

## EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DEL PENTOSTAM Y DEL GLUCANTIME EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA\* \*\* \*\*\*

Dr. Rolando E. Sáenz, APMC, FACP<sup>1</sup>, Dr. Héctor M. Paz<sup>1</sup>, Dr. Carl M. Johnson, APMC, FCAP<sup>2</sup>, Dr. Eduardo Narvaez<sup>3</sup>, Lic. Ana M. de Vásquez<sup>4</sup>.

De la División de Enfermedades Infecciosas<sup>1</sup>, y Consultor en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas<sup>2</sup>; del Departamento de Medicina del Hospital Santo Tomás<sup>3</sup>, y de la División de Biología Tropical en el LCG<sup>4</sup>.

El propósito de este estudio fue determinar la efectividad y la toxicidad del estibogluconato sódico y del antimonio de glucantime, en las dosis recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Con tal objeto tratamos un grupo de 59 pacientes, que tenían leishmaniasis cutánea causada por *L. braziliensis panamensis* y que fueron seleccionados al azar. Estos pacientes recibieron glucantime o pentostam durante 20 días, en dosis diaria de 20 mg de Sb por kg de peso, por vía intramuscular (hasta un máximo de 850 mg, diariamente). Las dos drogas antimoniales fueron igualmente efectivas. Un total de 35 pacientes (70%) se hizo negativo para-

sitológicamente al finalizar el tratamiento y todos permanecieron cicatrizados después de 6 a 12 meses de seguimiento; en un grupo de 13 (26%) casos cicatrizó la lesión, pero se reactivó de 1 a 6 meses después del tratamiento; y en otros dos (4%) pacientes se observó una cicatrización incompleta y la persistencia de los parásitos hasta por 2 meses. En 58% de los casos notamos efectos levemente adversos, tales como mialgias, artralgias, cefalea y fiebre. En ningún caso observamos toxicidad hepática, hematológica, cardíaca o renal. Un descenso progresivo en los títulos y la seronegativización se observó, por inmunofluorescencia indirecta, en los pacientes curados.

\* Presentado para publicación en junio de 1987.

\*\* Este estudio fue financiado en parte por el UNDP/Banco Mundial/OMS Programa Especial para la Investigación y el Adiestramiento en Enfermedades Tropicales.

\*\*\* Este trabajo fue presentado en el IX Congreso Internacional de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias celebrado en Munich, Alemania, del 20 al 26 de julio, de 1986.

La leishmaniasis cutánea constituye un importante problema de salud en Panamá en donde se ha observado, en los últimos diez años, un aumento progresivo en el número de los casos (1), de 6.6 por 100.000 habitantes en 1977 a 42.2 en 1986. Este aumento se produjo con la masiva migración de pobladores susceptibles de las áreas no endémicas de las provincias centrales hacia las áreas hiperendémicas de las Provincias de Panamá, Darién y Colón. Observamos también un aumento significativo en el número de pacientes con leishmaniasis mucocutánea, que es la complicación más seria y más difícil de tratar de la leishmaniasis cutánea. Este aumento es consecuencia de la prolongada y extensa epidemia de leishmaniasis cutánea que está afectando a miles de pobladores en las áreas rurales, a que muchos de los afectados no están recibiendo tratamiento específico o a que lo reciben en forma inadecuada. En la Clínica del Laboratorio Conmemorativo Gorgas (L. CG) atendimos en el período de 1980 a 1983, un promedio de 4 casos anuales de leishmaniasis mucocutánea; en el período de 1984 a 1986 este número aumentó, a 12 casos anuales.

Las drogas antimoniales constituyen, desde hace aproximadamente 50 años, el tratamiento de primera elección de las leishmaniasis. En el LCG utilizamos

inicialmente los antimoniales trivalentes, como el tártaro de emetina y el estibofen (Reprodral); en la actualidad utilizamos los antimoniales pentavalentes (pentostam o estibogluconato sódico y el glucantime o antimoniato de meglumina). Estos antimoniales ofrecen la ventaja de que producen niveles séricos más altos (2), son mejor tolerados y causan menor toxicidad renal, hepática y cardíaca. Sin embargo, los antimoniales distan de ser el tratamiento ideal, por las limitaciones derivadas de su administración por vía parenteral, lo prolongado del tratamiento y la necesidad de tener que repetirlo 2 y hasta 3 veces por falta de respuesta al primer tratamiento, o por la aparición de recaídas. Esto dificulta su administración en las áreas rurales, alejadas de los Centros de Salud, que son precisamente los lugares donde se concentra la mayoría de los casos. Por eso es necesario buscar alternativas terapéuticas, que sean efectivas por vía oral y faciliten el tratamiento ambulatorio de los pacientes con leishmaniasis.

Para realizar la evaluación clínica de una nueva droga, potencialmente activa contra la leishmaniasis, es necesario tener el conocimiento previo y definido de la efectividad y toxicidad real del tratamiento convencional, con estos antimoniales pentavalentes, que sirve como punto

de referencia y de comparación. Particularmente, es fundamental conocer las respuesta terapéutica de la infección causada por las cepas de *L. braziliensis panamensis*, que son las causantes de la leishmaniasis en Panamá. Es igualmente necesario definir cuál de los dos antimoniales disponibles (pentostam o glucantime) es el más efectivo para obtener la curación de esta enfermedad. Estos son los objetivos principales de este trabajo.

### Material y método

Durante el período comprendido entre febrero de 1983 y junio de 1985, se incluyeron en el estudio 59 casos de leishmaniasis cutánea, que habían sido confirmados parasitológicamente mediante el cultivo y/o la biopsia. La mayoría de los pacientes

procedía de las áreas rurales de las provincias de Panamá y de Colón. Ninguno había recibido terapia previa antileishmaniana. Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos terapéuticos: veintinueve recibieron glucantime y 30 pentostam, en las dosis recomendadas por la OMS (20 mg de Sb por kg de peso diario, por vía intramuscular, durante 20 días, con un máximo de 850 mg diarios).

La mayoría de los pacientes era de sexo masculino; y la relación de hombres/mujeres fue mayor en el grupo que recibió glucantime (9:1 vs 2:1). La edad promedio era de 29.6 años, entre los que recibieron glucantime; y de 26.4, entre los que tomaron pentostam. La lesión era de tipo ulcerativo en todos los pacientes (Fig. No. 1). No se

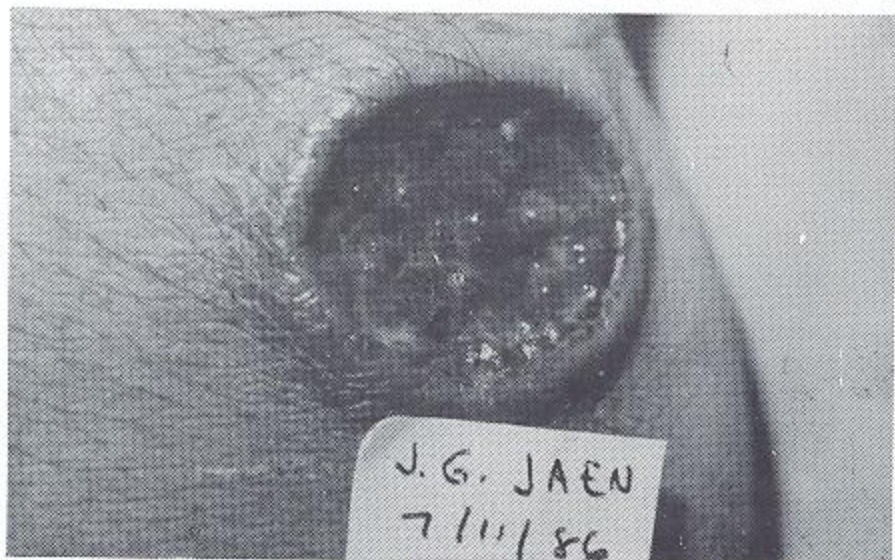


Fig. No. 1

Lesión ulcerativa. Leishmania cutanea.



consideró el número de úlceras, ni la duración de la enfermedad, al momento de iniciar el tratamiento. Tampoco, el número de los pacientes que recibieron tratamiento en el hospital y los tratados ambulatoriamente (Tabla No. 1).

TABLA No. 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA Y DE SU TRATAMIENTO

PARAMETROS	GLUCAN TIME	PENTOS TAM
SEXO (RELACION M/P)	9:1	2:1
EDAD PROMEDIO	29.6	26.4
NC CON UNA ULCERA	11	12
NC CON MAS DE UNA ULCERA	18	18
DURACION DE LA ULCERA. PROMEDIO EN SEMANAS	8.3	7.5

NC = NUMERO DE CASOS.  
M/P = MASCULINO/FEMENINO.

En todos los pacientes efectuamos, antes del tratamiento, los siguientes procedimientos diagnósticos: la prueba cutánea de Montenegro, utilizando el antígeno de leishmanina (0.1 ml solución de coca con un millón de promastigotes muertos y con mertiolato al 1:10000 como preservativo); el examen directo de la extensión preparada con el material del raspado del borde activo de la úlcera, teñida con Giemsa; y el cultivo del mismo

material, en medio difásico de agar sangre de Senckjic. Se practicó también una biopsia de la lesión, para estudio histopatológico; y se hicieron estudios serológicos. Todos estos procedimientos diagnósticos se repitieron al final del tratamiento. En los pacientes que presentaron recaída se practicó el frotis, con el material del raspado de la lesión, el cual se utilizó también para el cultivo. Los estudios serológicos incluyeron la inmunofluorescencia indirecta, la cual se efectuó en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas utilizando amastigotes de *L. braziliensis panamensis* según el método de Walton (4); y la prueba de ELISA, la cual fue efectuada por el Dr. R. Anthony en la Universidad de Maryland, utilizando antígeno purificado de promastigotes de *L. braziliensis panamensis* (5). Estas pruebas serológicas se repitieron cada 3 meses, hasta completar un año de seguimiento. Todos los sueros de cada paciente se examinaron simultáneamente, utilizando el mismo lote de antígeno y la misma alícuota de conjugado. Las cepas aisladas de 18 diferentes pacientes fueron identificadas mediante el estudio de isoenzimas, utilizando el método de electroforesis en membranas de acetato de celulosa (6); todas ellas resultaron ser *L. braziliensis panamensis*.

## Resultados

La prueba de Montenegro fue la que dió el más alto porcentaje de positividad 96%, seguida por los cultivos 79%, la biopsia 77%, y el examen directo 76% (Tabla No. 2). La positividad de la inmunofluorescencia indirecta (IFI) fue mucho mayor que la de ELISA (88% vs 48%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p: < 0.001$ )

TABLA No. 2

RESULTADOS DE LOS  
PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

PRUEBA	% POSITIVA
MONTENEGRO	96
CULTIVO*	79
BIOPSIA	77
PROTIS	76
SEROLOGIA (IFI)	88
(ELISA)	48

\* EN 18 CULTIVOS SE IDENTIFICÓ LA *L. BRAZILIENSIS* PANAMENSIS.

El porcentaje de efectos adversos fue alto con ambos antimonioales, 63% con el pentostam y 52% con el glucantime (Tabla No. 3) y fue estadísticamente significativa.

Los principales efectos adversos que se observaron fueron mialgias, artralgias, cefalea, fiebre, malestar general, y dolor en el sitio de la inyección. Estos 3 últimos síntomas se observaron

más frecuentemente entre los que recibieron glucantime (Tabla No. 4). Ninguno de los pacientes presentó evidencia clínica ni de laboratorio de toxicidad renal, hepática o hematológica. Además, los electrocardiogramas seriados, tomados en el grupo de pacientes que fue tratado en el hospital, no revelaron ninguna anomalía.

TABLA No. 3

REACCIONES ADVERSAS A  
LA DROGA PRESCRITA

DROGA	NC	EFFECTO ADVERSO NC	%
GLUCANTIME	29	15/29	52
PENTOSTAM	30	19/30	63
TOTAL	59	34	58

NC = NUMERO DE CASOS.

% = PORCENTAJE.

TABLA No. 4

PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS  
OBSERVADOS EN 34 PACIENTES

EFFECTO ADVERSO	NC	%	G (%)	P (%)
MIALGIA	20	59	45	55
ARTRALGIA	16	47	38	62
CEFALALGIA	12	35	42	58
PIEBRE	11	32	81	18
MALESTAR	10	29	70	30
DOLOR SITIO INYECCION	9	26	66	33
ALERGIA	3	9	33	66

NC = NUMERO DE CASOS.

% = PORCENTAJE.

G = GLUCANTIME.

P = PENTOSTAM.

La evaluación clínica de las lesiones al final del tratamiento reveló (Tabla No. 5) que el porcentaje de pacientes con 100% de cicatrización, en este período de tiempo, fue superior entre los que recibieron pentostam (53% vs 21%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ )

TABLA No. 5

EVALUACION CLINICA DE ULCERA LEISHMANIASICA AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO

% DE CICATRIZACION	G		P	
	NC	%	NC	%
100	6	21	16	53
25 - 99	23	79	13	43
-25			1	3

% = PORCENTAJE.  
G = GLUCANTIME.  
P = PENTOSTAM.  
NC = NUMERO DE CASOS.

El cultivo parasitológico efectuado al final del tratamiento en cada paciente demostró (Tabla No. 6) que ambos antimonio-

TABLA No. 6

RESULTADOS DEL CULTIVO AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO

RESULTADO	NC	G		P	
		NC	%	NC	%
POSITIVO	6*	3	10	3	10
NEGATIVO	53	26	90	27	90

NC = NUMERO DE CASOS.

G = GLUCANTIME.

P = PENTOSTAM.

\* = CUATRO DE LOS SEIS CASOS RESULTARON NEGATIVOS PARASITOLÓGICAMENTE, DE MANERA ESPONTÁNEA. LOS DOS RESTANTES CURARON DESPUES DE UN SEGUNDO TRATAMIENTO ANTIMONIAL.

les fueron igualmente efectivos y erradicaron los parásitos en 53 de los 59 (90%) pacientes. En este estudio el examen histopatológico de las biopsias fue un método de menor rendimiento, para la detección del parásito al final del tratamiento, ya que fue positivo solamente en uno de los 6 casos en los que el cultivo fue positivo.

En 35 (70%) de 50 pacientes se obtuvo la curación con un solo curso terapéutico (Tabla No. 7),

TABLA No. 7

RESULTADO DEL TRATAMIENTO EN 50 PACIENTES DESPUES DE 6 a 12 MESES DE SEGUIMIENTO

	TASA DE CURACION		GLUCAN TIME		PENTOS TAM	
	NC	%	NC	%	NC	%
CURADOS	35/50	70	21/28	75	14/22	64
RECAIDA	13/50	* 26	6/28	21	7/22	32
FRACASO	2/50	4	1/28	4	1/22	4

NC = NUMERO DE CASOS.

\* = EN 13 CASOS CICATRIZO LA ULCERA Y EL CULTIVO FUE NEGATIVO AL FINAL DEL TRATAMIENTO, PERO RECAYERON.





Fig. No. 2

Reactivación en el borde de la cicatriz.

después de una evaluación de 6 a 12 meses (De los 59 casos sometidos a tratamiento originalmente se excluyeron 9, aun cuando cicatrizaron al final del tratamiento, porque tenían menos de 6 meses de seguimiento). De los 35 pacientes curados, 21 de 28 (75%) recibieron glucantime y 14 de 22 (64%), pentostam. Trece de los 50 (26%) pacientes, quienes al final de tratamiento estaban aparentemente curados (tanto clínica como parasitológicamente), tuvieron reactivación de la enfermedad en el sitio de la lesión inicial (Fig. No. 2), en un período que osciló entre 1 y 6 meses; 2 de 50 (4%) pacientes fueron considerados fracasos terapéuticos, porque tuvieron una cicatrización incom-

pleta y presentaron persistencia de los parásitos hasta 2 meses después del tratamiento.

Con la prueba de IFI se demostró (Tabla No. 8) que el 19%

TABLA No. 8

RESPUESTA SEROLOGICA CON IFI  
Y ELISA EN 26 PACIENTES CURADOS  
(1 AÑO DE SEGUIMIENTO)

PERMANECIERON	IFI		ELISA	
	NC	%	NC	%
NEGATIVOS	5/26	19	19/26	46
POSITIVOS	7/26*	27	4/26	65
SEROCOVERSION	14/26	54	10/26	38

NC = NUMERO DE CASOS.

IFI = INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

\* = LOS 7 PACIENTES PRESENTARON UN DESCENSO PROGRESIVO EN LOS TITULOS.

de los pacientes se mantuvo negativo, a lo largo de la observación; que el 27% se mantuvo positivo, pero con títulos decrecientes; y que en el 54% la prueba fue seronegativa. De manera que en la gran mayoría de los pacientes observamos una correlación entre la disminución de los títulos y la seroconversión, con la curación clínica y parasitológica. La prueba de ELISA mostró un porcentaje más alto de falsos negativos (46%) y un menor porcentaje de seroconversión que la IFI (38%).

### Comentarios

Este es el primer estudio en el cual se compara la efectividad y la toxicidad de los 2 antimoniales pentavalentes actualmente disponibles, y que son la primera elección en el tratamiento de la leishmaniasis. El glucantime, que ha sido usado tradicionalmente en latinoamérica; y el pentostam, que es el medicamento utilizado en Norte América. Este estudio demuestra que el glucantime y el pentostam son igualmente efectivos en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea causada por *L. braziliensis panamensis*, porque produce la curación clínica y parasitológica en el 70% de los pacientes, después de un curso terapéutico.

El porcentaje de recaídas observado fue alto (26%), y ocurrió

con igual frecuencia con ambos antimoniales. Este porcentaje es superior al encontrado por Weigle (7), en Colombia (9.1%), en donde se utilizó la misma dosis de antimonio pero por un período más corto en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea por *L. braziliensis panamensis*; y al de Netto (8) en Brazil (7%), en donde se utilizaron dosis más altas en infecciones similares pero causadas por *L. braziliensis brasiliensis*. La recaída se caracterizó por la aparición en el área previamente cicatrizada (en el centro o en el borde de la cicatriz o algunos centímetros alrededor de la misma), de 1 a 6 meses después del tratamiento, de pequeños focos nodulares o ulcerativos.

Es importante anotar que en este estudio no observamos resistencia clínica al antimonial prescrito, en ninguno de los 59 pacientes; y que los 6 casos que no curaron con el primer tratamiento sí lo hicieron con un segundo, usando el mismo antimonial y la misma dosificación. También, que los pacientes que presentaron reactivación o recidiva curaron con un segundo tratamiento antimonial.

Ambos antimoniales produjeron una alta incidencia de efectos adversos (57%), los cuales fueron en su mayoría leves y tolerables. En ningún paciente se demostró evidencia de toxicidad hematológica, hepática, car-



díaca o renal. De manera que podemos decir que los antimoniales pentavalentes, en las dosis actualmente recomendadas, no son drogas tóxicas. El concepto tradicional de que el medicamento se acumulaba y favorecía su toxicidad, ha cambiado al comprobarse su rápida excreción renal (9). Esto ha permitido su administración en dosis más altas y por períodos más prolongados. Chulay (10) utilizó el estibogluconato sódico en leishmaniasis visceral, en dosis diarias de hasta 30 mg por kg de peso por 31 días, sin observar toxicidad.

Este estudio ha demostrado la superioridad de la prueba de IFI sobre la prueba de ELISA en el diagnóstico de la leishmaniasis cutánea (88% vs 48%) y para el seguimiento serológico de los pacientes tratados, al correlacionar mejor la disminución de los títulos y la conversión a negativo, con la curación clínica y parasitológica. Esta observación coincidió con la de Walton (11), quien en 1980 sugirió el valor de la disminución de los títulos y la seroconversión mediante la IFI, con la curación parasitológica; y de que un grupo de pacientes (19%) se mantuviera negativo, a lo largo del año de observación, por razón de que la prueba tiene la limitación de no tener la suficiente sensibilidad para

detectar títulos bajos de anticuerpos.

### Summary

The purpose of the study was to determine the effectiveness and toxicity of two pentavalent antimonial drugs, sodium stibogluconate and meglumine antimoniate, administered at WHO recommended dosage, for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Fifty nine parasitologically confirmed cases of cutaneous leishmaniasis due to *L. braziliensis panamensis* were randomly assigned to pentostam or glucantime and given 20 mg Sb/kg I.M. daily (to a maximum of 850 mg daily) for 20 days. The two antimonial drugs were equally effective. Thirty five patients (70%) became parasitologically negative and remained healed after 6-12 months of follow up. Thirteen (26%) were healed at the end of treatment but relapsed within 1-6 months, and 2 (4%) had incomplete healing and persistence of parasites up to two months after therapy. Mild, transient side effects were noted in 58% of subjects, and included malaise, myalgias, headache and fever. No one showed evidence of liver, bone marrow, cardiac or kidney toxicity. Most of the cured patients showed a progressive decrease in IFA antibodies titers and reversion to negative.

Agradecemos a los doctores Augusto Ospino, Reynaldo Arosemena, Zila de Espinosa, Amado Escartín Jr., del Servicio de Dermatología del Hospital Santo Tomás, por su valioso apoyo en el manejo clínico y terapéutico de los pacientes. Al doctor Juan Ramírez, por la cuidadosa evaluación e interpretación electrocardiográfica. Al doctor Jack Petersen, por la identificación isoenzimática de las cepas aisladas; y al doctor Ronald Anthony, por la evaluación serológica mediante la prueba de ELISA. También, al señor Eduardo Miranda, por su valiosa asistencia técnica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Informe Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud, 1987
2. Otto GF, Maren TH, Brown HW: Blood levels and excretion rates of antimony in persons receiving trivalent and pentavalent antimonial. *Am J Hyg* 46:193-211, 1947
3. Report of the informal meeting on the chemotherapy of visceral leishmaniasis. TDR/CHEMLEISH/VOL/82.3. Geneva, World Health Organization, 1982
4. Walton BC, Brooks WH, Arjona I: Serodiagnosis of American Leishmaniasis by indirect fluorescent antibody test. *Am J Trop Med Hyg* 21(3):296-299, 1972
5. Anthony RL, Christensen HA, Johnson CM: Micro enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of new world leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 29(2):190-194, 1980
6. Kreutzer RD, Christensen HA: Characterization of *Leishmania* spp. by isozyme electrophoresis. *Am J Trop Med Hyg* 29(2):199-208, 1980
7. Weigle KA, Walderrama L, Santrich C, Saravia NG: Recurrence of tegumentary leishmaniasis (letter). *Lancet* 2 (8454):557-558, 1985
8. Netto EM, Cuba CC, Costa JLM, Barreto AC, Rosa C, Marsden PD: Recurrence of South American tegumentary leishmaniasis (letter). *Lancet* 1(8479):501, 1986
9. Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT: Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet* 2 (8188):226-229, 1980
10. Chulay JD, Bhatt SM, Muigai R, Ho M, Gachihi G, Were JBO, Chunge C, Bryceson AD: A comparison of the three dosage regimens of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *J Infect Dis* 148(1):148-155, 1983
11. Walton BC: Evaluation of chemotherapy of American Leishmaniasis by the indirect fluorescent antibody test. *Am J Trop Med Hyg* 29(5):747-752, 1980