

COMPARACIÓN DE TOLERABILIDAD Y FÍSICO-QUÍMICA ENTRE LOTES DE ANTIMONIAL COMERCIAL Y NO COMERCIALIZADO (GLUCANTIME® vs. ULAMINA) EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA.

Laura Vásquez^{1,2}, José Vicente Scorza², Nelson Vicuña-Fernández³, Yaneira Petit⁴, Sabrina López⁴, Elina Rojas², Carmen Morales², Herminia Bendezú², José Scorza Dagert² y Leticia Miranda Contreras⁵

¹Unidad Académica Farmacología. Escuela de Medicina Extensión Valera. ²Centro de Investigaciones Parasitológicas "José W. Torrealba" NURR. ³Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica. ⁴Laboratorio de Espectroscopía Molecular, ⁵Centro de Microscopía Electrónica. Mérida. Universidad de Los Andes.

Laura Vásquez. Escuela de Medicina Extensión Valera Estado Trujillo. Código Postal 3101 Fax 0271-2215382.
E-mail: lavasquez60@hotmail.com.

La presente investigación fue financiada parcialmente por CONICIT Proyecto Frontera 98000576 y CDCHT ULA Proyectos C-948-99-08-A y NURR-C-271-00-B-7

Resumen

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de 416 historias clínicas de pacientes con leishmaniasis cutánea, tratados exclusivamente con antimoniales pentavalentes (Glucantime® y Ulamina) en el Centro de Investigaciones "José Witremundo Torrealba" de la Universidad de Los Andes en Trujillo Venezuela, durante el periodo comprendido entre junio de 1989 hasta junio de 2002, con el objeto de determinar la tolerabilidad de estos compuestos en términos de reacciones adversas locales, sistémicas y de hipersensibilidad cutánea. Adicionalmente, se cuantificaron algunas características físico-químicas en lotes de ambos fármacos empleados durante el periodo señalado con la intención de justificar las diferencias observadas. Se presentó una reacción cutánea local (induración, edema, eritema y prurito) en 13% de 166 pacientes tratados con Glucantime® y en 7% de 250 tratados con Ulamina, las reacciones sistémicas encontradas fueron hipertensión arterial, taquicardia, disnea, hepatitis, fiebre, cefalea, malestar general, mareos, astenia y reacción alérgica sistémica en 3% de los tratados con Glucantime® y 2% de los que recibieron Ulamina. La positividad a la prueba de hipersensibilidad cutánea fue significativamente mayor con la Ulamina. Los lotes de Ulamina mostraron más baja concentración antimonio total y pentavalente, de cloruros, densidad y osmolaridad, los tres últimos de significación estadística.

Palabras Claves: antimoniales pentavalentes, Glucantime®, Ulamina, toxicidad, terapia antileishmania

Abstract

Tolerability and physical-chemical comparison between lots registered and no registered lots of antimony (Glucantime® and Ulamina) in the treatment of cutaneous leishmaniasis

A retrospective study done by means of the revision of 416 medical records from cutaneous leishmaniasis patients, treated exclusively with pentavalent antimony (Glucantime® and Ulamina) at the Centre of Parasitological Research "José Witremundo Torrealba", at the University of Los Andes, in Trujillo, Venezuela, during a period between June 1989 and June 2002, with the objective of determinates the tolerability of these compounds in terms of local adverse reactions, systemic and of cutaneous hypersensibility. Additionally, some physical-chemical characteristics were quantified in lots of both of the pharmaceuticals used during the appointed period with the aim of justify the observed differences. A local cutaneous reaction was presented (induration, edema, eritheme and itch) in 13% of 166 patients treated with Glucantime® and in 7% of 250 treated with Ulamina, the systemic reactions found were hypertension, tachycardia, disnea, hepatitis, fever, headache, dizziness, asthenia and systemic allergic reaction in 3% of (Glucantime® treated patients and in 2% of the Ulamina ones. The positiveness to the cutaneous hypersensibility test was significantly higher with Ulamina. The loss of Ulamina showed a lower concentration of total and pentavalent antimony, chlorates, density and similarity, the lasts three of statistical significance.

Key words: pentavalent antimonial, Glucantime®, Ulamina, toxicity, cutaneous leishmaniasis, treatment.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos antimoniales pentavalentes continúan siendo los fármacos de elección para el tratamiento de las formas de leishmaniasis cutáneas, de los casos de leishmaniasis mucosa y de la leishmaniasis visceral o kala-azar (Machado-Pinto et al. 2002, Osman et al. 2000, Veeken et al. 2000, Lessa et al. 2001, Sierra et al. 2001).

En Venezuela la disponibilidad de las presentaciones comerciales de N-metil glucamina Glucantime[®] producidos por Rhone Poulenc, Paris, en Francia y Aventis Pharma en Brasil es muy limitada, probablemente por su elevado costo; es por ello que al igual que en otros países en vías de desarrollo, se ha trabajado en la obtención de bioequivalentes económicos de calidad (Veeken et al. 2000, Sundar et al. 1998). En el Centro de Investigaciones Parasitológicas "José Witremundo Torrealba" de la Universidad de Los Andes se ha sintetizado un antimonial pentavalente bajo la denominación de Ulamina, considerada una droga novel experimental, aun no comercializada (Scorza 1999, Gallignani et al. 2003, Petit de Peña et al. 2004).

La literatura recoge información relacionada con la tolerabilidad a los antimoniales en términos de efectos adversos y tóxicos producidos cuando se administran por vía parenteral, entre ellos manifestaciones inespecíficas de cardiotoxicidad, hepatotóxicidad, y nefrototoxicidad, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, rash cutáneo, urticaria, cefalea, polineuropatía reversible, síncope, disnea, edema facial y dolor abdominal, artralgias y mialgias, al finalizar el curso terapéutico. Se citan como respuestas idiosincrásicas la supresión de la médula ósea y la anemia aplásica. Más recientemente, se ha evidenciado la aparición de pancreatitis química en casi todos los pacientes que los reciben (Silva 2001, Hicsonmez et al. 1988, Oliveira y Marsden 1995, Tracy y Webster 2001).

Sundar et al. en la India (1998) han reportado severa cardiotoxicidad en pacientes con leishmaniasis visceral tratados con antimoniales pentavalentes de fabricación local, después de analizar diferentes lotes evidenciaron que la osmolaridad alta se asociaba con cardiotoxicidad. Del mismo modo, Sierra et al. (2003) ha demostrado una elevada frecuencia de reacciones cutáneas, en pacientes que recibieron antimoniales contaminados con metales pesados. De allí ha surgido la necesidad de investigar localmente, en diversos lotes de antimonio comercial y del genérico antes presentado, la concentración del metal, el contenido de cloruros, pH, la densidad y la osmolaridad, con la intención de determinar si existe entre ellos alguna

diferencia que pudiera favorecer la aparición de efectos adversos y/o tóxicos.

La presente investigación de carácter retrospectivo, persigue comparar la tolerabilidad a estos compuestos mediante una revisión documental de historias clínicas de pacientes con leishmaniasis cutánea, diagnosticados en el Consultorio de Quimioterapia y Control de leishmaniasis del centro antes citado, y tratados con Glucantime[®] o con Ulamina, ambos preparados se aplicaron bajo diferentes protocolos terapéuticos por vía intramuscular (Veeken et al. 2000, Herwalt y Berman 1992, Grevelink y Lerner 1996) o perilesional. Esta última modalidad reduce la toxicidad y el costo de la terapia, al emplear muy bajas dosis (Yépez y Scorza 1995, Oliveira Neto et al. 1997). Así también, permitirá analizar y comparar algunas características físico-químicas de estos productos mediante la evaluación de muestras procedentes de diversos lotes que fueron empleados en el periodo durante el cual se realizó la revisión.

METODOLOGÍA

Muestra. Se realizó una investigación retrospectiva mediante la revisión de 1989 historias médicas de pacientes con leishmaniasis cutánea, de los cuales solo se seleccionados 416 por haber recibido tratamiento exclusivo con antimoniales pentavalentes, por vía intramuscular o perilesional, en el Consultorio de Leishmaniasis del Centro de Investigaciones Parasitológicas "José Witremundo Torrealba" de la ciudad de Trujillo Estado Trujillo Venezuela, durante el período comprendido entre el 1 de junio de 1985 y el 30 de junio de 2002.

Tratamiento farmacológico. Glucantime[®] (presentación comercial de antimonio de meglumina) 1,5g/5ml Solución inyectable. Ulamina (presentación genérica bioequivalente de pentacloruro de antimonio + N-metil-glucamina) 0,3 g/ml Solución inyectable. Sintetizada en el Laboratorio de Quimioterapia y Control del Centro de Investigaciones Parasitológicas "José W. Torrealba" del Núcleo Universitario Rafael Rangel de la Universidad de Los Andes (Scorza 1999).

Análisis de las muestras. La determinación de antimonio se hizo mediante espectroscopia de absorción atómica con generación de hidruros (Petit de Peña et al. 2001). Para la determinación de cloruros se utilizó como electrodo de referencia un electrodo de doble unión y un electrodo selectivo de cloruro. Se utilizó un pHmetro en modo de función mV, para realizar medidas de potencial. En todos los casos se utilizaron volúmenes de muestra de 100µl. La osmolaridad se determinó mediante el uso de un osmómetro crioscópico Osmomat 030.

Análisis estadístico. Algunos de los valores obtenidos se presentan con sus estadísticos descriptivos, medidas de tendencia central. se empleó la prueba "t" para la comparación de las características fisicoquímicas del antimonio, y la prueba de Ji-cuadrado para evaluar la tolerabilidad de los compuestos, empleándose para ello el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales versión 10 (SPSS, Inc., Chicago Il), considerando significativo a todo valor de $P < .05$. Los resultados se presentan en tablas.

Tabla 1. Registro de reacciones locales, sistémicas y de sensibilidad asociadas al uso de antimoniales pentavalentes por vía intramuscular (IM) y perilesional (PL), en pacientes con leishmaniasis cutánea. Consultorio del Centro "José Witremundo Torrealba" en Trujillo, Venezuela. 1985-2001.

| Droga | IM | PL | Total tratados | Reacción local * | Reacción sistémica ** | Prueba de sensibilidad + |
|--------------|----|-----|----------------|------------------|-----------------------|--------------------------|
| Glucantamine | 60 | 106 | 166 | 22(13%) | 5 (3%) | 2 (1%) |
| Ulamina | 37 | 213 | 250 | 18 (7%) | 5 (2%) | 26 (14%) |
| Total | 97 | 319 | 416 | 40 | 10 | 28 |

*Reacción inflamatoria (induración, edema, eritema, dolor y prurito)

**Hipertensión arterial, taquicardia, disnea, hepatitis, fiebre, cefalea, malestar general, mareos, astenia y reacción alérgica sistémica.

^a Valor de $P .00$ IC 95% Glucantime® / Ulamina: - 0.003 - 0.01/ 0.06 - 0.14

Tabla 2. Características fisicoquímicas de muestras de lotes de antimoniales empleados en el Consultorio del Centro "José W. Torrealba" en Trujillo, Venezuela. 1985-2001. ($\bar{x} \pm \delta$)

| | Ulamina (n = 10) | Glucantime® (n = 4) | Valor P |
|-----------------------------|------------------|---------------------|---------|
| Sb _{TOTAL} (ug/ml) | 78,25±23,01 | 99,34±4,18 | .101 |
| Sb ^V (ug/ml) | 77,95±23,05 | 98,91±4,09 | .103 |
| Sb ^{III} (ug/ml) | 0,20±0,23 | 0,42±0,10 | .093 |
| Cloruro (mg/ml) | 1,61±0,28 | 2,46±1,12 | .038* |
| pH | 5,01±1,57 | 3,97±1,129 | .196 |
| Densidad | 1,01±0,0578 | 1,120±0,0356 | .024* |
| Osmolaridad (mOsm/l) | 266±141,43 | 856±48,08 | .036* |

* Diferencia significativa

RESULTADOS

De los 1989 pacientes con leishmaniasis cutánea encontrados en el periodo evaluado, se seleccionaron los 416 que recibieron exclusivamente monoterapia con Glucantime® (60 por vía intramuscular y 106 vía perilesional) o con Ulamina (37 vía intramuscular y 213 vía perilesional), en función de las características de las lesiones, el numero de las mismas y su ubicación anatómica (Rojas 2002).

La tabla 1 muestra la comparación entre las reacciones locales, sistémicas y de sensibilidad cutánea. Entre las manifestaciones locales se encontró aparición de una reacción inflamatoria cutánea, de leve a moderada intensidad, en el sitio de aplicación del compuesto, la misma estuvo caracterizada por induración, edema, eritema, dolor y prurito, acompañada de cambios en la coloración de la piel (discreta tendencia violácea). Dicha manifestación

pareciera distinguirse de la reacción local que se genera cuando se emplean pequeñas dosis de antimonial como test diagnóstico de hipersensibilidad, en cuyo caso se reporta la aparición de una pápula indurada. Desconocemos por qué la posible reacción alérgica al reto subcutáneo resultó significativamente mayor a la Ulamina que al Glucantime® ($P .00$).

Muchas de las manifestaciones sistémicas encontradas coinciden con las reportadas (Silva 2001, Franke et al. 1990, Aronso et al. 1998, Herwaldt 2001): cefalea, mareos, hepatitis, náuseas, hipertensión arterial, taquicardia, disnea, astenia, debilidad, malestar general, fiebre medicamentosa y finalmente, en 3 oportunidades se encontró el diagnóstico de reacción alérgica sistémica, estas se presentaron incluso cuando el antimonio fue empleado perilesionalmente, es decir, a bajas dosis, y de carácter inmediato o acelerado.

La tabla 2 muestra las características fisicoquímicas correspondientes a 14 muestras de antimoniales pentavalentes (10 de Ulamina y 4 de Glucantime®), procedentes de diversos lotes empleados en los pacientes durante el periodo de la revisión, contenido de antimonio total, Sb^{III}, Sb^V (ug/ml), cloruro (mg/ml), pH, densidad y la osmolaridad, con sus respectivos estadísticos descriptivos ($\bar{x} \pm \delta$), se encontró gran variación en el contenido de antimonio total y Sb^V de la Ulamina, 78,25 ± 23,01 y 77,95 ± 23,05 respectivamente. La misma se reduce entre los lotes analizados de Glucantime® 99,34 ± 4,18 y 98,91 ± 4,09.

Se encontró que la Ulamina presentó menor concentración de cloruros que el Glucantime®, con una diferencia estadísticamente significativa ($P .038$).

Con relación a la densidad, también se detectó una diferencia significativa ($P .024$) resultando menor en las muestras de Ulamina. Con posterioridad se comparo la osmolaridad solo en 7 muestras de los 14 lotes previos, 2 muestras de Glucantime® vs. 5 de Ulamina, por extravío accidental de los viales, encontrándose una diferencia significativa entre ellas, resultando mayor para el primer compuesto, pero dentro de los rangos reportados como terapéuticamente efectivos (723 y 857 mOsm/l) (Sundar et al.1998, Sierra et al. 2003).

DISCUSIÓN

Ante las escasas opciones terapéuticas que se ofrecen a los pacientes con leishmaniasis en cualquiera de sus formas clínicas, la droga de elección continúa siendo los antimoniales pentavalentes, a pesar de su elevado costo y toxicidad, de allí que se justifique la síntesis local de este compuesto y el análisis del mismo bajo estrictos controles de calidad, efectividad y tolerabilidad, en términos de riesgo de efectos adversos y toxicidad asociados a su empleo (Davidson 1998, Vásquez y Scorza 2000). En la presente investigación 416 pacientes con lesiones cutáneas recibieron monoterapia con una de las dos preparaciones de antimoniales pentavalentes disponibles en el Centro de Investigaciones: Glucantime® y Ulamina.

Se describió la aparición de la reacción inflamatoria cutánea localizada y demás efectos adversos descritos en la literatura por el uso de estos compuestos. Desconocemos porqué la posible reacción alérgica al reto subcutáneo resultó significativamente mayor a la Ulamina que al Glucantime®. Cabe plantear la posibilidad de contaminación del antimonial con metales pesados tales como arsénico, plomo y cadmio (Silva 2001, Sierra et al. 2003) en los lotes manufacturados durante los años 1997 y 1999, años en los que se presentó el mayor número de pruebas cutáneas positivas, así como la necesidad de un estudio ulterior que permita determinar la presencia de eosinofilia previa al tratamiento en el grupo de pacientes, lo que podría contribuir a la hiperreactividad.

La reacción alérgica sistémica encontrada, incluso cuando el antimonio fue empleado perilesionalmente, es decir a bajas dosis, y con carácter acelerado, hace pensar que podrían ser consideradas reacciones anafilactoideas (las cuales no requieren sensibilización previa, pues pueden aparecer tras el primer contacto, por estimulación directa de mastocitos y basófilos y no mediada por inmunoglobulinas E, estas resultan indistinguibles clínicamente de verdaderas reacciones anafilácticas a

la droga, en las cuales el antimonial podría comportarse como un hapteno (Gallart 1993, Alvarez y Beristain 1997). A nuestro juicio debe considerarse que el éxito alcanzado en la quimioterapia de la leishmaniasis cutánea con la disminución de la dosis de antimonio, al administrarlo por vía perilesional, con una frecuencia semanal o quincenal, lleva implícito el riesgo de sensibilización progresiva de los pacientes.

Del análisis físico-químico realizado a las muestras, la Ulamina mostró mas baja concentración de antimonio total y sus especies, no obstante, el valor medio se mantuvo cercano a la concentración de los preparados comerciales 85,5 mg/ml Sb^V , adicionalmente mostró menor concentración de cloruro y densidad, llama la atención que el valor promedio de la osmolaridad este muy por debajo del rango reportado, la osmolaridad puede relacionarse directamente con el contenido de antimonio, pero también con otras partículas en solución, hasta el momento se desconoce el papel que desempeña el estado de polimerización y la cantidad de monómeros en el efecto de la droga y la presencia de antimonio trivalente como contribuyente (Sundar et al. 1998), es probable que la baja concentración de la especie en las muestras de Ulamina contribuyan parcialmente a explicar este hallazgo.

REFERENCIAS

- Avarez E, Bristain A. 1997. Alergia a medicamentos. En Alergia e Inmunología. Temas de Pediatría. Asociación Mexicana de Pediatría. McGraw-Hill Interamericana. México. p.35-57.
- Aronso N, Wortmann G, Johnson S et al. 1998. Safety and efficacy of intravenous Sodium Stibogluconate in the treatment of Leishmaniasis: Recent U.S. Military Experience, Clinical Infectious Disease. 27: 1457-64.
- Davidson R N. 1998 Practical guide for the treatment of leishmaniasis. Drugs. 56(6):1009-1018.
- Franke E, Wignall S, Cruz M et al. 1990. Efficacy and toxicity of Sodium Stibogluconate for mucosal Leishmaniasis. Annal of Internal Medicine. 113:934-940.
- Gallart T. 1993. Enfermedades alérgicas mediadas por anticuerpos IgE (hipersensibilidad inmediata o alergia atópica). En: Farreras Rozman. Medicina Interna. Volumen II Editorial Doyma. Madrid. p. 2697-2713.
- Gallignani M, Ayala C, Brunetto M et al. J. 2003. Flow analysis-hydride generation-Fourier transform infrared spectrometric determination of antimony in pharmaceuticals. Talanta. 59: 923-934.

Grevelink S, Lerner E. 1996. Leishmaniasis. Journal of the American of Dermatology.34: 257-272.

Herwaldt B, Berman J. 1992. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. American Journal Tropical Medicine Hygiene. 46: 296-306.

Herwaldt B. 2001. Leishmaniasis. In: Principles of Internal Medicine. Harrison's 15TH Edition. International Edition. p. 1213-1218.

Hicsonmez G, Jama H, Ozsoylu S. 1988. Severe leucopenia during treatment of visceral leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg; 82: 417.

Lessa H, Machado P, Lima F et al. 2001. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. American Journal Tropical Medicine Hygiene. 65: 87-89

Machado-Pinto J, Pinto J, Da Costa C et al.. 2002. Immunochemotherapy for cutaneous leishmaniasis: a controlled trial using killer *Leishmania (Leishmania) amazonensis* vaccine plus antimonial. International Journal of Dermatology. 41:73-78.

Oliveira M, Marsden P. 1995. Report of urticaria during the use of a pentavalent antimonial drug in a patient carrying mucosal leishmaniasis. (Correspondence). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 28: 287.

Oliveira Neto M, Schubach A, Mattos M et al. 1997. Pharmacology and therapeutics intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil- an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. International Journal of Dermatology. 36 :463-468.

Osman O, Kager P, Oskam L. 2000 Leishmaniasis in the Sudan: a literature review with emphasis on clinical aspects. Tropical Medicine and International Health. 5:553-562.

Petit de Peña Y, Vielma O, Burguera J et al. 2001. On line determination. of antimony three (III) and antimony five (V) in liver tissue and whole blood by flow - injection hydride generation - atomic absorption spectrometry. Talanta. 55: 743-754.

Petit de Peña Y, Vicuña-Fernández N, López S et al. 2004. Antimony speciation in human blood samples from patients treated with Ulamine. A novel experimental drug for leishmaniasis. Metal Ions in Biology and Medicine. 8:560-563.

Rojas E. 2002. Diagnóstico y Tratamiento Leishmaniasis cutánea. 5ª Ed. p.42-45

Scorza D. J. 1999. Síntesis de un derivado antimomial potencialmente leishmanicida. Estudio farmacocinético (concentraciones tisulares) y toxicológico en dos modelos animales. Tesis de

Grado Maestría en Protozoología. Universidad de Los Andes.

Sierra G, de Farias M, Gomes M et al. 2001. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: Therapeutic response to meglumine antimoniate. American Journal Tropical Medicine Hygiene. 65: 456-465

Sierra G, de Moraes E, Ferreira E et al. 2003. High frequency of skin reactions in patient with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals. A comparative approach using historical controls. Mem Inst Oswaldo Cruz. 98:145-149.

Silva J. 2001: Antimoniato de meglumina. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 34:103-105.

Sundar S, Sinha P, Agrawal N et al. 1998. A cluster of cases of severe cardiotoxicity. among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of antimony gluconate. American Journal Tropical Medicine Hygiene. 59: 139-143.

Tracy J, Webster L. 2001. Charter 41. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections In: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th Ed. McGraw Hill. p 1097-1120.

Vasquez L, Scorza J. 2000. Toxicidad efectos inesperados de los agentes antileishmánicos. Revista Talleres. Publicación (6):74-87.

Veeken H, Ritmeijer K, Seaman J et al. 2000. A randomized comparison of branded sodium stibogluconate and generic sodium stibogluconated for the treatment of visceral leishmaniasis under field conditions in Sudan. Tropical Medicine and International Health. 5: 312-315.

Yépez Y, Scorza J .1995. Intralesional chemotherapy with meglumine plus lidocaine of localized cutaneous leishmaniasis in Trujillo state, Venezuela. Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental, 35: 71-75

MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.

**Apartado 870. Mérida.
Venezuela.**