

Falla terapéutica y hepatotoxicidad de los esquemas de tratamiento endovenoso e intramuscular con estibogluconato de sodio en pacientes con leishmaniasis cutánea

Therapeutic failure and hepatotoxicity with schemes intravenous and intramuscular sodium stibogluconate treatment in patients with cutaneous leishmaniasis

Madeleine Chalco-Aguate,¹ Eliana Sáenz-Anduaga,¹ Marianela Oré-Mora,¹ Javier Quiñones-Velarde,¹ Gladys Chanco-Ramírez,¹ Katherine Anco-Gallegos¹

RESUMEN

OBJETIVO. Describir la falla terapéutica y hepatotoxicidad de los esquemas de tratamiento endovenoso e intramuscular con estibogluconato de sodio en pacientes con leishmaniasis cutánea. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio de cohorte única retrospectivo. Los pacientes fueron tratados con estibogluconato de sodio con el esquema endovenoso continuo por 20 días en una sola dosis, los que presentaron falla terapéutica recibieron un segundo curso de estibogluconato de sodio con el esquema intramuscular dosis dividido en series de 10 días de tratamiento con intervalos de 7 días de descanso por 3 series. Se revisó las historias clínicas y se evaluó en ambos grupos la falla terapéutica y hepatotoxicidad. **RESULTADOS.** Cumplieron los criterios de inclusión/exclusión 64 pacientes, todos varones. *Leishmania braziliensis* fue la especie de leishmania infectante en 96,4 % de casos. La cura fue de 48,4 % en el esquema endovenoso, *L. braziliensis* fue la única especie identificada en los pacientes con falla terapéutica. La hepatotoxicidad fue de 28,1 % en el esquema endovenoso y 6,3 % en el esquema intramuscular. El grupo de pacientes que falló con el esquema endovenoso y repitió el tratamiento pero con el esquema intramuscular (32 pacientes) tuvo un porcentaje de cura de 100 %; solo 2 pacientes (6,3 %) que recibieron el esquema intramuscular desarrollaron hepatotoxicidad durante el tratamiento. **CONCLUSIONES.** Existe una alta frecuencia de falla terapéutica y hepatotoxicidad en pacientes con Leishmaniasis cutánea tratados con estibogluconato de sodio con el uso del esquema endovenoso. Los pacientes tratados con el esquema intramuscular no presentan falla terapéutica y tienen una baja frecuencia de hepatotoxicidad.

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

ABSTRACT

OBJECTIVE. Describe the therapeutic failure and hepatotoxicity schemes intravenous and intramuscular sodium stibogluconate treatment in patients with cutaneous leishmaniasis (CL). **MATERIAL AND METHODS.** Retrospective single cohort study. Patients were treated with sodium stibogluconate with continuous intravenous scheme for 20 days in a single dose; those with therapeutic failure received a second course of sodium stibogluconate with intramuscular scheme doses divided into sets of 10 days of treatment with intervals 7 days off per 3 series. The medical records were reviewed and evaluated in both groups treatment failure and hepatotoxicity. **RESULTS.** They met the inclusion /exclusion of 64 patients, all males.

The specie of leishmania was present in 96,4 % of cases was the *Leishmania braziliensis*. Curing was 48,4 % for the intravenous scheme, *L. braziliensis* was the only species identified in patients with therapeutic failure. Hepatotoxicity was 28,1% in the scheme intravenous and intramuscular 6,3 % in the scheme. The group of patients who failed with the scheme and repeated intravenous treatment but with the intramuscular scheme (32 patients) had a cure rate of 100 %; only 2 patients (6,3 %) who received intramuscular scheme developed hepatotoxicity during treatment. **CONCLUSIONS.** There is a high rate of treatment failure and hepatotoxicity in patients treated with CL with sodium stibogluconate intravenous use scheme. Patients treated with intramuscular scheme have no therapeutic failure and have a low frequency of hepatotoxicity.

KEY WORDS. Cutaneous leishmaniasis, sodium stibogluconate, hepatotoxicity.

1. Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central. Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

Por motivos de seguridad nacional, el personal militar es desplegado a regiones endémicas de *Leishmania braziliensis*,¹⁻⁴ donde pueden adquirir la infección con este parásito al ser expuestos a su vector transmisor.¹⁻⁵⁻⁷ En el Hospital Militar Central (HMC) el principal agente causal de leishmaniasis cutánea (LC) es *L. braziliensis*.⁸ La LC ocasiona un grave problema de salud para el ejército peruano desde el punto de vista económico, laboral, administrativo y operacional.^{5,6}

L. braziliensis causa formas clínicas únicas de LC⁹ caracterizadas por su cronicidad, latencia y tendencias metastásicas;^{10,11} que en 3 % a 5 % de casos¹² evolucionan meses o años después de la primoinfección hacia la forma mucocutánea^{13,14} de gran comorbilidad¹⁵ que disminuye la calidad de vida del paciente,¹⁶ debido a las lesiones mutilantes y secuelas deformantes en cara^{12,17} que dificultan la ingesta de alimentos y respiración.¹⁵ Esto lleva a la desmejora nutricional de los pacientes, que usualmente fallecen por infecciones secundarias y malnutrición;¹⁷ además, de 22 % a 50 % de los pacientes son insensibles a la terapia antimonial.¹⁸ Por tanto, el tratamiento sistémico de la LC causada por *L. braziliensis* es muy relevante para prevenir la forma mucocutánea.¹⁹⁻²¹ Más en Perú que, en los últimos 11 años, ha experimentado un incremento en el número de casos de leishmaniasis mucocutánea.²²

Los antimoniales pentavalentes son el tratamiento de primera línea para la LC²⁰ a pesar del incremento en el porcentaje de falla terapéutica,^{20,23} ya que 24,4 % de los pacientes no llegan a curar con un solo ciclo de terapia antimonial y requieren más de dos ciclos para la completa curación de las lesiones.²⁰ Más aún, cerca de 15 % de las lesiones cutáneas causadas por *L. braziliensis* requieren varios cursos de terapia,²⁴ como sucede en Perú, donde la falla a la terapia antimonial con estibogluconato de sodio (SSG) está significativamente asociada a la infección con *L. braziliensis*.²⁰ Esta situación fue confirmada por los trabajos de Yardley et al.,²⁵ que describen 23,9 % de falla terapéutica y pobre respuesta a la terapia antimonial en los pacientes infectados con *L. braziliensis*, por Arévalo et al.,²⁶ que señalan 30,4 % de falla terapéutica asociada a la infección con *L. braziliensis*, y por Llanos-Cuentas et al.,²⁷ que mencionan 24,4 % de falla terapéutica y que concluyen que los pacientes jóvenes, la estadía corta en áreas endémicas, el tiempo de enfermedad menor a cinco semanas y la infección con *L. braziliensis* son factores de riesgo principales para falla terapéutica. En cuanto a los efectos adversos son dosis acumulativas^{28,21} y la

hepatotoxicidad de estos compuestos se asocia a daño hepatocelular, debido al incremento del índice apoptótico y estrés oxidativo a nivel de los hepatocitos,^{29,30} reflejado en el incremento de la alanina aminotransferasa;^{21,31} que se correlaciona histológicamente con lesión hepatocelular³² cuando es mayor a cinco veces su límite normal.³¹

Por otro lado, el tratamiento de la LC se sustenta en dosis empíricamente determinadas para la leishmaniasis visceral³³ que serían suficientes para eliminar los parásitos de las vísceras pero no de la piel que requería dosis totales más altas.³⁴ Como se sabe que la eficacia de la terapia antimonial se obtiene con periodos prolongados de tratamiento y dosis totales altas, el tiempo actuaría como un factor positivo independiente para la cura,³³⁻³⁵ por lo que si se administran periodos más cortos deben ser repetidos en nuevos ciclos hasta la cura clínica.³⁵ Así lo demuestra una casuística de 6 900 casos tratados con un esquema intramuscular intermitente, consistente en series de 10 días de terapia e intervalos de 10 días de descanso con repetición de los ciclos hasta la cura clínica, solo se reporta cinco casos de recurrencia y menores efectos adversos.^{36,40} Por tanto, se puede concluir que la cura obtenida con un tratamiento intermitente y prolongado es significativamente más elevada que la obtenida con un esquema continuo.^{33,35}

En el HMC, la LC es tratada con SSG con los esquemas de tratamiento endovenoso continuo por 20 días e intramuscular dosis dividido en series de 10 días de tratamiento con intervalos de 7 días de descanso por 3 series. Ambos esquemas cursan con elevación transitoria del nivel de la alanina aminotransferasa (ALT) que revierte con la suspensión del tratamiento. Tales suspensiones retrasarían la erradicación del parásito; incrementarían el tiempo de curación, el riesgo de recidiva y diseminación del parásito.²¹ Aspectos estos muy relevantes en los pacientes infectados con *L. braziliensis*.⁹⁻¹²

El esquema intramuscular al ser dosis-dividido, proporcionaría la misma exposición diaria total³⁷ con un valle de concentración inhibitoria constante más elevada a lo largo del día.³⁸ Así, este esquema presentaría una mejor biodisponibilidad terapéutica,³⁹ estaría menos asociado a efectos adversos hepatotóxicos por los intervalos de descanso,³⁶ sería el esquema terapéutico más efectivo y seguro con la ruta de administración logística y el más práctico para el personal militar.^{36,39,40}

El objetivo del presente estudio fue describir la falla terapéutica y la hepatotoxicidad del esquema de tratamiento endovenoso e intramuscular con estibogluconato de sodio en pacientes con LC.

METODOLOGÍA

Estudio de cohorte única de carácter retrospectivo. La población estuvo constituida por los pacientes con LC tratados por vía parenteral con estibogluconato de sodio en el HMC durante el año 2010.

Se incluyó en el estudio a todo paciente con diagnóstico reciente de LC por primera vez confirmado con biopsia o PCR. Se excluyó a pacientes con tratamiento incompleto, infección por el VIH o diagnóstico de enfermedad sistémica al momento del diagnóstico. No se realizó muestreo, ingresaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión.

Se formó dos grupos de tratamiento, el primero con todos los pacientes tratados con el esquema endovenoso continuo por 20 días como primer tratamiento, administrado con volutrol en infusión diluido en 50 mL de dextrosa al 5 % en 20 minutos; el segundo grupo con los pacientes que presentaron falla terapéutica con el esquema endovenoso y recibieron el esquema intramuscular dosis dividido en dos inyecciones intramusculares administradas cada doce horas en región glútea en series de tratamiento de 10 días con intervalos de descanso de 7 días por 3 series.

Se revisó las historias clínicas de los pacientes y se obtuvo la edad y el peso al momento del diagnóstico de LC, los valores de ALT previos y al final del tratamiento en el esquema endovenoso así como al inicio y al final de cada serie en el esquema intramuscular. La dosis de SSG para ambos grupos fue 20 mg/S(V)/kg/d y la dosis máxima diaria no excedió los 1 250 mg. La hepatotoxicidad fue definida como el incremento de la ALT igual o mayor a tres veces su límite normal. Los datos obtenidos fueron registrados en una ficha de recolección de datos.

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. Se utilizó la prueba χ^2 cuadrado de Pearson para verificar la asociación entre las variables cualitativas. Para comparar las concentraciones séricas de la ALT entre el régimen intramuscular y endovenoso para el estibogluconato de sodio se empleó la prueba t de Student así análisis de varianza de un factor (ANOVA) con el test de Dunnett T3 para el análisis *a posteriori* (varianzas no homogéneas). Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza de 95 %.

Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos de las historias clínicas los cuales fueron usados solo para fines del presente estudio.

RESULTADOS

De 75 pacientes con LC, 11 no cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión, por lo que 64 ingresaron al estudio. Las especies de leishmania identificadas fueron *L. braziliensis* (96,4 %) y *L. guyanensis* (3,6 %); hubo 2 pacientes con sin identificación de la especie de *Leishmania* infectante (negativos al PCR) y 6 pacientes solo contaron con biopsia. La edad promedio fue de $20,5 \pm 1,2$ años (mediana 21 años), todos los pacientes fueron del sexo masculino y el peso promedio fue de $67,4 \pm 4,3$ kg (mediana 67 kg). Tabla 1.

Con el esquema endovenoso la falla terapéutica fue de 51,6 % y la cura de 48,4 %. La falla terapéutica ocurrió dentro del primer mes de finalizado el tratamiento. Se observó un aumento estadísticamente significativo del promedio de la ALT (Tablas 1 y 2, Figura 1), pasó de 24,1 U/L, al inicio, a 108,0 U/L, al final del tratamiento (prueba t de Student; $p < 0,001$). En total 18 pacientes (28,1 %) desarrollaron hepatotoxicidad al final de la terapia endovenosa.

El grupo de pacientes que falló con el esquema endovenoso y repitió el tratamiento con el esquema intramuscular tuvo un porcentaje de cura de 100 %, *L. braziliensis* fue la única especie identificada con PCR. Al comparar las medias de ALT antes del tratamiento con el primer, segundo y tercer control se encontró que en al menos uno de ellos las concentraciones fueron significativamente más altas (ANOVA $P < 0,001$). Al emplearse el test de Dunnett T3 se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la concentración de ALT antes del tratamiento y en el primer control ($p = 0,001$), no se encontró diferencia significativa entre las concentraciones de ALT antes del tratamiento comparado con el segundo ($p = 0,337$) y tercer controles ($p = 0,852$), Figura 2. De los 32 pacientes que recibieron el esquema intramuscular solo dos pacientes (6,3 %) desarrollaron hepatotoxicidad durante el tratamiento.

Tabla 1. Edad, peso, ALT previa y ALT final de los pacientes con leishmaniasis cutánea que recibieron terapia intravenosa

Medida	Edad (años)	Peso (kg)	ALT previa (U/L)	TGP final (U/L)
▲ Media	20,6	67,4	24,1	108,0
▲ Mediana	21,0	67,0	23,5	62,0
▲ Desviación estándar	1,2	4,3	6,6	118,8
▲ Mínimo	18	60	12	17
▲ Máximo	23	80	53	592

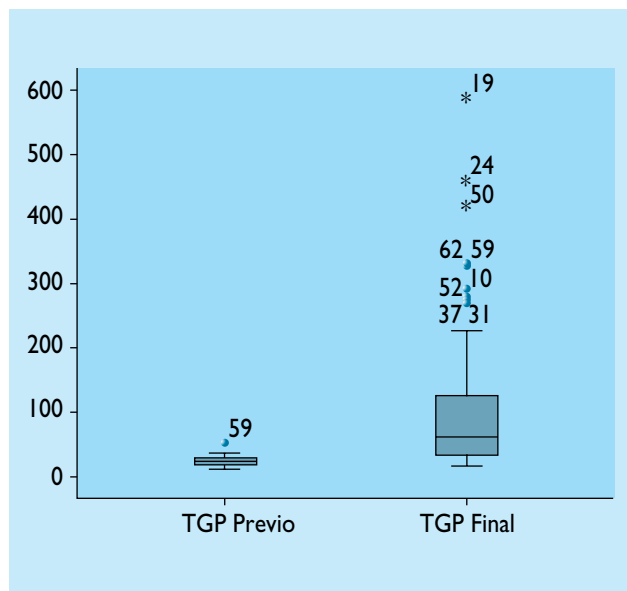


Figura 1. Diagrama de cajas de las concentraciones de ALT (U/L) previo y al final de la terapia intravenosa.

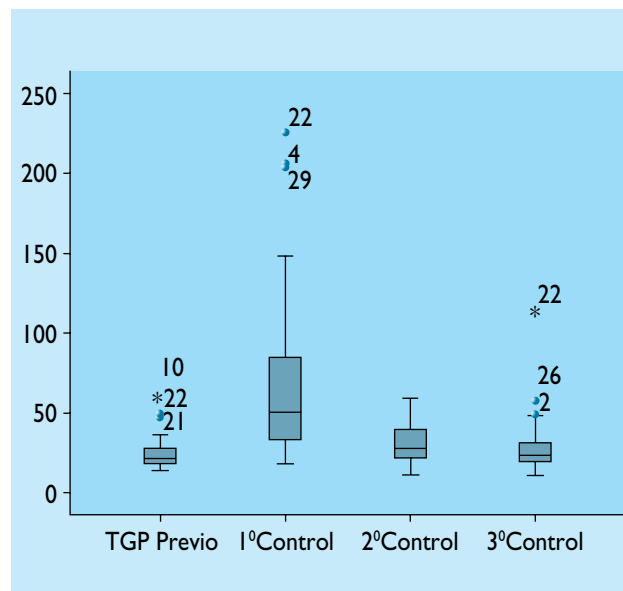


Figura 2. Diagrama de cajas, de ALT (U/L) previo y durante los controles de los pacientes con leishmaniasis cutánea que recibieron terapia intramuscular.

DISCUSIÓN

En el presente estudio todos los pacientes fueron cadetes del cuarto año de la Escuela Militar de Chorrillos que retornaron de un entrenamiento militar de seis meses en la región amazónica (distrito El Sauce, departamento de San Martín) y recibieron tratamiento con un tiempo de enfermedad menor o igual a cinco semanas en 87,5 % y 12,5 % de casos, respectivamente. *L. braziliensis* es la especie infectante en 96,4 % de pacientes. El presente estudio muestra una falla terapéutica de 51,6 % con el esquema endovenoso en pacientes en su primera infección y sin tratamiento previo, porcentaje mucho mayor que el reportado previamente por Arévalo et al. que encontró falla terapéutica en 30,4 % de pacientes infectados con *L. braziliensis*. Este resultado podría ser explicado por el hecho que estos pacientes

presentarían tres factores de riesgo para falla terapéutica como la corta estadía en área endémica menor de 72 meses, el tiempo de enfermedad menor a 5 semanas y la presencia de *L. braziliensis* como única especie infectante identificada en aquellos que presentaron falla terapéutica, lo que coincide con lo reportado por Cuentas-Llanos. Así, a la resistencia primaria de *L. braziliensis* al estibogluconato de sodio,^{41,42} y la habilidad de manipulación de la célula huésped para evadir al sistema inmune innato y adaptativo,^{20,43,44} que puede influenciar el resultado del tratamiento²⁵ se suma la presencia de un sistema inmune propenso a fallar en preparar una respuesta inmune adecuada, debido a la corta estadía en área endémica y al tratamiento en una fase temprana de la infección antes de alcanzar una inmunidad adquirida eficaz.²⁷

En cuanto al porcentaje de cura (100 %) con el esquema intramuscular esto concordaría con los resultados obtenidos por Mayrink y se debería a la mejor biodisponibilidad del esquema intramuscular dosis dividido^{38,39} y mayor tiempo de tratamiento puesto que el tiempo actúa como un factor independiente para la cura.³³⁻³⁵ Además el intervalo de siete días de descanso en el esquema intramuscular estaría dentro del tiempo máximo de suspensión sin afectar el resultado final del tratamiento según Wise et al. Solo en el esquema intramuscular se pudo confirmar la elevación de la ALT alrededor del décimo día de tratamiento y su posterior descenso como ha sido reportado previamente Wise y col., asimismo, este esquema presenta menor frecuencia de hepatotoxicidad que el esquema endovenoso.

Tabla 2. ALT previa y durante los controles de los pacientes con leishmaniasis cutánea que recibieron terapia intramuscular

Medida	ALT previa	ALT control 1	ALT control 2	ALT control 3
▲ Media	25,7	70,1	31,3	29,8
▲ Mediana	23,5	50,5	27,0	26,5
▲ Desviación estándar	10,2	56,9	13,6	19,0
▲ Mínimo	14	18	11	11
▲ Máximo	59	226	59	115

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 o ausencia de estas. Sin embargo, el número de excluidos por este problema fue bajo (11 en total), de modo que esta limitación no tuvo implicancias importantes en los resultados del estudio.

En conclusión, existe una alta frecuencia de falla terapéutica y hepatotoxicidad en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados estibogluconato de sodio cuando se usa el esquema endovenoso. Los pacientes tratados con el esquema intramuscular no presentan falla terapéutica y tienen una baja frecuencia de elevación de la ALT.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Claborn DM, Conflict leishmaniasis. In: InTech, Leishmaniasis - trends in epidemiology, diagnosis and treatment; 2014.
- Odiwuor S, Veland N, Maes I, Arevalo J, Dujardin JC, Auwera GVD. Evolution of the *Leishmania braziliensis* species complex from amplified fragment length polymorphisms and clinical implications. *Infection, genetics and evolution*. 12, p (1994-2002); 2012.
- Aprobación de la intervención en el VRAEM denominado "Programa de intervención multisectorial del gobierno central en los valles de los ríos Apurímac, Ene y Mantaro (VRAEM) 2013-2015. República del Perú. Decreto Supremo N.º 077-2013.
- República del Perú. Presidencia del Consejo de Ministros. Plan Integral Territorial VRAEM: 2012-2016. Mayo 2012.
- Sáenz E, Chávez M. Leishmaniasis en el hospital militar central: estudio clínico epidemiológico. *Dermatol Peru*. 2004;14(2).
- Fuerzas militares de Colombia ejército nacional dirección de sanidad del ejército. Protocolo de manejo integral de leishmaniasis. Marzo 2009.
- Bailey MS, Green AD, Ellis CJ, O'Dempsey TJ, Beeching NJ, Lockwood DN, Chiodini PL, Bryceson AD. Clinical Guidelines for the Management of cutaneous leishmaniasis in British military personnel. *J R Army Med Corps*. 2005.
- 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(1):e1956.
- 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 Adv Access*. 2014;209(8):1288-96.
- Oliveira F, Valette 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. *Parasites & Vectors*. 2013;6:189.
- Tsokana C, Athanasiou L, Valiakos G, Spyrou V, Manoloukou K, Billinis C. Molecular diagnosis of leishmaniasis, species identification and phylogenetic analysis. InTech, Leishmaniasis - Trends in epidemiology, diagnosis and treatment. 2014.
- 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. Brief Definitive Report. Feb 2014.
- Sáenz E, Sialer MC, Thomas E, Tejada E, Casanova E. Leishmaniasis mucocutánea con presentación atípica: setenta años posprimoinfección. *Dermatología Peru*. 2013;23(1).
- Weinkopff T, Mariotto A, Simon G, Hauyon Y, Auderset F, Schuster E. Impact role of toll-like receptor 9 signaling in experimental *Leishmania braziliensis* infection. *Infect Immun*. 2013;81:1575-1584.
- Oliveira A, Brito P, Schubach 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;128(1):36-40.
- Reveil L, Silveira A, Nicholls R, Sierra G, Yadon Z. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: A systematic review update. *PLOS Neglected Trop Dis*. 2013.
- McGwire B. Treatment modalities for cutaneous and visceral leishmaniasis. In: Pathogenesis of leishmaniasis. Satoskar A, Durvasula R (editors). New York: Springer Science+Business Media. 2014.
- Maretti A, Bitner J, Oliveira MP, Liu M, Kang D, Li H, Pirmez C, Craft N. Transcriptome patterns from primary cutaneous *Leishmania braziliensis* infections associate with eventual development of mucosal disease in humans. *PLOS Neglected Trop Dis*. 2012;6(9):e1816.
- Hodiamont C, Kager P, Bart A, Vries H, Thiel P, Leenstra T. Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. *PLOS Neglected Trop Dis*. 2014;8(5):e2832.
- Khoury R, Silva G, Soares G, Costa J, Barral A, Barral M, Van-Weyenbergh J. SOD1 plasma level as a biomarker for therapeutic failure in cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis Adv Access*. 2014;210:306-310.
- 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 Neglected Trop Dis*. 2012;6:e1688.
- Ministerio de Salud Dirección General de Epidemiología, Red Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico (Lima). Volumen 23- Semana Epidemiológica N.º 1 (del 29 de diciembre de 2013 al 4 de enero de 2014).
- Valencia C, Arevalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012;6:e1656.
- Maretti-Mira AC, Oliveira-Neto MP, Da-Cruz AM, Oliveira MP, Craft N and Pirmez C. Therapeutic failure in American cutaneous leishmaniasis is associated with gelatinase activity and cytokine expression. *Clin Experim Immunol*. 2011;163(2):207-14.
- Yardley V, Ortuño N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, De Donker S, Ramirez L, et al. American Tegumentary Leishmaniasis: Is Antimonial Treatment Outcome Related to Parasite Drug Susceptibility? The Journal of Infectious Diseases. October 2006.
- Arevalo J, Ramirez L, Adavi V, Zimic M, Tulliano G, Miranda C, et al. Influence of *Leishmania (Viannia)* species on the response to antimonial treatment in patients with american tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;195:1846-51.
- Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):223-231.
- Friedrich K, Vieira F, Porrozzi R, Marchevsky R, Miekeley N, Grimaldi G. Disposition of antimony in rhesus monkeys infected with *leishmania braziliensis* and treated with meglumine antimoniate. *J Toxicol Environm Health*. 2012;75:63-75.
- Kato K, Morais E, Reis P, Silva N, Saláun P, Campos P. Hepatotoxicity of Pentavalent antimonial drug: possible role of residual Sb(III) and protective effect of ascorbic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:481-488.
- Grimaldi 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;54:502-505.
- 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):333-342.
- 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. *Wiley Online Library*-2014.
- Oliveira M, Silva M. An alternative antimonial schedule to be used in cutaneous leishmaniasis when high doses of antimony are undesirable. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(4):323-236.
- Mukhopadhyay D, Dalton J, Kaye P, Chatterjee PM. Post kala-azar dermal leishmaniasis an unresolved mystery. *Trends in Parasitology*. 2014;30:65-74.
- Rodrigues M, Hueb M, Ralho A, Fernandes J. Factor associated with treatment failure of leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:139-145.

36. Mayrink W, Carvalho AC, Araújo P, Batista S, Oliveira A, Genaro O, et al. Immunotherapy, immunochemotherapy and chemotherapy for American cutaneous leishmaniasis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(1):14-21.
37. Cruz A, Rainey P, Herwaldt B, Stagni G, Palacios R, Trujillo R. Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *J Infect Dis.* 2007;195:602-8.
38. Vasquez L. Terapéutica antileishmania: revisando el pasado, el presente y el futuro. *Gaceta Medica Caracas.* 2009;117(2):93-111.
39. Vásquez L, Dagert J, Bendejú H, Fernández N, Petit Y, López S y Pirela E. Farmacocinética de la ulamina administrada en perros como prueba aguda intravenosa e intramuscular. *Bol Malariología y Salud Ambiental.* 2013;LIII(1): 12-18.
40. Azeredo-Coutinho RB, Mendoza S. An intermittent is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro-Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(5):477-481.
41. Nuhs A, Schäfer C, Zander D, Trube L, Tejera L, Schmit S, et al. A novel marker, ARM:58, confers antimony resistance to *Leishmania spp.* *Int J Parasitol Drug Resist.* 2014;4(1):37-47.
42. Schäfer C, Tejera P, Zander D, Clos J. Reduced antimony accumulation in ARM58-overexpressing *Leishmania infantum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1565-1574.
43. Mukherjee B, Mukhopadhyaya R, Bannerjee B, Chowdhury S, Mukherjee S, Naskar S, et al. Antimony-resistant but not antimony-sensitive *Leishmania donovani* up-regulates host IL-10 to overexpress multidrug-resistant protein 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(7):E575-82.
44. Mougneau E, Bihl F, Glaichenhaus N. Cell biology and immunology of *Leishmania*. *Immunol Rev.* 2011;240(1):286-96.

Correspondencia: Dra. Madeleine Chalco Aguade.
mchalcoa@hotmail.com

Fecha de recepción: 5 de mayo de 2014
Fecha de aceptación: 18 de junio de 2014

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.