

Respuesta a antimoniales pentavalentes para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia

Jaime Soto, Julia Toledo,

Paula Soto, Juan Vega, Luz Casas,

Ricardo Herrera, Boris Sánchez, Luz Montero,

Diego Morales, Pilar Pérez

RESUMEN

Los antimoniales pentavalentes (AP), en la forma de meglumina antimoniato (Glucantime® Aventis), han sido el tratamiento de elección para la leishmaniasis en Colombia por más de cincuenta años. La dosis recomendada es de 20 mg/kg/d durante 20 días continuos para la forma cutánea, la más frecuente en nuestro país. En diversos estudios clínicos se ha reportado una eficacia de entre 81% y 93%; sin embargo, estos datos provienen de observaciones controladas que pueden no ser un fiel reflejo de lo que pasa en la realidad, durante el tratamiento cotidiano de los pacientes, con las variables y los imponderables que se pueden presentar.

Este estudio busca demostrar la efectividad de los AP en condiciones "reales" de empleo. Entre marzo 2004 y febrero 2005 colectamos datos de regiones en donde *L. panamensis* y *L. braziliensis* son las especies más frecuentes. Se obtuvieron 406 registros, y hubo demostración parasitológica en 256 casos (63%); 238 pacientes recibieron tratamiento con AP. De 163 (92%) pacientes que recibieron el esquema completo 150 curaron en comparación con 35 de 75 (47%) que recibieron tratamiento incompleto (20 de 40: dosis diarias menores, y 15 de 35: menos días de inyecciones). Las diferencias en efectividad fueron estadísticamente significativas ($p < 0.003$). El tratamiento con el esquema recomendado resulta en un 92% de curaciones. Muchos de los casos "resistentes" son, en realidad, pacientes subtratados. En resumen, la meglumina antimoniato es todavía efectiva para tratar a los pacientes con leishmaniasis cutánea en Colombia.

Palabras clave: leishmaniasis, leishmaniasis cutánea, antimoniales pentavalentes, terapéutica

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son zoonosis frecuentes en Colombia en donde las especies más prevalentes son *L. panamensis* y *L. braziliensis* (75% y 15% respectivamente), reconocidas por su potencial mucotrópico. Desde hace más de 50 años se emplean los antimoniales pentavalentes (AP) en la forma de meglumina antimoniato (Glucantime®, Aventis), con algunas revisiones del esquema de administración hasta el actual de 20 mg/kilo de peso por día durante 20 días continuos. Por razones operativas, el tratamiento se administra ambulatoriamente con diferentes esquemas de supervisión y control.

Diversas publicaciones locales¹⁻⁴ y regionales⁵⁻⁷ reportan tasas de curación de las formas cutáneas (las más frecuentes en nuestro país) de entre 81% y 93% para *L. panamensis* y de 50% a 65% para *L. braziliensis*, cifras obtenidas en estudios clínicos en los que la administración del medicamento es controlada. Recientemente se ha manifes-

Jaime Soto, Médico Dermatólogo, Director de CIBIC, Centro de Investigaciones Bioclínicas de la Fundación FADER, Bogotá.

Julia Toledo, Médica Pediatra, Coordinadora de Investigación de CIBIC, Centro de Investigaciones Bioclínicas de la Fundación FADER, Bogotá.

Paula Soto, Médica en SSO, Secretaría de Salud del Meta, Villavicencio.

Juan Vega, Médico Patólogo, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

Luz Casas, Bacterióloga, Coordinadora ETV, Secretaría de Salud del Meta, Villavicencio.

Ricardo Herrera, Médico Epidemiólogo, Puerto Berrio

Boris Sánchez, Médico, Hospital San Juan Bautista, Chaparral

Luz Montero, Enfermera, Hospital San Juan Bautista, Chaparral

Diego Morales, Médico Epidemiólogo, Director Salud Pública, Secretaría de Salud del Tolima, Ibagué.

Pilar Pérez, Bacterióloga, Secretaría de Salud de Tumaco.

Correspondencia: Jaime Soto, MD, FADER/Cibic, Calle 60A No. 5-54, Of. 201, Bogotá. Tel: (1) 348 2171, Fax: (1)347 6093. E-mail: Jaime.Soto@medplus.org.co

Respuesta a antimoniales pentavalentes para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia

tado una preocupación por parte de los médicos que tratan los pacientes en condiciones “reales”, quienes creen que se está incrementando el número de fallas terapéuticas, por lo que decidimos adecuar el esquema de vigilancia que se hace en malaria, para determinar respuesta a los medicamentos antileishmaniásicos administrados en el día a día de diversos centros asistenciales.

Para determinar el estado actual de la respuesta de la leishmaniasis cutánea a meglumina antimoniatada, el tratamiento recomendado por nuestras autoridades sanitarias para la leishmaniasis cutánea, se adelantó este estudio que, mediante la revisión de los documentos diligenciados a cada paciente y entrevistas con los enfermos, proveyó información sobre el diagnóstico, el tratamiento, el control, el seguimiento y el resultado final del tratamiento.

MÉTODOS

Muestra

Se incluyeron pacientes con sospecha de leishmaniasis cutánea que consultaron a cuatro centros asistenciales localizados en áreas endémicas de la enfermedad, de quienes se pudieron coleccionar datos de la historia clínica, el seguimiento y los controles. Si bien se trata de un estudio descriptivo, quisimos obtener una muestra que permitiera establecer diferencias significativas por lo que, con base en una proporción esperada de no adherencia de 45%, con un intervalo de confianza de 95% y una precisión de 5%, definimos una meta de 220 pacientes evaluables.

Diseño

Estudio de corte transversal de tipo exploratorio, en el que se emplearon herramientas cualitativas para explorar los aspectos relacionados con la adherencia y métodos cuantitativos para determinar la magnitud de la posible falla terapéutica en los casos atendidos secuencialmente en las instituciones de salud seleccionadas, entre marzo de 2004 y febrero de 2005. Se aplicaron formularios de recolección de datos, modificados a partir de aquellos empleados en la vigilancia de adherencia terapéutica a antimaláricos, que fueron validados previamente.

Procedimientos de evaluación de efectividad

Los documentos clínicos de pacientes con leishmaniasis cutánea, parasitológicamente comprobada y sometidos

a tratamiento con antimonio de meglumina, fueron analizados para determinar tasas de curación al final del tratamiento y en el período de hasta seis meses después de finalizada la administración de la droga. En los casos en que se pudo tener acceso directo al paciente, se complementaron tales informaciones con verificación de primera mano de los resultados terapéuticos.

Procedimientos de evaluación de seguridad

Las anotaciones médicas y de enfermería, así como los reportes de laboratorio clínico de pacientes con leishmaniasis cutánea, parasitológicamente comprobada, y sometidos a tratamiento con antimonio de meglumina, fueron analizados para determinar frecuencia y severidad de las modificaciones clínicas y de los parámetros de laboratorio. En los casos en que se pudo tener acceso directo al paciente, se complementaron tales informaciones con interrogatorios adicionales.

Procedimientos de evaluación de adherencia terapéutica

Entrevistas con los pacientes y la aplicación de encuestas permitieron establecer las condiciones de administración y el seguimiento de las recomendaciones médicas en relación con la aplicación del medicamento. Verificación de los cálculos de las dosis y de las indicaciones registradas en las prescripciones médicas, aportaron información adicional.

Análisis estadístico

La información se registró en los formularios respectivos y se evaluó por un supervisor del estudio para asegurar la calidad en el diligenciamiento. Los datos se almacenaron y tabularon por personal debidamente entrenado en una base de datos en Epi Info 6.0, y con la utilización de este software se hizo el análisis. Para un mayor control, se realizó doble entrada de datos por dos digitadores diferentes. Se estableció el número y porcentaje de pacientes con fallas terapéuticas, con efectos secundarios y con fallas de adherencia verificadas según las entrevistas y la confrontación de los documentos respectivos. Mediante técnicas de análisis cualitativo, se determinaron las razones que explican lo encontrado en cuanto a adherencia y las limitantes para un apropiado uso de los AP. Se establecieron otras proporciones relacionadas con la calidad de la atención y la prescripción.

Consideraciones éticas

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Militar de Bogotá. Durante este estudio

Respuesta a antimoniales pentavalentes para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia

no se modificaron las conductas ni los procedimientos regulares de atención de casos de leishmaniasis en las localidades seleccionadas. El responsable de la investigación en cada sitio recibió indicaciones para alertar inmediatamente al personal del sitio si llegare a detectar alguna situación que pudiese poner en riesgo a algún paciente.

RESULTADOS

Diagnóstico

Cuatrocientos seis pacientes con sospecha clínica de leishmaniasis cutánea asistieron a consulta. A 256 (63%) se les demostró el parásito mediante frotis directo y/o biopsia. En la práctica, se toma frotis de una lesión (la más activa y limpia) aunque se observen múltiples lesiones; los frotis se colorean con Giemsa y se pueden repetir hasta tres veces. Sólo en un 8% se practica biopsia, dada la poca disponibilidad y las dificultades administrativas para que el resultado llegue a tiempo para que sea realmente útil en el establecimiento del diagnóstico y la decisión de la conducta terapéutica. No se toman cultivos ni se hace especiación, por los altos costos y las dificultades técnicas, por lo que el diagnóstico parasitológico llega hasta la identificación del género. Otros métodos de laboratorio empleados son la intradermoreacción (36%) y la inmunofluorescencia indirecta (12%).

En los registros de la consulta inicial hay datos epidemiológicos en 79% de los casos, datos clínicos directamente relacionados con leishmaniasis en 92% y en sólo el 41% se encontraron las medidas y la descripción de las lesiones.

Información epidemiológica

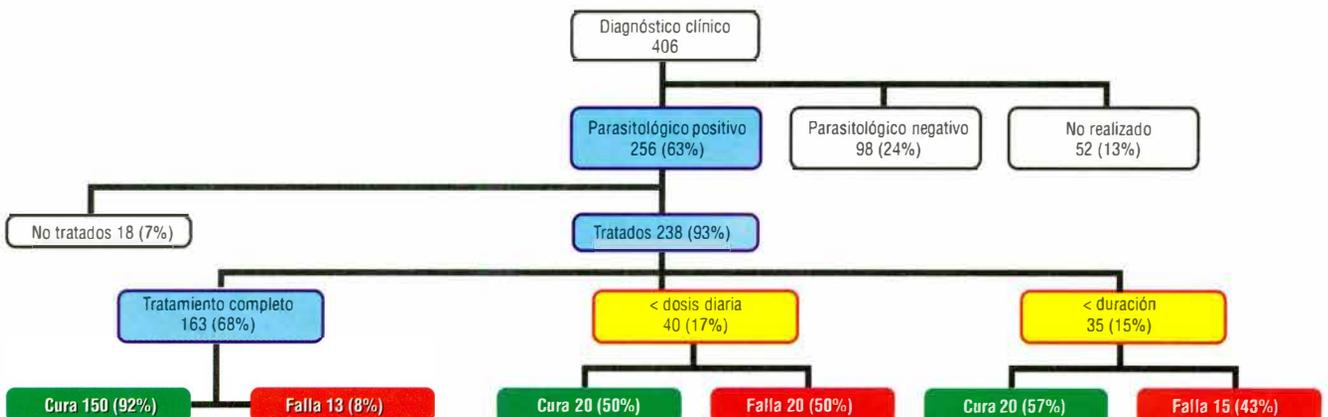
La ficha de registro de caso es abundante en datos epidemiológicos que permiten identificar la posible área de infección en un 79%. De los 406 pacientes, 58% son varones y una tercera parte son menores de 14 años (edad media: 17.3 años, rango: 1 a 81 años). El tiempo transcurrido entre el inicio de la lesión y el momento de la consulta al centro médico es en promedio de 85 días (rango: 19 a 378 días), mientras que el tiempo entre la consulta y la confirmación del diagnóstico fue en promedio de 4.2 días (rango: 1 a 32 días) y el tiempo entre la confirmación del diagnóstico y el inicio del tratamiento fue en promedio de 12.3 días (rango: 1 a 47 días).

Entre las 99 mujeres incluidas en el grupo de quienes recibieron tratamiento, había 37 en edad fértil; en 19 de ellas (52%) se encontraron datos sobre fecha de última menstruación, métodos anticonceptivos usados y/o reporte de una prueba de embarazo reciente. En ninguna se encontró reporte de prueba de embarazo en el control de final de tratamiento.

Efectividad

Doscientos treinta y ocho pacientes fueron tratados con AP (Figura 1). De los 163 pacientes que hicieron un curso con 20 mg/kilo/día durante 20 días continuos, en 150 (92%) desapareció la infiltración y la inflamación y las úlceras cicatrizaron totalmente, mientras que los otros 13 pacientes (8%) fueron catalogados como "falla terapéutica", bien sea porque no alcanzaron la resolución completa de sus lesiones, o porque después de cicatrizados, volvieron a reabrir-

Figura 1. Efectividad de Antimonio Pentavalente en el tratamiento de Leishmaniasis Cutánea en Colombia



Respuesta a antimoniales pentavalentes para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia

se durante el tiempo de seguimiento. Dado el alto costo del medicamento, las dosis se ajustan entre un 3% y un 15% para que no haya desperdicio de manera que, por ejemplo, un paciente de 70 kilos que debiera recibir 3.3 ampollas diarias termina recibiendo 3, con lo que la dosis finalmente es de 18 mg/kilo/día. Hubo 40 pacientes que recibieron menos de la dosis indicada (12 a 18.3 mg/kilo/día) y de ellos la mitad falló. Hubo también 35 pacientes que hicieron cursos más cortos (10 a 17 días) y de ellos 15 (43%) falló; la principal razón de estos cursos cortados fue el dolor en el sitio de la inyección. De los pacientes que fallaron, 11 recibieron un segundo ciclo supervisado y, a pesar de ello, 6 siguieron con las lesiones activas, es decir, que la tasa de fallas fue estadísticamente mayor luego de un segundo curso (Fisher's Exact Test: $P = 0.001$).

Seguridad

Las anotaciones sobre los antecedentes y el examen físico general se registran en el 43%; el peso aparece anotado en el 67% de los formatos. La práctica de exámenes de laboratorio está documentada en 12%, siendo los más frecuentemente solicitados: hemograma, creatinina y transaminasas. No hubo paciente a quien se le hubiera pedido amilasa o lipasa. Hay anotación de solicitud de electrocardiograma en 9 pacientes, pero no se encontró anotación sobre el resultado del mismo.

Se realizaron anotaciones por controles médicos durante el tratamiento en 17% y al final del tratamiento en 40%. En 3% hay anotaciones sobre reportes de laboratorio durante el tratamiento y en 6% al final del tratamiento. Las quejas más frecuentes de los 95 pacientes en que se pudieron coleccionar datos fueron: dolor en el sitio de la inyección 87 (92%), mialgias/artralgias 55 (58%), cefalea 23 (24%), síntomas gastrointestinales 19 (20%), astenia/adinamia/anorexia 19 (20%), erupción cutánea 5 (6%). De los 14 pacientes con reportes de laboratorio al final del tratamiento, 8 tenían transaminasas entre 2 y 6 veces por encima del valor normal, 3 tenían trombocitopenia leve y 3 tenían creatinina entre 1.5 a 2 veces por encima del valor normal. No hubo datos de electrocardiograma.

Adherencia al tratamiento

Una tercera parte de los pacientes no hizo el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones. A continuación anotamos algunos aspectos que pueden haber incidido en esto:

Conocimiento previo. De 131 en que se pudieron encontrar datos, 99 (75%) conocen la enfermedad pues han tenido

familiares o amigos que la han padecido, saben que el Glucantime® es el tratamiento recomendado pero no saben que la duración debe ser 20 días y que no se deben hacer pausas o reducir la dosis diaria o el tiempo de administración. En 61 registros hay datos sobre conocimientos de aspectos epidemiológicos de la enfermedad por parte del paciente; en 24 de ellos (39%) ese conocimiento es aceptable.

Información. En los formatos que se llevan no hay manera de saber si hubo información al paciente por parte del personal de salud sobre la enfermedad, el tratamiento, el curso y el pronóstico. Veintidós de 62 (35%) pacientes entrevistados informan que recibieron información de parte del personal de salud que les atendió, y que dicha información fue útil para entender la enfermedad y el tratamiento. Diecinueve de esos 62 (32%) entendieron las explicaciones sobre la forma de empleo del medicamento y el 68% restante confió en lo que la auxiliar de enfermería o la promotora de salud hiciera con ellos. Sólo 9 de estos 62 (15%) recordaron haber recibido alguna información sobre efectos secundarios y lo que debían hacer en caso de presentarlos. Cuarenta de estos 62 (65%) manifestaron haber recibido indicaciones para asistir a controles periódicos y para informar a otros miembros de su comunidad sobre la posibilidad de recibir tratamiento médico.

Seguimiento durante el tratamiento. De los 238 tratados, 40 (17%) asistieron durante los 20 días del tratamiento a la institución de salud para recibir las inyecciones, 148 (62%) recibieron el tratamiento a través de la auxiliar o la promotora de salud de su vereda, 38 (16%) recibieron semanalmente las ampollas a aplicar durante esos días, 7 (3%) recibieron las ampollas para cada 10 días y 5 (2%) recibieron la totalidad de ampollas para ser aplicadas por su propia cuenta. Hubo 14 pacientes a quienes se les prorrogó el tratamiento hasta 30 y 40 días pues, al término de los 20 días iniciales, aún había lesiones aparentemente activas, aunque no se practicaron exámenes parasitológicos ni hay descripciones sobre el tamaño y las características de las lesiones en ese momento.

Seguimiento después del tratamiento. El tiempo promedio de seguimiento fue de 71 días (rango 1 a 207 días). En 38 de los 48 casos de falla terapéutica (79%) el paciente buscó activamente una nueva consulta.

DISCUSIÓN

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad frecuente en nuestro país, con importantes implicaciones en la sa-

Respuesta a antimoniales pentavalentes para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia

lud pública y en la salud individual. La Guía Oficial de manejo de la leishmaniasis para Colombia⁸ establece que se deben administrar parenteralmente compuestos de antimonio pentavalente a la dosis de 20 mg/kilo/día durante 20 días continuos. Existen, sin embargo, algunas dificultades logísticas, administrativas y clínicas que impiden el cabal cumplimiento de esta recomendación, lo que ha hecho que se introduzcan ajustes y modificaciones que varían de sitio en sitio, haciendo difícil la interpretación y evaluación de los resultados reportados.

Desde 1987 existen reportes de respuestas inadecuadas a los AP en Colombia⁹, y las cifras de los estudios clínicos controlados sitúan las tasas de curación con los AP entre 81% y 93%. Los resultados de estos estudios están influenciados por el control de un buen número de variables que, en la vida real, en la situación diaria que enfrentan los médicos que atienden los pacientes en las áreas endémicas, son muy difíciles de controlar.

En los últimos dos años se ha incrementado el número de casos nuevos en más del 100% (J. Padilla, Minprotección, datos en archivo) y es de esperar que en los próximos años el problema siga en aumento. Por esta razón, hicimos la evaluación del estado actual del tratamiento con los AP, toda vez, que a la fecha, no se dispone en Colombia de un producto que pueda sustituirlo.

La administración juiciosa de los AP asegura la curación en el 92% de los pacientes, mientras que las dosis sub-óptimas o los tiempos de administración cortos o las pausas durante el tratamiento resultan en fallas terapéuticas inusualmente altas (43% a 50%). En un estudio reciente (Soto, en prensa) se demostró que reducciones de apenas el 11% en la dosis total de antimonio eran suficientes para que se presentara la falla terapéutica. Es probable que la exposición de los parásitos a dosis menores que las recomendadas ejerza una presión que seleccione a los parásitos resistentes¹⁰. Esta circunstancia es de particular importancia, ahora que la ecología y la epidemiología de la leishmaniasis están cambiando, para hacer de ésta una enfermedad peri o intradomiciliaria y urbanizada.

En leishmaniasis sí que tiene vigencia el aforismo de que "el primer tratamiento debe ser el último", es decir, que debe ser tan bien hecho que se alcance la curación del paciente, puesto que un segundo tratamiento con AP fallará en el 41% y un tercer curso fallará el 50% de las veces (Soto, en prensa).

El sistema de salud vigente hace que las comunidades de áreas endémicas sean atendidas en su mayoría por médicos en servicio social obligatorio que están cambiando cada 3 a 6 meses. Esta alta rotación de profesionales impide que se puedan adelantar programas a largo plazo. Adicionalmente, la información sobre leishmaniasis recibida en la Facultad es limitada y a las Seccionales de Salud les queda difícil estar entrenando personal que rota con tanta frecuencia, por lo que la atención de los pacientes y la información recolectada presentan algunas fallas. Para citar dos ejemplos detectados en el presente estudio, una tercera parte de los pacientes no tenía anotado el dato de su peso y el medicamento debe ser prescrito en mg/kilo y en el 59% de los casos revisados no había anotaciones sobre el diámetro de las lesiones, característica fundamental para el seguimiento.

Se han hecho avances importantes en cuanto a la calidad del diagnóstico y a la exigencia de la demostración parasitológica, pero aún hay serios vacíos en la información clínica colectada. Es cierto que la mayoría de los pacientes son jóvenes y sanos, excepto por las lesiones de leishmaniasis; sin embargo, esto no obvia la necesidad de un buen examen clínico y de los controles médicos y de laboratorio durante el curso del tratamiento.

En conclusión, este estudio demuestra que los AP siguen siendo útiles para el tratamiento de la leishmaniasis en Colombia, siempre y cuando se asegure el cabal cumplimiento de las recomendaciones en cuanto a dosis diaria y tiempo de administración.

SUMMARY

For more than 50 years, Sb^V, in the form of meglumine antimoniate (Glucantime® Aventis), has been the standard treatment of choice for leishmaniasis in Colombia. The standard regimen is 20 mg Sb/kg/day for 20 days. Although the cure rate is reported to be 81% to 93%, this data comes from clinical trial in "artificially" controlled conditions. Clinicians treating patients under outpatient conditions, in contrast, are concerned about antimonials failure.

In the present study, we looked at the results of treatment under "real" conditions. We collected data between March 2004 and February 2005 in three regions where *L. braziliensis* and *L. panamensis* are endemic. Four hundred six registers were obtained. Parasitological confirmation was possible in 256 cases (63%). Two hundred thirty eight received treatment and 48 failed. Failure was unequally dis-

Respuesta a antimoniales pentavalentes para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia

tributed among patients who received recommended therapy, compared to patients who did not. One hundred and fifty of 163 patients (92%) who received recommended therapy cured. In contrast, 20 of 40 patients cured (50%) who received a low daily dose, and 20 of 35 patients cured (57%) who received an abbreviated duration of therapy. Difficult access to health care facilities due to geographical, weath-

er, or security conditions, and low understanding about disease and treatment were detected in field cases.

Results were statistically significant ($p < 0.003$). Many of "resistant" cases were, in reality, under-treated patients. In conclusion, meglumine antimoniate is still effective to treat Leishmaniasis in Colombia.

Bibliografía

1. Vélez I, Agudelo S, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Modabber F, Berman J. Inefficacy of Allopurinol for Colombian cutaneous leishmaniasis: a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1997; 126: 232-236.
2. Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin / methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonate as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis* 1998; 26:56-58.
3. 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; 64:187-193.
4. Soto J, Valda-Rodríguez L, Toledo J, Vera-Navarro L, Luzz M, Monasterios-Torrico H, Vega J, Berman J. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 577-581.
5. 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.
6. 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; 165:528-534.
7. 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; 65:456-465.
8. Ministerio de Salud, Colombia. Guías de Manejo de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Bogotá, 1997:112 pags.
9. Soto J, Chalela J, Flórez, M. Respuesta anormal a Antimonio Pentavalente en Colombia, VIII World Congress of Tropical Dermatology, Rio de Janeiro, Brasil., 1987.
10. Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47:117-126.