

Antimoniato de meglumina genérico para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia

Generic meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia

Jaime Soto¹ Patricia Gutiérrez²

Julia Toledo¹ Ricardo Herrera²

Paula Soto¹ Jonathan Berman³

Recibido: Noviembre 8 de 2006
Aceptado: Diciembre 20 de 2006

RESUMEN

EL ANTIMONIATO de meglumina es la sal de antimonio pentavalente que se emplea en Colombia para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea con una efectividad reportada entre 94% y 81% y con un perfil de seguridad conocido. Actualmente se encuentra disponible una segunda presentación de meglumina producida en Argentina y en el presente reporte se demuestra que tiene una efectividad de 92% y que los eventos adversos son similares en intensidad y frecuencia a los reportados con la meglumina de Aventis. Los casos anuales de leishmaniasis se han incrementado sustancialmente, por lo cual la posibilidad de reducir los costos del tratamiento hace atractiva esta segunda opción, ya que en los países donde está disponible este genérico su precio es significativamente menor.

Palabras clave: Leishmaniasis, leishmaniasis cutánea, antimoniales pentavalentes, meglumina, antimoniato de meglumina, terapéutica.

SUMMARY

Meglumine antimoniate is the pentavalent antimony salt usually used in Colombia to treat cutaneous leishmaniasis; its efficacy is between 94 and 81% with well known safety profile and frequent mild to moderate adverse events on liver, kidney, heart and blood cells. There is a second presentation of meglumine currently available in our country; it's a generic meglumine produced in Argentina. In this paper we report similar efficacy (92%) and safety between this generic and the branded meglumine (Glucantime, Aventis). The possibility to cut expenses is very attractive specially now that new cases are growing up and the price where generic is available is lower.

Key words: Cutaneous leishmaniasis, meglumine antimoniate, antimony, therapy.

INTRODUCCIÓN

Los antimoniales pentavalentes (AP) son considerados como el tratamiento de elección para la leishmaniasis cutánea en los países latinoamericanos en los que, dadas las especies circulantes, existe la posibilidad de que se presenten complicaciones mucosas tardías,¹ razón por la cual se recomienda la aplicación de tratamiento sistémico como medida para disminuir el riesgo de esta forma grave y mutilante de la enfermedad.

En nuestra región se emplean los antimoniales pentavalentes en la forma de antimoniato de meglumina (Glucantime® de Sanofi-Aventis), mientras que en países angloparlantes y algunos africanos se emplea el estibogluconato de sodio (Pentostam® de GSK). Las dos sales tienen características farmacológicas y respuestas clínicas similares.²

El tratamiento recomendado es con 20 mg de (AP) por cada kilo de peso por día durante veinte días continuos.³ La efectividad de este esquema está entre 93% y 65% en los diferentes estudios publicados en diversos países de la región.^{4,8} En un estudio reciente, en Colombia,⁹ se reportó

¹ Cibic, Centro de Investigaciones Bioclinicas, Calle 60A No. 5 – 54 Of. 201-B, Bogotá.

² Fundación Fader, Calle 60 A No. 5 – 54 Of. 201-A, Bogotá.

³ AB Foundation for Medical Research, 14220 Poindexter Ln, North Bethesda, MD, USA

Dirección: Calle 60 A No. 5 – 54 Of. 201, Bogotá.

E-mail: jaime.soto@medplus.org.co

Correspondencia: jaime.soto@medplus.org.co

Artículo original

curación clínica y parasitológica en el 93% de pacientes que siguieron el tratamiento en la forma indicada, en comparación con el 50% en aquellos que recibieron dosis diarias menores o menos días de tratamiento, lo que quiere decir que cuando los AP se emplean de acuerdo con las recomendaciones vigentes siguen teniendo una excelente actividad terapéutica.

Con aproximadamente 150.000 casos nuevos cada año en Latinoamérica, se impone la necesidad de comprobar la efectividad reportada en otras latitudes¹⁰⁻¹² de los compuestos genéricos de ambas sales pentavalentes, como forma de reducir costos; dado que en la actualidad el tratamiento con uno de los compuestos de marca puede estar entre 180 y 250 dólares. Aquí reportamos la efectividad y seguridad de una formulación genérica de antimonio de meglumina producida en Argentina (Laboratorios Dr Lazar y Cía. S.A.Q. e l.) en pacientes colombianos afectados con leishmaniasis cutánea procedentes de regiones donde *L. panamensis* es la especie aislada con mayor frecuencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

A 85 pacientes consecutivos con demostración parasitológica de la enfermedad mediante examen directo o biopsia se los incluyó en este estudio abierto; 63 fueron asignados aleatoriamente al grupo que recibió el antimonio de meglumina genérico de Laboratorios Dr Lazar y Cía S.A.Q.e l., mientras que 22 recibieron el antimonio de meglumina de Aventis (Glucantime®). Las lesiones fueron identificadas y medidas en sus dos diámetros mayores para obtener el área total en todos los controles. A todos los pacientes se les practicaron exámenes clínicos y de laboratorio para evaluar su estado antes de iniciar el tratamiento y estos exámenes se repitieron a la mitad y al final del periodo de administración de las inyecciones (día 10 y día 20, respectivamente). A aquellos que presentaron alguna anormalidad se les repitió el examen dos semanas después de terminado el tratamiento. Todos los pacientes fueron seguidos durante seis meses luego de terminada la administración del medicamento.

La dosis se calculó de acuerdo con el peso corporal, a razón de 20 mg por kilogramo de peso por día durante 20 días continuos y la administración fue intramuscular. A aquellos pacientes que, por dolor local, mostraron renuencia a las inyecciones intramusculares, se les continuó el tratamiento por vía endovenosa disolviendo el antimonio de meglumina en 10 veces su volumen en suero fisiológico y

pasándolo por una vena periférica por infusión durante 30 a 60 minutos cada día.

Se emplearon los siguientes criterios para definir resultados de efectividad:

Cura inicial: Cierre completo de las úlceras y desaparición de la infiltración a las dos semanas de terminado el tratamiento.

Cura definitiva: Cierre completo de las úlceras y desaparición de la infiltración a los seis meses de terminado el tratamiento, sin que en el período de seguimiento se presentara reactivación de las lesiones.

Mejoría clínica: Disminución de entre el 50% y el 99% con respecto a la medida inicial, en ausencia de parásitos.

Falla clínica: Disminución de menos del 50% con respecto a la medida inicial a las dos semanas de terminado el tratamiento.

Falla parasitológica: Presencia de parásitos en el examen directo o en la biopsia de lesiones con alguna actividad clínica en cualquier momento del seguimiento.

Recidiva: Aparición de infiltración o ulceración en el área de la cicatriz de una lesión previamente curada.

Para evaluar la seguridad se hizo interrogatorio dirigido y examen clínico en cada uno de los controles y se tomaron los siguientes exámenes de laboratorio: cuadro hemático, transaminasas, amilasa, lipasa y creatinina. Para su calificación se siguieron los criterios de la escala CTC.¹³

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Militar Central de Bogotá y todos los voluntarios firmaron un consentimiento informado.

RESULTADOS

Efectividad

Los dos grupos fueron comparables en términos de edad, peso, número, tamaño, tiempo de evolución y localización de las lesiones, así como por la presencia de sobreinfección bacteriana y linfadenitis (Tabla 1). El estudio se adelantó en un área de circulación de *L. panamensis* pero no se hizo tipificación de los parásitos.

Grupo AM Lazar: 57 pacientes se curaron y cuatro fueron calificados como falla clínica. En uno de ellos se

Antimoniato de meglumina genérico para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia.**Tabla 1.** Características de los pacientes.

	AM Lazar	AM Aventis
Total de pacientes	63	22
Edad promedio en años (rango)	22,5 (18 - 41)	21 (18,3 - 42,4)
Peso promedio en kilos (rango)	59,5 (47 - 86)	61,3 (50 - 78)
Estatura promedio en cm (rango)	156,6 (147 - 182)	161,2 (150 - 182)
Total de lesiones	120	45
Promedio de lesiones por paciente (rango)	1,9 (1 - 6)	2 (1 - 5)
Evolución en meses (rango)	2,9 (1 - 5)	3,4 (1 - 5)
Promedio de tamaño en mm ² (rango)	372,5 (9 - 2.303)	357,2 (16 - 2.070)
Localización %		
Miembros superiores	40	44
Cabeza y cuello	33	30
Miembros inferiores	24	21
Tronco	3	5
Linfadenitis %	35	30
Sobre-infección bacteriana %	17,4	13,6

logró visualizar amastigotes en el examen directo realizado dos semanas después de terminar las inyecciones de antimonio de meglumina. Un paciente debió retirarse del estudio en el día 11 por intolerancia al medicamento y un paciente no asistió a los controles de 2 y 6 meses, como se muestra en la Tabla 2.

Grupo AM Aventis: 18 de 22 pacientes se curaron y tres fueron calificados como falla clínica. Un paciente decidió retirarse del tratamiento en el día 8 por agudos dolores musculares en la región glútea (Tabla 2).

En la tasa de curación por protocolo (PPT) hubo diferencia aunque no fue estadísticamente significativa ($p = 0,072$), mientras que en la tasa de intención de tratar (ITT) sí la hubo ($p < 0,05$) a favor de la meglumina genérica.

Tabla 2. Efectividad de antimonio de meglumina genérico.

	AM Lazar	AM Aventis
Total de pacientes	63	22
Pacientes curados	57	18
Fallas terapéuticas	4	3
Pacientes retirados	1	1
Pacientes perdidos	1	0
Tasa de curación "per protocolo" PP	93% - 57/61	85% - 18/21
Tasa de curación ITT "intent-to-treat"	90% - 57/63	81% - 18/22

SEGURIDAD

Signos y síntomas. Las quejas de los pacientes y los hallazgos clínicos están relacionados en la Tabla 3. En cada grupo hubo un paciente a quien se le debió suspender el medicamento por intenso dolor en los sitios de inyección (los glúteos, la cara anterior de los muslos y los hombros), razón por la cual fueron retirados del estudio. En el grupo de AM Lazar hubo un paciente que al décimo día presentó fiebre y dolor abdominal asociado a leucocitosis y elevación de las transaminasas, la amilasa y la lipasa. Estos síntomas se interpretaron como una pancreatitis pero el cuadro era leve, por lo que se trató sintomáticamente y se continuó el tratamiento, con lo cual hubo resolución de su sintomatología y retorno a valores normales en sus pruebas de laboratorio durante el seguimiento. En el grupo de AM Aventis (Glucantime®) hubo un paciente con dolor abdominal agudo pero de corta duración y con mínimas alteraciones de enzimas pancreáticas y hepáticas. El paciente fue tratado sintomáticamente y no se necesitó suspender la administración del antimonial.

Resultados de laboratorio. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio se muestran en la Tabla 4. En ambos grupos hubo variaciones en los parámetros estudiados, encontrándose que en el grupo de AM Aventis (Glucantime®) fueron más graves y más frecuentes la leucopenia y la trombocitopenia (valores hasta de 2.400 y 71.000, con mínimos normales de 4.000 y 140.000 por mm³ respectivamente), mientras que en el grupo AM Lazar hubo mayor frecuencia de incremento en la creatinina pero en ningún caso con cifras superiores a 1,5 veces el valor basal normal. En ambos grupos hubo incrementos de 2,5 a 5 veces el valor

Artículo original

Bibliografía

1. Davies C, Reithinger R, Campbell-Lendrum D, Felician-geli D, Borges R, et al. The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. *Cad Saude Publica* 2000;16: 925-50.
2. Soto J, Valda-Rodriguez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luzz M, Monasterios-Torrico H, et al. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71: 577-81.
3. Ministerio de Salud, Colombia, 2000. Guías de atención de las leishmaniasis, disponible en: <http://www.metro-salud.gov.co/Paginas/Protocolos/MinSalud/guias/35-LEISHMANIASIS.htm>
4. Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Passer RA Jr, Magill AJ, et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis* 1998;27: 1457-64.
5. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, et al. Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (Pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51: 77-82.
6. Navin TR, Arana BA, Arana FE, de Merida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. 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: 43-50.
7. Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992;165:528-34.
8. Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65: 456-65.
9. Soto J, Toledo J, Vega J, Berman J. Short report: Efficacy of pentavalent antimony for treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72: 412-3.
10. Moore E, O'Flaherty D, Heuvelmans H, Seaman J, Veeken H, de Wit S, et al. Comparison of generic and proprietary sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Bull World Health Organ* 2001;79: 388-93.
11. Ritmeijer K, Veeken H, Melaku Y, Leal G, Amsalu R, Seaman J, et al. Ethiopian visceral leishmaniasis: generic and proprietary sodium stibogluconate and equivalent: HIV coinfecting patients have a poor outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:668-72.
12. Veeken H, Ritmeijer K, Seaman J, Davidson R. A randomized comparison of branded sodium stibogluconate and generic sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis under field conditions in Sudan. *Trop Med Int Health* 2000;5: 312-7.
13. Program CTC. 2002. Common Toxicity Criteria. Rockville, MD.: National Cancer Institute.
14. Soto J, Toledo J, Soto P, Vega J, Casas L, Herrera R, et al. Respuesta a antimonias pentavalentes para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia. *Rev Asoc Col Dermatol Cir Dermatol* 2005; 13(1):39-44.
15. Velez I, Agudelo S, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Modabber F, et al. Inefficacy of allopurinol for Colombian cutaneous leishmaniasis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126 232-6.
16. Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for Colombian cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:187-93.
17. Sundar S, More D, Singh M, Singh V, Sharma S, Makharia A, et al. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. *Clin Infect Dis* 2000;31: 11047.
18. Yardley V, Croft S, De Doncker S, Dujardin J, Koirala S, Rijal S, et al. The sensitivity of clinical isolates of *Leishmania* from Peru and Nepal to miltefosine. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:272-275.
19. Gasser RA, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 83-90.
20. Sundar S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop Med Int Health* 2001; 6(11):849-54.
21. Hepburn NC, Siddique I, Howie AF, Beckett GJ, Hayes PC. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994;88:453-5.