda J, Romero G, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8(8):CD004834. doi: 10.1002/14651858.CD004834.pub3.
7. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, et al. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2008; 47(2):109-24.
8. Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, et al. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(2):133-7.
9. Miranda-Verastegui C, Tulliano G, Gyorkos TW, et al. (2009) First-Line Therapy for Human Cutaneous Leishmaniasis in Peru Using the TLR7 Agonist Imiquimod in Combination with Pentavalent Antimony. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(7): e491. Doi: 10.1371/journal.pntd.0000491
10. IDRI. Un estudio de la eficacia y seguridad de la vacuna LEISH-F2 + MPL-SE para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Washington DC: Clinicaltrials.gov – NLM; 2023. (Citado el 2 de julio de 2022). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01011309?term=leish-f2&rank=1>)
11. Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(6):1457-64. doi: 10.1086/515027.
12. Saldanha AC, Romero GA, Merchan-Hamann E, Magalhães AV, Macedo Vde O. A comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis: I. The efficacy and safety. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999; 32(4):383-7. doi: 10.1590/s0037-86821999000400008.
13. Soto J, Valda-Rodriguez L, Toledo J, et al. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 71(5):577-81. Doi: 10.4269/ajtmh.2004.71.577
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 [Internet]. National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services; 2010. [Citado el 5 de marzo de 2023]. Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
15. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol*. 1993; 72(6):17B-22B. doi: 10.1016/0002-9149(93)90035-b.
16. Brostoff JM, Lockwood DN. Glucocorticoids as a novel approach to the treatment of disabling side effects of sodium stibogluconate. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37(1):122-3. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01259.x.
17. Romero GA, Vinitius De Farias Guerra M, Gomes Paes M, de Oliveira Macêdo V. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: clinical findings and diagnostic approach. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(9):1304-12. doi: 10.1086/319990.
18. Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis*. 1993; 16(3):417-25. doi: 10.1093/clind/16.3.417.
19. Navin T, Arana B, Arana F, et al. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*. 1990; 42(1):43-50. doi: 10.4269/ajtmh.1990.42.43
20. Guderian RH, Chico ME, Rogers MD, Pattishall KM, Grogl M, Berman JD. Placebo controlled treatment of Ecuadorian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1991; 45(1):92-7. doi: 10.4269/ajtmh.1991.45.92

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

21. Gamboa LF, Becerra JA. Cardiotoxicidad por antimoniales. *Rev. Salud Bosque*. 2015; 2(2):69–74. Doi: 10.18270/rsb.v2i2.65
22. Wise ES, Armstrong MS, Watson J, Lockwood DN. Monitoring toxicity associated with parenteral sodium stibogluconate in the day-case management of returned travellers with New World cutaneous leishmaniasis [corrected]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(6):e1688. doi: 10.1371/journal.pntd.0001688
23. Cruz A, Rainey P, Herwaldt B, et al. Pharmacokinetics of Antimony in Children Treated for Leishmaniasis with Meglumine Antimoniate. *J Infect Dis*. 2007; 195:602-608. doi: 10.1086/510860.
24. Palacios R, Osorio LE, Grajales LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania Viannia* species. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 64:187-93. doi: 10.4269/ajtmh.2001.64.187.
25. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(2):223-31. doi: 10.1086/524042.
26. Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA. Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84(4):539-42. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0002

Recibido: 22/07/2022

Aceptado: 16/02/2023