

MILTEFOSINA VERSUS ANTIMONIATO DE MEGGLUMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS MUCOSA

MARÍA F. GARCÍA BUSTOS¹, ALEJANDRA BARRIO², CECILIA PARODI³, JOSEFINA BECKAR⁴, SONIA MORENO⁵, MIGUEL A. BASOMBRÍO¹

¹Instituto de Patología Experimental, Unidad Ejecutora CONICET, CCT Salta, ²Cátedra de Microbiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Salta, ³Instituto de Medicina Experimental, CONICET, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, ⁴Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San Bernardo, Salta, ⁵Servicio de Dermatología, Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina

Resumen El tratamiento convencional para la leishmaniasis tegumentaria es el antimonio de meglumina, el cual presenta falla terapéutica creciente, producción de efectos adversos graves, y necesidad de administración parenteral, justificando la búsqueda de alternativas terapéuticas. Presentamos aquí los resultados preliminares de un ensayo clínico de fase II en pacientes con leishmaniasis mucosa, en el que se comparó la eficacia de miltefosina por vía oral con respecto a la del compuesto antimonial. La evaluación de la respuesta a los tratamientos se realizó mediante un seguimiento con videofibroscoopia nasofaríngea, utilizándose un *score* de gravedad de lesiones mucosas para aplicar en cada momento del seguimiento de los pacientes. No se encontraron hasta ahora diferencias significativas entre el número de pacientes curados con miltefosina o con la quimioterapia convencional. Los resultados favorables de este trabajo sugieren que miltefosina podría constituir una alternativa terapéutica efectiva y segura en la región.

Palabras clave: leishmaniasis mucocutánea, tratamiento de leishmaniasis, miltefosina

Abstract *Miltefosine versus meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis.* The conventional treatment for tegumentary leishmaniasis is meglumine antimoniate, which needs parenteral administration, has increased therapeutic failure, and produces serious adverse effects, justifying the search for therapeutic alternatives. We report here the preliminary results of a phase II clinical trial in patients with mucosal leishmaniasis, in which the efficacy of oral miltefosine versus the antimonial compound was assessed. The evaluation of response to the treatment was performed by monitoring with nasopharyngeal video-fibroscopy, using a score of mucosal injury severity for patients at each follow-up point. We found no significant differences so far between the number of patients cured with miltefosine or conventional chemotherapy. The favorable results of this study suggest that miltefosine could be an effective and safe oral therapeutic alternative in the region.

Key words: mucocutaneous leishmaniasis, leishmaniasis treatment, miltefosine

Las leishmaniasis son enfermedades causadas por hemoflagelados del género *Leishmania*, que se transmiten mediante la picadura de dípteros nematóceros de la familia Phlebotominae; los géneros *Lutzomyia* (*Lu. longipalpis*), *Nyssomyia* (*Ny. neivai*, *Ny. whitmani*), *Mygomyia* (*My. migonei*), y *Evandromyia* (*E. cortezzi-salles*) han sido incriminados como vectores de *Leishmania* en Argentina¹. Existen dos presentaciones clínicas básicas: leishmaniasis visceral (LV), forma que compromete médula ósea, bazo, hígado y ganglios linfáticos, y leishmaniasis tegumentaria (LT), que se caracteriza por el compromiso

de piel y mucosas. Alrededor de 350 millones de personas están expuestas al riesgo de contraer leishmaniasis en 98 países del mundo; su incidencia se estima en 0.2 a 0.4 millones de casos para la LV, y 0.7 a 1.2 millones de casos para la LT².

A la LT del Nuevo Mundo se le da el nombre de leishmaniasis tegumentaria americana (LTA). Es endémica desde el Sur de EE.UU. hasta el norte de la Argentina, donde representa un serio problema de salud pública. La provincia de Salta es la de mayor endemidad, y los departamentos más afectados son Orán y San Martín. En la Fig. 1 se muestra el total de casos de LTA/año denunciados en la provincia de Salta en el período 2002-2012. La enfermedad afecta principalmente a trabajadores rurales vinculados con las zonas boscosas, o personas que realizan tareas agrícolas cercanas a ellas³. Las formas clínicas de LTA en esta región son la leishmaniasis cutánea (LC)

Recibido: 14-I-2014

Aceptado: 26-VI-2014

Dirección postal: Dra. María Fernanda García Bustos, Instituto de Patología Experimental, Av. Bolivia 5150, 4400 Salta, Argentina
Fax: (54-999) 425-5333 e-mail: mfbustos@unsa.edu.ar

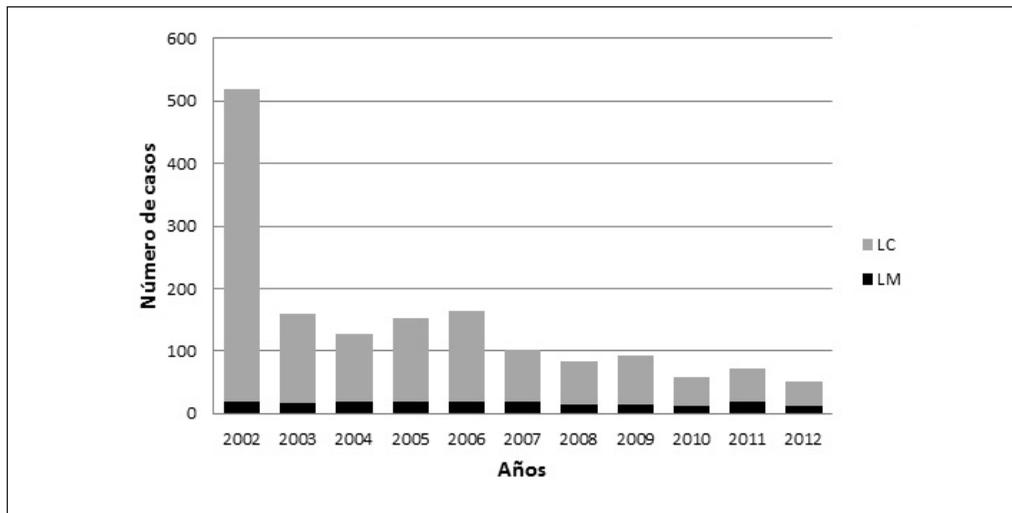


Fig. 1.– Número total de casos/año de leishmaniasis tegumentaria americana denunciados en la provincia de Salta en el período 2002-2012.

LC: leishmaniasis cutánea. LM: leishmaniasis mucosa. Fuente: Ministerio de Salud de la provincia de Salta, Programa EDIS (Enfermedades Dermatológicas de Interés Sanitario).

y la leishmaniasis mucosa (LM)⁴. *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis* y *L. (V.) guyanensis* son las especies circulantes en Salta descriptas hasta el momento^{5, 6}.

La LM generalmente ocurre luego de una infección cutánea inicial; las lesiones provocan destrucción de la mucosa y del cartílago, siendo desfigurantes, incapacitantes, pudiendo causar la muerte por broncoaspiración y constatándose posteriores secuelas cicatrizales extensas, con tendencia a sinequias y estenosis de orificios naturales afectados^{7, 8}. Trae además graves repercusiones psicológicas y sociales en las personas que la padecen^{9, 10}.

Uno de los principales problemas de las leishmaniasis es el tratamiento. La droga de elección, el antimonio de meglumina (AM), además de la agresividad en su administración (una o dos inyecciones intramusculares diarias durante 21 a 35 días), presenta efectos secundarios y reacciones graves (toxicidad cardíaca, alteraciones hepáticas, pancreáticas y renales)¹¹. Otras cuestiones de importancia son la falla terapéutica y la resistencia, que se observan de manera creciente¹².

La miltefosina (MF) es un fosfolípido sintético, desarrollado como droga antineoplásica. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de enzimas implicadas en la síntesis de membrana celular, y de la alteración en la homeostasis del calcio¹³. Según distintos estudios, la MF oral es un tratamiento eficaz y seguro para la leishmaniasis visceral en la India¹⁴. La preparación recibió la aprobación en dicho país en 2002, y ha estado en el mercado desde 2003. La terapia con MF frente a LTA también ha resultado muy prometedora. Como resultados de dos estudios realizados en Bolivia, donde predomina *L. (V.) braziliensis*, se obtuvo en el primero de ellos una tasa de curación para MF en la LM equivalente a la de

anfotericina B¹⁵; en el segundo estudio, y para LC, se informó una tasa de curación sin diferencias significativas con respecto a la del AM¹⁶. La MF resulta especialmente ventajosa porque puede administrarse por vía oral, y porque combina una gran eficacia con pocos efectos colaterales, en su mayoría leves (los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales, y el aumento de las enzimas hepáticas)¹⁷. Por todo lo expuesto, MF podría constituir una alternativa terapéutica efectiva y segura en la región.

Partiendo de la hipótesis que MF tiene igual o mayor eficacia que AM en el tratamiento de la LM, y con el objetivo de investigar la efectividad de MF en pacientes con LM de la provincia de Salta, comparándola con la del AM, se decidió realizar un ensayo clínico de fase II.

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue el de un ensayo clínico controlado, aleatorizado en dos ramas, de etiqueta abierta (el investigador y el participante conocen qué intervención se está aplicando a qué participante)¹⁸ y de fase II. La población de estudio estuvo constituida por pacientes provenientes de distintos puntos de la provincia de Salta que concurrieron para diagnóstico de leishmaniasis al Instituto de Patología Experimental (IPE). Se lograron seleccionar para el estudio 21 pacientes, de los cuales 19 cumplieron con los criterios de admisión (Fig. 2) e ingresaron al protocolo de tratamiento entre febrero de 2010 y diciembre de 2012. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LM, mayores de 12 años y con un período de *wash-out* mayor a 3 meses en el caso que hubieran recibido tratamiento antileishmaniático previo. Los criterios de exclusión fueron: posibles causas de falta de adherencia al tratamiento y/o al seguimiento postratamiento, contraindicaciones para el uso de AM y/o de MF, enfermedades concomitantes y/o que pudieran plantearse como diagnóstico diferencial y/o que pudieran alterar el análisis de los datos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 hacia las

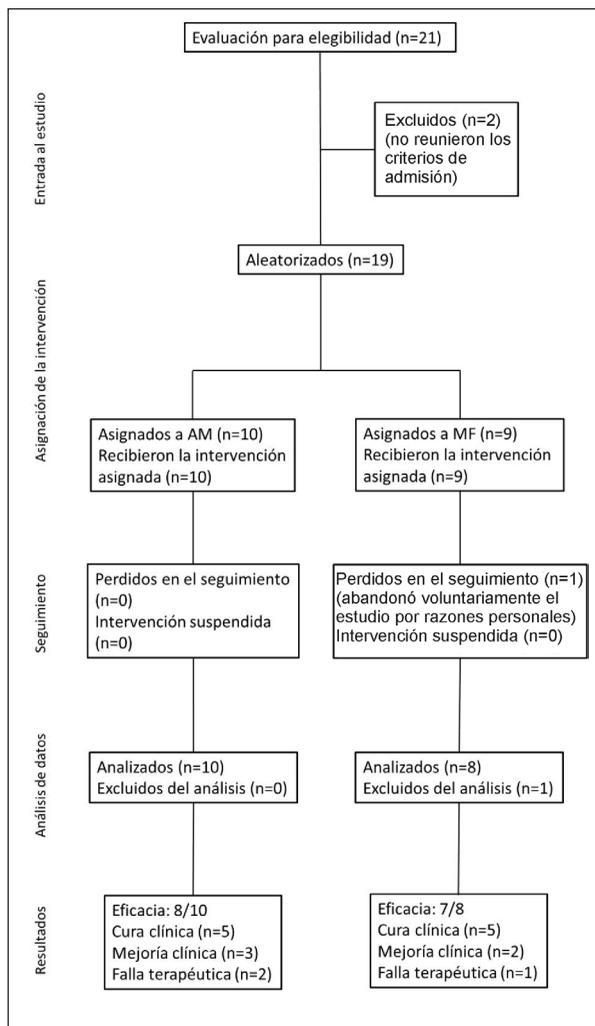


Fig. 2.— Diagrama de flujo de los participantes a través de las fases del ensayo clínico: entrada al estudio, asignación de la intervención, seguimiento, análisis de datos y resultados. AM: antimoniato de meglumina; MF: miltefosina.

ramas de tratamiento (MF o AM); la secuencia de distribución al azar permaneció oculta para los investigadores, y fue obtenida de una tabla de números aleatorios (*GraphPad Software*).

Se tomaron raspados de las lesiones para frotis, con palillos de madera, que luego se colocaron en *buffer* TE (Tris/EDTA) para reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁹. También se realizaron aspirados para cultivo en medio Novy-MacNeal-Nicoll (NNN), e intradermorreacción de Montenegro. A las muestras en *buffer* TE se les realizó además PCR específica para polimorfismo (PS-PCR), en busca de identificar la especie de *Leishmania* infectante⁵.

Se realizaron exámenes clínicos generales, otorrinolaringológicos, cardiológicos y de laboratorio (bioquímica general de sangre y orina) pretratamiento, cada 15 días intratamiento, postratamiento inmediato, y a los 2, 6, 9 y 12 meses postratamiento.

MF (Impavido®, Raffo) fue administrada por vía oral, 2.5 a 3.3 mg/kg/día (dosis máxima 150 mg/día), durante 28 a 35 días¹⁵. El AM (Glucantime®, Aventis) fue administrado por vía intramuscular, 10 a 20 mg/kg/día (dosis máxima 850 mg/día), durante 28 a 35 días^{20, 21}.

La evaluación de la eficacia de los tratamientos se realizó en base a un *score* de gravedad de lesiones mucosas¹⁵ mediante videofibroscopia pretratamiento, postratamiento inmediato, y a los 2, 6, 9 y 12 meses postratamiento. El operador del fibroscopio fue el mismo en todos los casos; en cada tiempo se examinaron 5 sitios (piel de la nariz, mucosa nasal, paladar, faringe y laringe), y se evaluó la presencia e intensidad de distintos signos: eritema, edema, infiltración y erosión, graduados mediante una escala de puntuación, según lo descripto por Soto et al.¹⁵ (0 = ausencia; 1 = leve; 2 = moderado/a; 3 = grave).

Los puntos finales fueron el grado de progresión, estabilización o remisión de las lesiones, medido sobre la base del *score* postratamiento inmediato y a 2, 6, 9 y 12 meses postratamiento. Los resultados definidos fueron, con respecto al *score* inicial: cura clínica (disminución del *score* > 90%), mejoría clínica (disminución del *score* entre 50% y 90%), sin cambios clínicos (aumento < 25% hasta una disminución 49% del *score*), y empeoramiento clínico (aumento > 25% del *score*, o recaída luego de una mejoría inicial)¹⁵.

Se consideró curado el paciente que alcanzó y mantuvo una mejoría del 90% con relación a su puntaje inicial durante los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento. En los pacientes que no alcanzaron la cura clínica hasta los 6 meses postratamiento se realizó una nueva investigación parasitológica. En los pacientes sin cambios o con empeoramiento clínico a los 6 meses postratamiento, habiendo resultado positiva o negativa la investigación parasitológica, se consideró falla terapéutica. En los pacientes con mejoría clínica, de resultar la investigación parasitológica negativa hasta los 12 meses postratamiento, y ante la ausencia de síntomas y/o signos de persistencia o reactivación de la enfermedad, se continuó con los controles de seguimiento sin intervención terapéutica específica. Si, en cambio, existió alguna evidencia de persistencia o reactivación, se consideró falla terapéutica. En todos los casos de falla terapéutica, y de acuerdo a las recomendaciones de la OPS/OMS²⁰, se administró un nuevo ciclo de la misma droga y, de persistir la falla, se pasó a la otra rama de tratamiento.

Todas las actividades fueron realizadas bajo normas de buenas prácticas clínicas y de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron un consentimiento escrito informado. Este estudio fue aprobado por el Ministerio de Salud Pública de Salta, y evaluado por los Comités de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario y Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Salta.

Resultados

Hasta el mes de diciembre de 2012, 19 pacientes cumplieron con los criterios de admisión e ingresaron al protocolo de tratamiento. Se logró identificar la especie de *Leishmania* infectante en tres casos (en dos se identificó *L. (V.) braziliensis* y en uno *L. (L.) amazonensis*). Nueve pacientes recibieron MF, y diez AM. Uno de los pacientes tratados con MF abandonó el seguimiento y no fue incluido en el análisis de 12 meses postratamiento. Algunas características de la población del estudio se muestran en la Tabla 1. Debido al escaso número de pacientes incluidos hasta el momento, no puede establecerse aún si existen o no diferencias significativas entre la edad, tiempo de evolución y *score* de gravedad de las lesiones entre los grupos de estudio.

Después de un año postratamiento, la eficacia de cada uno de las drogas se definió como el porcentaje de

TABLA 1.— Características de la población en estudio de acuerdo al grupo de tratamiento.

Característica	MF	AM
Número de pacientes	9	10
Sexo: M/F	7/2	7/3
Peso en kg, media (DS)	63.1 (\pm 16.6)	70.6 (\pm 6.8)
Edad en años, media (DS)	38 (\pm 20)	54 (\pm 12)
Tiempo de evolución de la enfermedad en años, media (DS)	10.9 (\pm 14)	22.7 (\pm 10.4)
Score de gravedad de lesiones mucosas antes del tratamiento, media (DS)	17 (\pm 4)	20 (\pm 3)
Número de sitios afectados, media (DS)	3.3 (\pm 1.2)	3.7 (\pm 0.7)

MF: miltefosina; AM: antimonio de meglumina; M/F: masculino/femenino; DS: desvío estándar.



Fig. 3.— Respuesta al tratamiento con miltefosina de las lesiones cutáneas en paciente con leishmaniasis mucosa mixta. A: Pretratamiento. B: Postratamiento inmediato. C: 2 meses postratamiento. D: 6 meses postratamiento.

pacientes que alcanzaron la cura más los que presentaron mejoría. Solo fueron considerados los pacientes que respondieron al primer ciclo de administración del tratamiento. Miltefosina fue eficaz en 7/8 pacientes (5 presentaron cura clínica —en uno de ellos se identificó *L. (V.) braziliensis*—, y 2 mejoría clínica). Un solo paciente, con LM mixta (lesiones mucosas y cutáneas concomitantes), en quien también se identificó *L. (V.) braziliensis*, presentó falla terapéutica. Sin embargo, a pesar de no responder las lesiones mucosas al tratamiento, presentó cicatrización completa de las úlceras cutáneas (Fig. 3). Este paciente no respondió a un nuevo ciclo de MF, ni al tratamiento con AM. Presentó curación al recibir luego un ciclo de anfotericina B deoxicolato. La Fig. 4 muestra imágenes videofibroscópicas de un paciente que presentó cura clínica con MF.

La efectividad del AM se determinó en 8/10 pacientes que lo recibieron (5 presentaron cura clínica, y 3 mejoría clínica). Dos pacientes presentaron falla terapéutica, uno

de ellos fue del que se aisló *L. (L.) amazonensis*, quien respondió favorablemente a un nuevo ciclo de AM. El otro paciente que presentó falla terapéutica se negó a recibir un segundo tratamiento, accediendo solo a continuar con los controles clínicos. Todos los pacientes que no respondieron, tanto a MF como al AM, presentaron los scores pretratamiento más elevados entre los de su grupo.

Dentro de las reacciones adversas (RRAA) de MF, que se presentaron en 8/9 pacientes, la mayor incidencia la tuvieron los trastornos gastrointestinales (8/9). Éstos correspondieron a síntomas dispépticos, de los cuáles el más frecuente fue el vómito (5/9); náuseas, epigastralgia, distensión epigástrica, sensación de saciedad precoz y plenitud post-prandial se presentaron en 2/9 pacientes. En todos los casos, la gravedad de las RRAA gastrointestinales fue de grado 1 (síntomas leves), según los criterios comunes de terminología de acontecimientos adversos²². Un paciente presentó, además, aumento de la uremia y la amilasemia (menor a 2 veces su valor normal) al final de la primera semana de tratamiento, que se normalizaron al final de la segunda semana de administración de la terapia. Los eventos adversos durante el tratamiento con AM se presentaron en 6/10 pacientes, en su mayoría durante la primera semana de tratamiento, de duración variable a lo largo del período de administración de la terapia, y requirieron administración de antiinflamatorios. La mayor incidencia (3/10) fue para la astenia, las artralgias (localizadas o generalizadas), y la cefalea. Otros efectos aparecieron en 2/10 pacientes y fueron el dolor en el sitio de la inyección, la fiebre, y las mialgias (localizadas o generalizadas). Un paciente presentó rash cutáneo generalizado autolimitado, de 24 horas de duración, durante la primera semana de administración de la terapia y otro presentó alteraciones electrocardiográficas (QT prolongado) durante la última semana de tratamiento (semana 4), que revirtió en el control luego de 15 días de finalizado el mismo.

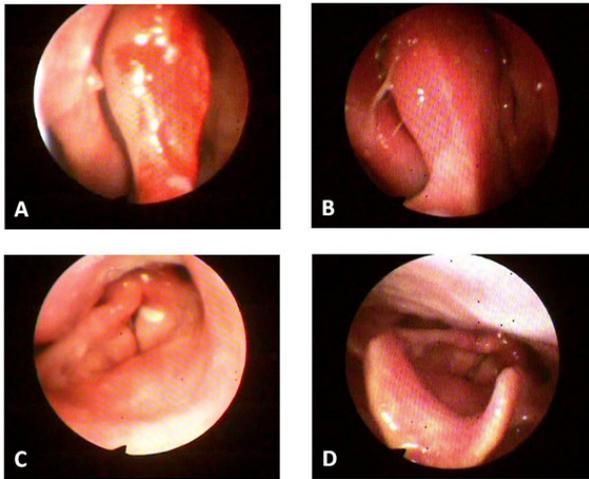


Fig. 4.— Videofibroscopias pretratamiento (A y C) y 12 meses postratamiento (B y D) de un paciente que presentó cura clínica con miltefosina. A: Borde posterior del anillo de perforación del tabique nasal con lesión erosiva. B: Se objetiva la reepitelización completa de la mucosa donde se encontraba la erosión en A. C: Laringe edematosa. D: Ausencia de signos inflamatorios laríngeos.

Discusión

La cantidad de ensayos clínicos sobre LM es escasa; por ello, se consideró relevante la realización de este estudio (del cual no conocemos que existan antecedentes en nuestro país). Si bien el porcentaje de casos de LM en relación al número total de casos de leishmaniasis denunciados en Salta ha oscilado entre 3% y 27% en el período 2002-2012 (Fig. 1), la mayoría de los pacientes con afección mucosa no son atendidos y controlados en su lugar de origen (interior de la provincia), sino que son derivados a los centros de mayor complejidad de la capital salteña, debido a la dificultad diagnóstica que presentan. Así, el porcentaje de pacientes con LM que recibimos en el IPE (de referencia para el diagnóstico de leishmaniasis) es mayor, (de 35% en el período 2005-2007⁵). Esto refleja que el problema que plantea la LM es mayor en la capital que en el resto de la provincia, siendo uno de nuestros mayores desafíos avanzar en la investigación de esta forma clínica, fundamentalmente en lo que respecta al tratamiento.

Para evaluar la efectividad de las drogas ensayadas, se utilizó un *score* de gravedad de lesiones mucosas¹⁵, útil para cuantificar las apreciaciones cualitativas de presencia e intensidad de las lesiones, y que permitió observar los datos de signos, en varios sitios y a múltiples tiempos. Según este *score*, la “cura clínica” se define como una disminución del puntaje asignado, al final del período de observación, igual o mayor al 90%, con respecto al

pretratamiento. Sin embargo, en el presente estudio se observó que los pacientes que quedaron clasificados como “mejorados clínicamente”, no presentaron síntomas y/o signos de persistencia o reactivación. Por lo tanto, a estos pacientes se los definió como curados al final del período de seguimiento y se los consideró para definir la efectividad de los tratamientos. De esta manera, se obtuvo la curación de 7/8 pacientes con MF, y de 8/10 con AM. Si bien el número de participantes en el estudio no es suficiente aún para realizar comparaciones estadísticas, se observa la similitud en la eficacia de ambas drogas.

El único antecedente que conocemos de un estudio similar es el realizado por Soto et al. en Bolivia¹⁵, donde se informó una tasa de curación de MF, en pacientes con LM, del 71% (51/72). En dicho trabajo se distingue a los pacientes de acuerdo a la gravedad de la afectación mucosa, en pacientes con enfermedad leve (cuando solo hay afectación de la piel de la nariz y/o la mucosa nasal), o con enfermedad extensa (cuando hay afectación del paladar, faringe y/o laringe). La tasa de curación entre los pacientes con enfermedad leve fue mayor (30/36; 83%) que entre los del grupo con enfermedad extensa (21/36; 58%). De acuerdo a esta clasificación los pacientes incluidos en nuestro ensayo presentaron enfermedad extensa.

En el ensayo de Soto¹⁵ no se pudo comparar MF con los compuestos antimoniales, debido a que había sido informada previamente la inefectividad de los mismos en la región del estudio (se comparó con una pequeña cantidad de pacientes tratados con anfotericina B). El informe del estudio más cercano geográficamente en donde se utilizan antimoniales en el tratamiento de la LM es el realizado por Llanos-Cuentas et al. en Perú²³. En éste se reporta una tasa de curación del 75% (21/28) con estibogluconato de sodio en pacientes con LM que comprometía al menos 3 sitios anatómicos, resultados éstos comparables a los del presente trabajo.

En cuanto a los efectos adversos, si bien se registró una frecuencia mayor entre los pacientes que recibieron MF, los mismos fueron de intensidad leve (grado 1), y no requirieron la interrupción del tratamiento. En cambio, la intensidad en el grupo que recibió AM fue mayor (grado 2), incluyendo síntomas como la astenia, artralgias y mialgias, que afectaron algunas actividades de la vida diaria de los pacientes y requirieron intervención terapéutica. Estos datos coinciden parcialmente con los de Soto, que informa para MF efectos adversos de intensidad leve, uno de los más frecuentes fue el vómito. Sin embargo, la frecuencia de aparición fue menor (24%; 17/72) a la de este trabajo (8/9). Para el AM, nuestros resultados coinciden en parte con los de Llanos-Cuentas: dos de los efectos adversos más frecuentes son las cefaleas y las artralgias, aunque en su estudio la incidencia de reacciones adversas es mayor que en este ensayo. La dosis de antimonial utilizada en el ensayo de Llanos-Cuentas fue 20 mg/kg/día, que coincide con la dosis recomendada

en Argentina actualmente²¹. Sin embargo, al ser la dosis máxima de 850 mg/kg/día hizo que, en nuestro estudio, y de acuerdo al peso de los pacientes incluidos en la rama de tratamiento con AM, la cantidad de antimonio que se administró no excediera los 15 mg/kg/día. Esto podría explicar la mayor incidencia de efectos adversos reportada por Llanos-Cuentas²³.

Se confirman hasta el momento, además, las conclusiones de Soto en cuanto a que MF es eficaz en el tratamiento de la infección por *L. (V.) braziliensis*¹⁵. Aunque en nuestro trabajo solo se logró realizar la identificación de especie en tres pacientes, se conoce que el parásito que más ha sido identificado como causante de enfermedad en la provincia de Salta es *L. (V.) braziliensis*^{5,6}. Sin embargo, un informe de otro estudio realizado por Soto en Guatemala¹⁷, en pacientes con LC, y donde las especies del complejo *Viannia* son predominantes, indica una tasa de curación para MF de solo 53% (20/38). Estas diferencias sugieren que *L. (V.) braziliensis* variaría, al menos en términos de respuesta a los agentes antileishmaniásicos. Es por ello que los resultados provenientes de un ensayo clínico realizado en una región no pueden extrapolarse a otras regiones en donde se haya caracterizado la predominancia de la misma especie como causante de enfermedad: cada droga experimental nueva debe pasar por un ensayo clínico local.

En uno de los pacientes incluidos en el estudio se identificó *L. (L.) amazonensis*. Como causante de enfermedad humana, esta especie de *Leishmania* se distingue por su capacidad de producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas: desde formas cutáneas benignas, hasta las formas más graves como son la LM y la forma difusa (LCD), mutilantes, incapacitantes y, en el caso de la LCD, sin respuesta al tratamiento^{24,25}. Algunos autores reportan la falla terapéutica de MF en la LCD²⁶, pero no se han encontrado reportes de ensayos clínicos con MF sobre otras formas clínicas de leishmaniasis causadas por *L. (L.) amazonensis*. Se conoce que la enfermedad producida por esta especie es en general de mayor gravedad²⁷, ya que se ha demostrado que, inclusive mediando el tratamiento, el tiempo de curación es mayor que el descripto para las especies del subgénero *Viannia*: Ciertos antígenos del parásito podrían producir inhibición en la respuesta celular del huésped²⁸. Sin embargo, en el paciente que aquí reportamos, si bien hubo falla terapéutica inicial, respondió favorablemente a un nuevo ciclo de AM.

Teniendo en cuenta los resultados de estudios anteriores publicados para América Central y del Sur, y los resultados favorables del presente trabajo (si bien preliminares, de un ensayo en el que se prevé incluir un mayor número de pacientes), resulta lógico pensar que la MF puede constituirse en una opción de tratamiento para los pacientes con LM en la provincia de Salta, y que se justifica la realización de ensayos clínicos con otras formas clínicas de la enfermedad.

Agradecimientos: Agradecemos, por la ayuda técnica recibida, a los Dres. Diego Marco y Paola Barroso, a la M.V. María Celia Mora, a los Sres. Federico Ramos y Alejandro Uncos, y a todo el personal de los Servicios de Otorrinolaringología y Dermatología del Hospital San Bernardo, y del Servicio de Dermatología del Hospital Señor del Milagro, de Salta. Agradecemos asimismo al Dr. Jaime Soto por sus valiosos aportes al diseño del protocolo de inclusión y seguimiento de pacientes, y por el apoyo permanente al Ministerio de Salud de la provincia de Salta, en especial a la Dra. Emilce Tapia, del Programa EDIS. Este trabajo fue financiado en forma parcial por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, por la Fundación Bunge y Born (Subsidio para investigación sobre Enfermedades Infecciosas 2008-2010), por el Subsidio PICT-2007-00983 de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, por el Consejo de Investigación de la Universidad Nacional de Salta, y por la Comisión Nacional Salud Investiga.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Salomón OD, Quintana MG, Mastrángelo AV, Fernández MS. Leishmaniasis and Climate Change—Case Study: Argentina. *J Trop Med* 2012; 2012: 601242.
- Organización Panamericana de la Salud. Curso de autoaprendizaje de Leishmaniasis en las Américas: diagnóstico y tratamiento. En: <http://cursos.campusvirtualsp.org/course/view.php?id=133&pageid=3230>; consultado el 08/05/2014.
- Salomón OD, Orellano PW, Quintana MG, et al. Transmisión de la leishmaniasis tegumentaria en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2006; 66:211-9.
- Sosa Estani S, Segura EL, Salomón OD, et al. Tegumentary Leishmaniasis in Northern Argentina: distribution of infection and disease, in three municipalities of Salta, 1990-1992. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33: 573-82.
- Barrio AB, García Bustos MF, Mora MC, et al. Identificación por PS-PCR de especies de *Leishmania* y su correlación con características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas en Salta, Argentina. *Revista Argentina de Salud Pública* 2009; 1: 30-3.
- Marco JD, Barroso PA, Calvopiña M, et al. Species assignment of *Leishmania* from human and canine American Tegumentary Leishmaniasis cases by multilocus enzyme electrophoresis in north Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 606-11.
- Strazzulla A, Cocuzza S, Pinzone MR, et al. Mucosal Leishmaniasis: An Underestimated Presentation of a Neglected Disease. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 805108.
- McGwire BS, Satoskar AR. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *Q J Med* 2014; 107: 7-14.
- World Health Organization. Control of the Leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, 2010. En: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf; consultado el 16/05/2014.
- Vélez Bernal ID, Robledo Restrepo SM. Leishmaniasis. *Fontilles, Rev Leprol* 2010; 27: 367-96.
- Lawn SD, Armstrong M, Chilton D, Whitty CJ. Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travelers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 264-9.
- Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, Varona MX, Ouellette M, Saravia NG. Resistance to Antimony and Treatment Failure in Human *Leishmania (Viannia)* Infection. *J Infect Dis* 2006; 193: 1375-83.

13. Serrano-Martín X, Payares G, De Lucca M, Martínez JC, Mendoza-León A, Benaim G. Amiodarone and Miltefosine Act Synergistically against *Leishmania mexicana* and Can Induce Parasitological Cure in a Murine Model of Cutaneous Leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5108-13.
14. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral Miltefosine for Indian Visceral Leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1739-46.
15. Soto J, Toledo J, Valda L, et al. Treatment of mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 350-6.
16. Soto J, Rea J, Balderrama M, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 210-1.
17. Soto J, Berman J. Treatment of New World Cutaneous Leishmaniasis with miltefosine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 34-40.
18. The Cochrane Collaboration. Glosario de términos de la Colaboración Cochrane, 2005. En: http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Glosario_Manual_Cochrane_425.pdf; consultado el 17/05/2014.
19. Barrio A, Mora MC, Ramos F, Moreno S, Samson R, Basombrio MA. Use of kDNA-based polymerase chain Reaction as a sensitive and differentially diagnostic method of American Tegumentary Leishmaniasis in disease-endemic areas of Northern Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 636-9.
20. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas - Recomendaciones para el tratamiento. Washington, DC. 2013. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22226&Itemid=; consultado el 18/05/2014.
21. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Dirección de Calidad de los Servicios de Salud. Programa Nacional de Garantía de la Calidad de la Atención Médica. Resolución 386/2004. Manual de Procedimientos para el Nivel Gerencial y Profesional sobre Leishmaniosis. En: http://www.msal.gov.ar/pngcam/resoluciones/msres386_2004.pdf; consultado el 19/05/2014.
22. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2010. En: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf; consultado el 20/05/2014.
23. Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz M, et al. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 677-84.
24. Barral A, Pedral-Sampaio D, Grimaldi Jr. G, et al. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: Evidence that *Leishmania amazonensis* Produces a Wide Spectrum of Clinical Disease. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 44: 536-46.
25. Lucas CM, Franke ED, Cachay MI, et al. Geographic distribution and clinical description of Leishmaniasis cases in Perú. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 312-7.
26. Zepa O, Ulrich M, Blanco B, et al. Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but then relapses. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1328-35.
27. Silveira FT, Lainson R, Corbett CEB. Clinical and immunopathological spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonia, Brazil – A review. *Mem Inst Osw Cruz* 2004; 99: 239-51.
28. Silveira FT, Blackwell JM, Ishikawa EA, et al. T cell responses to crude and defined leishmanial antigens in patients from the lower Amazon region of Brazil infected with different species of *Leishmania* of the subgenera *Leishmania* and *Viannia*. *Parasite Immunol* 1998; 20: 19-26.

LA TAPA

Matilde Grant, Encuentro en el fondo del mar, 1995

Acrílico sobre tela. 100 x 100 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G. Maroto.

Nació en Jujuy en 1918, falleció en Buenos Aires en 2005. Estudió en la escuela de Bellas Artes de Jujuy, de donde egresó en 1941, y con el Profesor Carlos Torrallardona en 1942, con quien se casó. Desde 1944 realizó más de 40 exposiciones en Europa y América, litografías para *Kurt INVEST* (Suecia), cobertura de libros (Gallimard, Paris), cartas postales de UNICEF, murales para el Hospital Durand, el Hospital de Posadas y el Ministerio del Interior. Su pintura puede definirse como un surrealismo con connotaciones expresionistas; los temas son una fusión de realidad y recuerdos, donde prevalece el color¹.

¹Comisión Nacional de Energía Atómica. *Artistas Plásticos con la CIENCIA*, 103 Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; p 106