

Hepatotoxicidad de los esquemas de tratamiento intramuscular y endovenoso con estibogluconato sódico de antimonio en pacientes con leishmaniasis cutánea en un hospital militar de Lima-Perú

Hepatotoxicity of the intramuscular and intravenous treatment schemes with sodium stibogluconate antimony in patients with cutaneous leishmaniasis in a military hospital

Madeleine Chalco-Aguate¹, Willy Ramos^{2,3}

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar la frecuencia de hepatotoxicidad de los esquemas de tratamiento intramuscular (IM) y endovenoso (EV) con estibogluconato sódico de antimonio en pacientes con leishmaniasis cutánea en el Hospital Militar Central. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de cohortes retrospectivo. Se formó dos grupos de investigación, el constituido por quienes recibieron el esquema de tratamiento IM consistente en 3 series de 10 días con intervalos de 7 días de descanso y el constituido por los que recibieron el esquema EV continuo por 20 días. Se revisó las historias clínicas y las fichas de vigilancia epidemiológica evaluándose la aparición de hepatotoxicidad y las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALAT) al inicio, a mitad y al final del tratamiento en el esquema EV así como al inicio y al final de cada serie en el esquema IM. **RESULTADOS:** De los 82 pacientes que recibieron el esquema EV, 34 desarrollaron hepatotoxicidad (41,5%); mientras que, de los 33 que recibieron el esquema IM, 6 desarrollaron hepatotoxicidad (18,2%) obteniéndose un RRAJ=2,983 (IC 95%:1,379-6,456). Para el esquema EV, la prueba T3 de Dunnett encontró que en la segunda como en la tercera medición, los valores de ALAT fueron significativamente superiores que la medición basal; mientras que, para el esquema IM, en la segunda, tercera y cuarta medición las concentraciones de ALAT fueron significativamente superiores que la medición basal. Las concentraciones promedio de ALAT fueron más altas en el esquema EV. **CONCLUSIÓN:** El esquema IM es menos hepatotóxico que el esquema EV, lo que produciría menor frecuencia de interrupciones y mejor cumplimiento del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Leishmaniasis cutánea, estibogluconato de sodio, hepatotoxicidad.

Dermatol Peru 2015; 25 (4): 186-192

ABSTRACT

OBJECTIVE: Compare the frequency of hepatotoxicity of the intramuscular (IM) and intravenous (EV) treatment schemes with sodium stibogluconate antimony in patients with cutaneous leishmaniasis in the Central Military Hospital. **MATERIAL AND METHODS:** Retrospective cohort study. Two research groups was formed. A group received the treatment schedule IM of 3 sets of 10 days with intervals of 7 days of rest and other group received continuous EV scheme during 20 days. Medical records and records of epidemiological surveillance was reviewed and the appearance of hepatotoxicity and concentrations of alanine

aminotransferase (ALT) at the beginning, middle and end of treatment in the scheme EV well as the start and end of assessed each series in the IM scheme. **RESULTS:** Of the 82 patients who received the EV scheme, 34 developed hepatotoxicity (41,5%); of the 33 patients who received the IM scheme, 6 developed hepatotoxicity (18,2%), an RRAJ = 2,983 (95% CI: 1,379 to 6,456) was obtained. For the EV scheme, Dunnett T3 test found that the second and third measurement, ALAT values were significantly higher than the baseline measurement; whereas for the IM scheme in the second, third and fourth measurement ALAT concentrations were significantly higher than baseline. The average ALT levels were higher in the EV scheme. **CONCLUSION:** The IM scheme is less hepatotoxic than the EV scheme, which would result in less frequent interruptions and better treatment compliance.

KEY WORDS: Cutaneous leishmaniasis, sodium stibogluconate, hepatotoxicity.

1. Hospital Militar Central "Coronel Luis Arias Schreiber". Lima-Perú.
2. Dirección General de Epidemiología. Ministerio de Salud. Lima-Perú.
3. Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.

INTRODUCCIÓN

Por motivos de seguridad nacional, el personal del ejército peruano es desplegado hacia regiones endémicas para leishmaniasis, donde adquieren dicha infección lo cual genera un grave problema desde el punto de vista económico, laboral y operacional para las fuerzas militares. El principal agente etiológico aislado en estos pacientes es la *Leishmania braziliensis*.^{1,2}

Leishmania braziliensis es responsable del desarrollo de formas clínicas únicas de leishmaniasis cutánea caracterizadas por su cronicidad, latencia y tendencias metastásicas³⁻⁶; de este modo, el 3-5% de casos evolucionan meses o años después de la primoinfección hacia su forma mucocutánea caracterizada por ser más severa y mutilante, afectando la calidad de vida de los pacientes^{4,7,8}. El 22-50% de afectados no responden adecuadamente a la terapia antimonial lo cual condiciona falla terapéutica y refractariedad⁸⁻¹⁰. El tratamiento sistémico de la leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania braziliensis* está indicado para prevenir la progresión a la forma mucocutánea.^{11,12}

En el Hospital Militar Central (HMC), la leishmaniasis cutánea es tratada con los esquemas de tratamiento endovenoso (EV) continuo por 20 días e intramuscular (IM) dosis dividido en series de 10 días de tratamiento con intervalos de 7 días de descanso por 3 series, con el antimonial pentavalente estibogluconato sódico de antimonio (SSG), fármaco que puede causar daño hepatocelular reflejado en el incremento del nivel de transaminasas^{1,13-17}; principalmente la alanina aminotransferasa (ALAT). La administración vía EV o IM del SSG cursa con elevación transitoria del nivel de transaminasas que revierte con la suspensión del fármaco^{15,18-20}. Tales suspensiones retrasarían la erradicación del parásito, incrementarían el tiempo de curación así como el riesgo de recidiva.^{4-6,15,19,21}

El esquema IM a pesar de prolongar el tiempo de administración del fármaco por las 3 series de tratamiento¹ y presentar un valle de concentración inhibitorio constante más elevado a lo largo del día por la división de la dosis diaria²² sería menos hepatotóxico siendo logística y económicamente la ruta de administración más segura y práctica para el personal militar.^{1,22-24}

Por lo antes señalado es relevante para el Ejército Peruano adoptar el esquema terapéutico menos asociado a hepatotoxicidad, más seguro y práctico para las condiciones de campo en las que se desarrollan las actividades del personal militar. El objetivo del presente estudio fue comparar la frecuencia de hepatotoxicidad de los esquemas

de tratamiento IM y EV con SSG en pacientes con leishmaniasis cutánea del HMC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes de carácter retrospectivo. La población estuvo constituida por los pacientes con leishmaniasis cutánea tratados por vía parenteral con SSG en el HMC (Lima-Perú) durante Mayo 2010 a abril 2014. Se incluyó en el estudio a los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea confirmados mediante reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), que presentasen datos completos en la historia clínica y en las fichas de vigilancia epidemiológica. Se excluyó del estudio a aquellos con antecedente de haber recibido tratamiento previo completo o incompleto con SSG u otros fármacos, infección por el VIH, enfermedad sistémica y antecedente de alcoholismo o drogadicción. No se realizó muestreo, ingresaron todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Se formó dos grupos de investigación (cohortes retrospectivas), el primero constituido por los pacientes tratados con el esquema IM intermitente consistente en series de diez días de tratamiento con intervalos de siete días de descanso por tres series con la dosis diaria dividida en dos inyecciones IM administradas cada doce horas en región glútea alternando ambos glúteos; el segundo grupo constituido por pacientes que recibieron el esquema EV continuo por veinte días en una sola dosis diaria, administrada con volutrol en infusión diluido en 50 cc de dextrosa al 5% en 20 minutos.

Se constató que las historias clínicas tuvieron en todos los casos los valores de la ALAT basal, a mitad y al final de tratamiento en el esquema EV y los valores de ALAT basal y al final de cada serie en el esquema IM. En caso de interrupción del tratamiento por hepatotoxicidad, en ambos esquemas solo se tomó de referencia el valor de ALAT previo al tratamiento y su último valor antes de la suspensión del tratamiento. La dosis de SSG para ambos grupos fue de 20 mg/kg/día y la dosis máxima diaria no excedió los 1250 mg. Se definió operacionalmente hepatotoxicidad a la presencia de valores de ALAT iguales o mayores a tres veces su límite normal.

Los datos obtenidos fueron registrados en una ficha de recolección de datos consignándose el número de historia clínica, edad, peso, sexo, especie de leishmania infectante, vía de administración del SSG y concentraciones séricas de ALAT. Se garantizó la confidencialidad de los datos revisados en las historias clínicas los cuales fueron utilizados sólo para propósito del estudio.

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 22.0. Se realizó el análisis descriptivo mediante el cálculo de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis bivariado se empleó la prueba t de Student así como Análisis de Varianza de un factor (ANOVA) con el test de Dunnett T3 para el análisis a posteriori. Para la estadística multivariada se calculó el riesgo relativo ajustado (RR_{Aj}) el cual fue obtenido a partir de una regresión lineal generalizada con distribución binomial y función de enlace logaritmo²⁵ con control de variables potencialmente confusoras como la edad. Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza de 95%.

RESULTADOS

De un total de 138 pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea, 23 fueron excluidos del estudio por presentar datos incompletos en sus historias clínicas; de estos, 21 correspondieron al grupo que recibió el esquema EV y 2 al grupo que recibió el esquema IM.

Se incluyó en el estudio 115 pacientes (Todos varones), de los cuales, 82 recibieron el esquema EV y 33 recibieron el esquema IM. La edad promedio al inicio del tratamiento en el grupo que recibió el esquema EV fue de 22,2 ± 4,6 años (Mediana 21 años); mientras que, la edad promedio del grupo que recibió el esquema IM fue de 26,8 ± 7,7 años (Mediana 25 años), para lo cual existió diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1). El peso promedio al inicio del tratamiento en el grupo que recibió el esquema EV fue de 66,8 ± 5,1 en comparación con el grupo que recibió el esquema IM que tuvo como peso promedio 65,0 ± 5,3, no existiendo diferencia significativa entre ambos.

Tabla 1. Características de los pacientes que recibieron el esquema EV e IM con SSG.

Característica	Esquema EV	Esquema IM	Valor p
Edad (Años)	22,2 ± 4,6	26,8 ± 7,7	0,002*
Peso (Kg)	66,8 ± 5,1	65,0 ± 5,3	0,086*
Ocupación			
▲ Oficial	5	10	-
▲ Cadete	60	0	
▲ Suboficial/Técnico	6	9	
▲ Soldado	11	14	
Total	82	33	
Especie de Leishmania			
▲ <i>Leishmania braziliensis</i>	74	23	-
▲ <i>Leishmania guyanensis</i>	3	6	
▲ <i>Leishmania Spp</i>	5	4	
Total	82	33	

*: Prueba t de Student.

Tabla 2. Análisis multivariado de la presencia de hepatotoxicidad según tipo de tratamiento con SSG.

Variable	Coefficiente B	Error estándar	Wald	RR _{Aj}	95% C.I. para RR Inferior	Superior
▲ Esquema EV	1,093	0,3938	7,703	2,983	1,379	6,456
▲ Edad	-0,625	0,2442	6,551	0,535	0,332	0,864
▲ Constante	-1,449	0,3724	15,142	0,235	---	---

De los 82 pacientes con leishmaniasis cutánea que recibieron tratamiento con el esquema EV con SSG, 34 desarrollaron hepatotoxicidad (41,5%); mientras que, de los 33 pacientes que recibieron tratamiento con el esquema IM, 6 desarrollaron hepatotoxicidad (18,2%). El análisis multivariado con control de la variable confusora edad obtuvo un RRAJ=2,983 (IC 95%: 1,379-6,456) para los tratados con el esquema EV en comparación con los tratados con el esquema IM (Ver tabla 2).

Con relación a las concentraciones séricas de ALAT, para el esquema EV, el análisis de varianza de un factor (ANOVA) encontró un incremento estadísticamente significativo en alguna de las mediciones en comparación con las concentraciones al inicio del tratamiento (p<0,001). La prueba T3 de Dunnett para varianzas no homogéneas encontró que tanto en la segunda (p<0,001) como en la tercera medición (p<0,001), los valores de ALAT fueron significativamente superiores que al inicio del tratamiento. Las concentraciones séricas de ALAT en el esquema EV según momento de medición se muestran en el gráfico 1.

Para los niveles séricos de ALAT en el esquema IM, el ANOVA encontró un incremento estadísticamente significativo en alguna de las mediciones en comparación con el valor inicial (p<0,001). La prueba T3 de Dunnett para varianzas no homogéneas encontró que tanto en la segunda (p<0,001), en la tercera (p=0,004), como en la cuarta medición (p=0,009), los valores de ALAT fueron significativamente superiores que al inicio del tratamiento. Las concentraciones séricas de ALAT en el esquema IM según momento de medición se muestran en el gráfico 2.

Las concentraciones promedio de ALAT fueron más altas en aquellos que recibieron el esquema EV en comparación con los que recibieron el esquema IM (Gráfico 3).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra mayor frecuencia de hepatotoxicidad e incremento promedio de la ALAT con el esquema EV de SSG en comparación con el esquema IM. Se constató que los que recibieron el esquema EV tuvieron 3 veces la probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad en

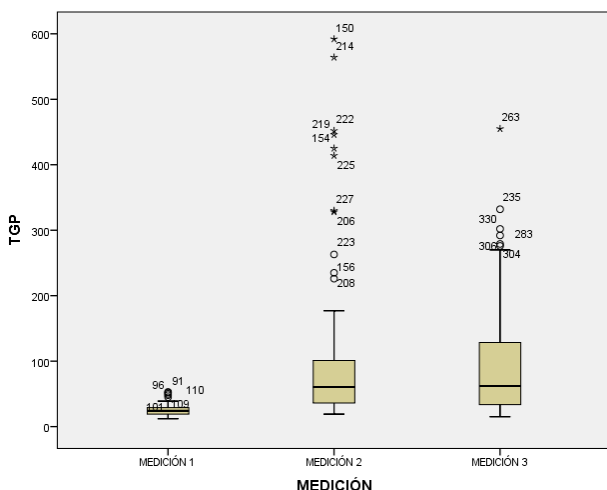


Gráfico 1. Diagrama de cajas de las concentraciones de ALAT según momento de medición en pacientes que recibieron el esquema EV con SSG.

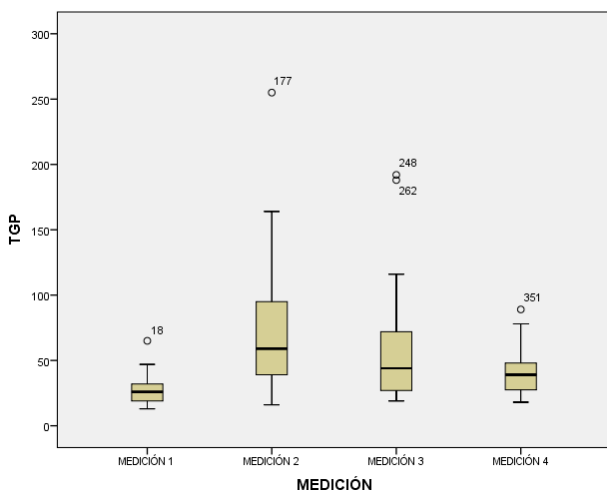


Gráfico 2. Concentraciones de ALAT según momento de medición en pacientes que recibieron el esquema IM con SSG.

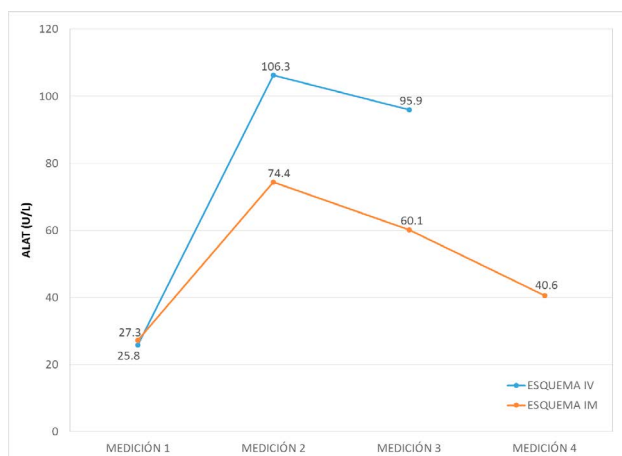


Gráfico 3. Concentraciones de ALAT según momento de medición en pacientes que recibieron los esquemas EV e IM con SSG.

comparación con el esquema IM. La hepatotoxicidad en el esquema EV se dio a mitad del tratamiento (décimo día) acentuándose al final del mismo y en el esquema IM se manifestó principalmente al final de la primera serie (alrededor del décimo día de tratamiento) siendo menos frecuente al final de la segunda y tercera serie. Esto coincide con lo hallado en una investigación realizada también en el HMC en el que en una cohorte de 64 pacientes tratados con SSG en esquema EV continuo, el 28,1% desarrolló hepatotoxicidad; en dicho estudio, los que presentaron falla terapéutica (32 pacientes) fueron retratados con el esquema IM presentándose hepatotoxicidad en el 6,3%.¹

Los resultados obtenidos en relación a la frecuencia de elevación e incremento promedio de la ALAT en el esquema EV muestran un incremento a mitad del tratamiento coincidiendo con lo descrito por Wise et al¹⁵, Law et al¹⁹, Aronson et al¹⁸ y Wortmann et al²⁵, mas a diferencia de lo señalado por Wise et al¹⁵ y Law et al¹⁹, la elevación de la ALT no disminuye durante el tratamiento y tiende a incrementarse hacia el final del mismo. Igualmente la frecuencia de elevación de transaminasas para el esquema endovenoso hallada por Law et al¹⁹ y Aronson et al¹⁸ difiere de la hallada en este estudio; para Law et al¹⁹ fue mayor pero incluyeron a pacientes con Leishmaniasis mucocutanea que requieren un tiempo más prolongado de tratamiento. Mientras Aronson et al¹⁸ reportan menor frecuencia de elevación de transaminasas, no obstante haber incluido en su estudio a pacientes con leishmaniasis mucocutanea y visceral que recibieron un tiempo de tratamiento más prolongado y los pacientes con leishmaniasis cutánea fueran en cuanto a número, sexo y promedio de edad similares al grupo de pacientes que recibió el esquema endovenoso en el presente estudio; lo cual puede ser atribuido a que el límite superior normal de la ALT para Aronson et al¹⁸ fue 72 U/L y en el presente trabajo investigación fue 41 U/L.

En el esquema intramuscular la frecuencia de elevación e incremento promedio de la ALT se da al final de la primera serie y disminuye en las subsiguientes series a pesar de continuar con el tratamiento, esto concuerda con lo descrito en el estudio anterior realizado en el HMC¹. A propósito del esquema intramuscular se cuenta con un estudio realizado por Soto et al²¹, en el cual la frecuencia de elevación de la ALT es mucho mayor que la reportada en el presente trabajo sin embargo el esquema de tratamiento fue continuo sin intervalos de descanso ni división de la dosis.

En cuanto a la frecuencia de interrupción del tratamiento por hepatotoxicidad, fue significativamente mayor en el esquema endovenoso en comparación con el esquema intramuscular. No obstante la conocida hepatotoxicidad

de la terapia antimonial con estibogluconato de sodio no hay muchos reportes sobre la frecuencia de su interrupción por hepatotoxicidad durante el tratamiento sistémico de la leishmaniasis cutánea, así para el esquema endovenoso Law et al¹⁹ no consideraron la necesidad de modificar o suspender el tratamiento, a menos que la elevación de la ALT asocie clínica de hepatitis; en su estudio ninguno de los pacientes desarrollo clínica de hepatitis por cuanto no hubo la necesidad de modificar el tratamiento; para Wise et al¹⁵ la necesidad de suspender el tratamiento por un máximo de 7 días fue considerada solo si la elevación de la ALT era igual o mayor a diez veces el límite superior normal, reportando a un solo paciente cuya elevación de ALT obligo a la suspensión del tratamiento por 5 días y ninguno de los pacientes en su estudio desarrolló clínica aparente de hepatitis; Wortmann et al²⁵ tomaron en cuenta la suspensión del tratamiento si la elevación de la ALT era igual o mayor a tres veces el límite superior normal, pero a diferencia del presente estudio no hubo interrupción del tratamiento por elevación de transaminasas, esto se debería a que en este estudio se contó con solo 38 pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos grupos que recibieron el esquema endovenoso continuo por 10 y 20 días en tanto que en la presente tesis los 82 pacientes del grupo asignado al esquema endovenoso continuo, recibieron el tratamiento por 20 días. Aronson et al¹⁸, reportaron a un sólo paciente que suspendió el esquema de tratamiento por elevación de transaminasas en el grupo de pacientes con Leishmaniasis cutánea aun cuando la población fue similar (82 pacientes todos varones, promedio de edad 24 años), pero el límite superior de normalidad para la ALT fue mayor en comparación al presente estudio.

La probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad en el esquema endovenoso fue de 4.4 veces en comparación con el esquema intramuscular, esto resultaría también en una mayor posibilidad de presentar interrupción del esquema de tratamiento condicionando a una mayor frecuencia de tratamientos irregulares ya que los elevados niveles de transaminasas hepáticas retornan a su valor normal después de dos semanas¹⁹. Este lapso de tiempo es mayor que el aceptado como régimen regular para el esquema endovenoso de 20 días que según Miranda et al,²⁶ debe concluir en un lapso no mayor de 30 días y sin faltas consecutivas superiores a dos días. Precisamente la elevada hepatotoxicidad del esquema endovenoso puede contribuir a dosis subterapéuticas directa o indirectamente al condicionar la interrupción o suspensión del esquema de tratamiento²⁷ además en el esquema endovenoso los días de suspensión no se compensan con días adicionales de tratamiento¹⁵. Con respecto a la menor frecuencia de

hepatotoxicidad del esquema intramuscular; se podría explicar por los intervalos de descanso en cada serie²⁶ y la presencia de niveles pico de concentración menos elevados debido a la división de la dosis diaria^{22, 23}. Por otra parte la administración diaria repetida en el esquema endovenoso produce acumulación gradual del fármaco principalmente a nivel de tejido hepático donde el fármaco es detectado 2 a 3 meses después de la última dosis.¹⁴

Aunque actualmente existe un amplio rango de esquemas de tratamiento antimonial para la leishmaniasis cutánea no hay un consenso en orden a buscar un acuerdo para la reducción de los efectos adversos²⁸ como la marcada hepatotoxicidad de estos compuestos^{13,14,20} que limitan la utilidad y el cumplimiento de la terapia antimonial¹⁴. Sin embargo el éxito de la terapia antimonial es conseguido con periodos prolongados de tratamiento y dosis totales altas²⁶ que incrementarían la toxicidad dosis acumulativa de estos compuestos¹⁵. De acuerdo a lo anterior el esquema intramuscular por presentar un prologado tiempo de administración de la droga^{28,26} con menos hepatotoxicidad y consecuentemente menor frecuencia de suspensión del esquema¹ sería el esquema de tratamiento sistémico idóneo para la Leishmaniasis cutánea; evitando así factores que disminuyan la efectividad de la terapia antimonial¹⁴ como son las dosis subterapéuticas y los tratamientos irregulares.^{26, 27}

En relación a *Leishmania braziliensis* en el Perú esta significativamente asociada a falla a la terapia antimonial con Estibogluconato de sodio, situación confirmada por los trabajos de Yardley et al, Arevalo et al y Llanos-Cuentas et al quienes mencionan a *Leishmania braziliensis* como un factor de riesgo principal para falla terapéutica¹. Por lo tanto siendo *Leishmania braziliensis* el principal agente causal de Leishmaniasis cutánea en el Hospital Militar Central^{1, 2} es relevante para el Ejército Peruano disponer de un esquema de tratamiento seguro, practico que garantice su cumplimiento y contribuya al éxito de la terapia antimonial, por cuanto la población militar por motivos de seguridad nacional seguirá siendo movilizadada hacia regiones endémicas para *Leishmania braziliensis*¹. Por lo antes descrito y de acuerdo a lo hallado en la presente tesis el esquema intramuscular con intervalos de descanso sería el más adecuado, no sólo por presentar menor frecuencia de hepatotoxicidad sino también por la escasa frecuencia de falla terapéutica reportada con este esquema de tratamiento, según lo referido por Mayrink et al²⁸, quienes mencionan una casuística de 6,900 casos desde 1965, tratados con un esquema intermitente intramuscular consistente en series de 10 días de terapia e intervalos de 10 días de descanso con repetición de los ciclos hasta la cura clínica que solo reporta 5 casos de recurrencia, y menos efectos

adversos; Azeredo-Coutinho et al²⁹ quienes concluyen que en un área endémica de Leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania braziliensis* donde la atención médica especializada y tratamiento específico están disponibles y una resistencia total a la terapia antimonial es inexistente, la efectividad proveída por el esquema intermitente intramuscular consistente en tres series de 10 días de tratamiento con intervalos de descanso de 10 días, fue significativamente mayor que aquella conseguida con el esquema endovenoso continuo de 20 días; coincidiendo con los dos estudios antes descritos un estudio anterior realizado en el HMC¹ concluyó que los pacientes tratados con el esquema intermitente intramuscular no presentan falla terapéutica y tienen una baja frecuencia de elevación de la ALT y que existe una alta frecuencia de falla terapéutica y hepatotoxicidad en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados Estibogluconato de sodio usando el esquema endovenoso. A pesar de que el antimonial pentavalente utilizado en los estudios realizados por Mayrink et al²⁸ y Azeredo-Coutinho et al²⁹ fue el antimonio de meglumina y el empleado en el presente y en el anterior estudio en el Hospital Militar Central fue el estibogluconato de sodio esta diferencia no tiene mayor relevancia puesto que no hay diferencias entre los niveles séricos de la enzima alanina aminotransferasa entre ambas drogas antimoniales.³⁰

Con respecto a las características epidemiológicas de la población estudiada, en su mayoría se trata de una población joven donde todos los individuos son varones puesto que es la población masculina la que está asignada a las zonas de emergencia en el VRAEM. El grupo que recibió el esquema endovenoso fue el más numeroso, y en el que hubo mayor porcentaje de jóvenes puesto que en su mayoría estuvo conformado por cadetes y personal de tropa. Mientras en el grupo que recibió el esquema intramuscular el porcentaje de jóvenes soldados fue menor aun así el grupo que recibió el esquema endovenoso continuo presento mayor frecuencia de hepatotoxicidad, elevación, incremento promedio de la ALT e interrupción del tratamiento por hepatotoxicidad. Los aspectos epidemiológicos nos permiten señalar factores de riesgo de exposición a la enfermedad⁸. La edad y el sexo, constituyen factores de riesgo para la Leishmaniasis, pues, las personas jóvenes, o adultos jóvenes, principalmente varones incursionan, mayormente en áreas endémicas exponiéndose al vector transmisor de la enfermedad⁸ como es el caso de la población de pacientes de la presente tesis, jóvenes soldados en su mayoría.

Las limitación principal de la presente investigación fue que correspondió a un estudio retrospectivo por lo que se excluyó una cantidad de pacientes por falta de datos

en las historias clínicas (23 pacientes) o diagnóstico de Leishmaniasis mucocutánea (8 pacientes); sin embargo, el número de pacientes con este problema fue bajo (31 en total) por lo que esta limitación no tuvo implicancias importantes en los resultados del estudio.

En conclusión, el esquema IM dosis dividido es menos hepatotóxico que el esquema EV continuo, lo que produciría menor frecuencia de interrupciones y mejor cumplimiento del tratamiento, favoreciendo así el éxito de la terapia antimonial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chalco M, Sáenz E, Ore M, Quiñones J, Chanco G, Anco K. Falla terapéutica y hepatotoxicidad de los esquemas de tratamiento endovenoso e intramuscular con Estibogluconato de sodio en pacientes con Leishmaniasis cutánea. *Hospital Militar Central* 2010. *Dermatol Peru* 2014;Vol. 24: N°3.
2. Tsukayama P, Nuñez JH, De Los Santos M, Soberon V, Lucas CM, Matlashewski G, et al. A FRET-Based Real-Time PCR Assay to Identify the Main Causal Agents of New World Tegumentary Leishmaniasis. *PLOS Neglected Trop Dis*. 2013;7:e1956.
3. Novais F, Nguyen BT, Beiting D, Carvalho L, Glennie N, Passos S, et al. Human classical monocytes control the intracellular stage of *Leishmania braziliensis* by reactive oxygen species. *J Infect Dis* 2014;209(8):1288-96.
4. Gomes C, Ávila L, Pinto S, Duarte F, Pereira L, Abrahamsohn I, et al. *Leishmania braziliensis* amastigotes stimulate production of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TGF- β by PBMC from non-endemic area healthy residents. *Parasite Immunol*. 2014;36(5):225-31.
5. Oliveira F, Valet C, Pacheco S, Costa F, Schubach A, Pacheco R. American tegumentary leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*: assessment of parasite genetic variability at intra- and inter-patient levels. *Parasit Vectors*. 2013;6:189.
6. Tsokana CN, Athanasiou LV, Valiakos G, Spyrou V, Manolakou K, Billinis C. Molecular Diagnosis of Leishmaniasis, Species Identification and Phylogenetic Analysis. En: Claborn DN, editor. *Leishmaniasis-Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*. Rijeka: InTech; 2014.
7. Oliveira A, Brito P, S chubach A, Oliveira R, Saheki M, Lyra M, Salgueiro M. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. *Acta tropica* 2013;126:36-40.
8. Sáenz E, Chávez M. Leishmaniasis en el hospital militar central: estudio clínico epidemiológico. *Dermatol Peru* 2004;14(2):110-20.
9. Maretti A, Bittner J, Oliveira MP, Liu M, Kang D, Li H, et al. Transcriptome Patterns from Primary Cutaneous *Leishmania braziliensis* Infections Associate with Eventual Development of Mucosal Disease in Humans". *PLOS Neglect Trop Dis*. 2012;6(9):e1816.
10. McGwire B. Treatment Modalities for Cutaneous and Visceral Leishmaniasis. En: Satoskar A, Durvasula R. *Pathogenesis of Leishmaniasis*. New York: Springer Science + Business Media; 2014.
11. Khouri R, Silva G, Soares G, Costa J, Barral M, et al. SOD1 Plasma Level as a Biomarker for Therapeutic Failure in Cutaneous Leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2014;210(2):306-10.
12. Mateo S. Situación epidemiológica de la leishmaniosis en el Perú, 2013 (SE 52). 2014; 23 (01):6-10.
13. Kato K, Morais E, Reis P, Silva N, Salaün P, Campos P. Hepatotoxicity of Pentavalent Antimonial Drug: Possible Role of Residual Sb(III) and Protective Effect of Ascorbic Acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):481-8.
14. Girmaldi G, Porrozzi R, Friedrich K, Teva A, Marchevsky R, Vieira F. Comparative Efficacies of Two Antimony Regimens To Treat *Leishmania braziliensis*-Induced Cutaneous Leishmaniasis in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):502-5.
15. Wise E, Armstrong M, Watson J, Lockwood DN. "Monitoring Toxicity Associated with Parenteral Sodium Stibogluconate in the Day-Case Management of Returned Travellers with New World Cutaneous Leishmaniasis. *PLOS Neglect Trop Dis*. 2012;6(6):e1688.
16. Saint-Gerons D, Fuente C, Montero D. Hepatotoxicidad en pacientes tratados con antagonistas de la endotelina: revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(8):333-42.

17. Kleiner D, Chalasani N, Lee M, Fontana R, Bonkovsky H, Watkins P et al. Hepatic Histological Findings in Suspected Drug-Induced Liver Injury: Systematic Evaluation and Clinical Associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661-70.
18. Aronson N, Wortmann G, Johnson S, Jackson J, Gasser R, Magill A, Endy TP. Safety and Efficacy of Intravenous Sodium Stibogluconate in the Treatment of Leishmaniasis: Recent U.S. Military Experience". *Clin Infect Dis* 1998;27:1457-64.
19. Lawn S, Armstrong M, Chilton D, Whitty C. Electrocardiographic and biochemical adverse effect of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(3):264-9.
20. Hepburn NI, Siddique I, Howie A, Beckett G, Hayes P. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88(4):453-5.
21. Soto J, Valda L, Toledo J, Vera L, Monasterios M, Vega J. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2004;71(5):577-81.
22. Vasquez L. Terapéutica antileishmania: revisando el pasado, el presente y el futuro. *Gac Méd Caracas* 2009;117(2):93-111.
23. Cruz A, Rainey P, Herwaldt B, Stagni G, Palacios R, Trujillo R. Pharmacokinetics of Antimony in Children Treated for Leishmaniasis with Meglumine Antimoniate. *The J Infect Dis* 2007;195:602-8.
24. Vásquez L, Dagert J, Bendezú H, Fernández N, Petit Y, López S y Pirela E. Farmacocinética de la ulamina administrada en perros como prueba aguda intravenosa e intramuscular. *Bol Mal Salud Amb* 2013;3(1):12-8.
25. Cummings P. Methods for estimating adjusted risk ratios. *Stata J* 2009;9(2):175-96.
26. Wortmann G, Miller R, C. Jackson O, Aronson N. "A randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of 10-or-20 Day Course of Sodium Stibogluconate For treatment of Cutaneous Leishmaniasis in United States Military Personnel". *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 35:261-7 (1 August).
27. Miranda M, Hueb M, Rodrigues T, Fernandes C. "Factor associated with treatment failure of leishmaniasis with meglumine antimoniate". *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39(2):139-145, mar-abr 2006.
28. Vanaerschot M, Huijben S, Broeck FVD and Dujardin J-C. "Drug resistance in vectorborne parasites: multiple actors and scenarios for an evolutionary arms race". *FEMS Microbiol Rev* 38 (2014) 41-55.
29. Mayrink W, Carvalho AC, Araújo P, Batista S, Oliveira A, Genaro O, et al. "Immunotherapy, immunochemotherapy and chemotherapy for American cutaneous leishmaniasis treatment". *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39(1):14-21, jan-fev, 2006.
30. Azeredo-Coutinho RB and Mendoza S. "An intermittent is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro-Brazil". *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Set-Oct 2002.
31. Hernán, Osorio Y, Gore N, Gómez A, Travi B. "Eficacia y toxicidad de los antimoniales pentavalentes (Glucantime y Pentostam) en un modelo animal de leishmaniasis cutánea americana: aplicación de la luminometría". *Biomédica* 2004;24:393-402.

Correspondencia:
 Méd. Madeleine Chalco Aguate
 Urb. Nuevo Perú Mz T Lt 10. Paucarpata. Arequipa-Perú.
 mchalcoa@hotmail.com

Recibido: 12 - 08 - 15
 Aceptado: 20 - 10 - 15