

"Cardiotoxicidad del antimonio de meglumina en la leishmaniasis cutánea: un caso clínico de Cusco, Perú"

Cardiotoxicity of Meglumine Antimoniate in Cutaneous Leishmaniasis: A Clinical Case from Cusco, Peru

Danni Vicente Sucari Quispe

Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

Correspondencia:

Telefono: +51 973185683 Correo electronico: dannisucari@gmail.com

Conflicto de Intereses: Ningún conflicto de intereses

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9335-9068>

Resumen

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad parasitaria tratada con antimonio de meglumina, que es un fármaco eficaz pero asociado a efectos adversos, incluyendo toxicidad cardíaca. En este caso, se reporta a una paciente de 20 años que presentó bradicardia sinusal y alteraciones en el ECG durante el tratamiento. La discusión destaca la importancia del monitoreo continuo, dado que las toxicidades cardíacas como arritmias y prolongación del QT son frecuentes y pueden ser graves. Por ende es crucial identificar tempranamente estas complicaciones, individualizar el tratamiento y considerar alternativas terapéuticas para garantizar la seguridad del paciente.

Summary

Cutaneous leishmaniasis is a parasitic disease treated with meglumine antimoniate, which is an effective drug but associated with adverse effects, including cardiac toxicity. In this case, a 20-year-old patient is reported who presented sinus bradycardia and alterations in the ECG during treatment. The discussion highlights the importance of continuous monitoring, given that cardiac toxicities such as arrhythmias and QT prolongation are common and can be serious. Therefore, it is crucial to identify these complications early, individualize treatment and consider therapeutic alternatives to guarantee patient safety.

Palabras clave:

Leishmaniasis cutánea, Glucantime, Reacciones adversas, Antimoniales, Cardiotoxicidad

Keywords:

Cutaneous leishmaniasis, Glucantime, Adverse reactions, Antimonials, Cardiotoxici

INTRODUCCION

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad parasitaria endémica en regiones tropicales y subtropicales, y es la forma más común de leishmaniasis en el mundo. En Perú, la incidencia es alta debido a la exposición de la población a vectores infectados en áreas endémicas, especialmente en la selva y zonas rurales. Esta enfermedad es causada por diferentes especies del parásito *Leishmania*, y se presenta con lesiones cutáneas que, si no se tratan, pueden llevar a complicaciones significativas^{1,2}. El tratamiento estándar para la leishmaniasis cutánea incluye compuestos antimoniales, siendo el antimonio de meglumina la opción más utilizada en la mayoría de los países debido a su eficacia comprobada. El mecanismo de acción de los antimoniales se relaciona con la inhibición de la oxidación de ácidos grasos y la captación y oxidación de glucosa en los amastigotes³. Debido a la baja absorción gastrointestinal del antimonio de meglumina, se administra por vía parenteral en dosis de 15 a 20 mg de Sb+5/kg/día durante 10 días, con la posibilidad de extender el tratamiento hasta la resolución de las lesiones. Sin embargo, su uso no está exento de efectos adversos, que pueden incluir mialgia, rigidez articular, anorexia y toxicidades cardíacas, tales como bradicardia, prolongación del intervalo QT y alteraciones en la onda T⁴.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente femenina de 20 años con antecedente de viaje a la selva de Puno. Presentó una lesión cutánea costrosa en el flanco derecho de 0,5 x 1 cm, sin mejoría durante dos meses. Por lo cual se sospechó de leishmaniasis cutánea. La búsqueda de leishmaniasis, en el frotis dérmico, fue positiva. La paciente empezó su tratamiento con antimonio de meglumina el 2/09/2024, a una dosis de 20 mg/kg/día. Al undécimo día, la paciente se quejó de dolor precordial y taquicardia, sin mostrar otros signos vitales con valores anormales. Lo que llevó a sospechar una reacción adversa al fármaco (glucantime) con arritmia cardíaca. Se solicitó un electrocardiograma (ECG) para su evaluación.

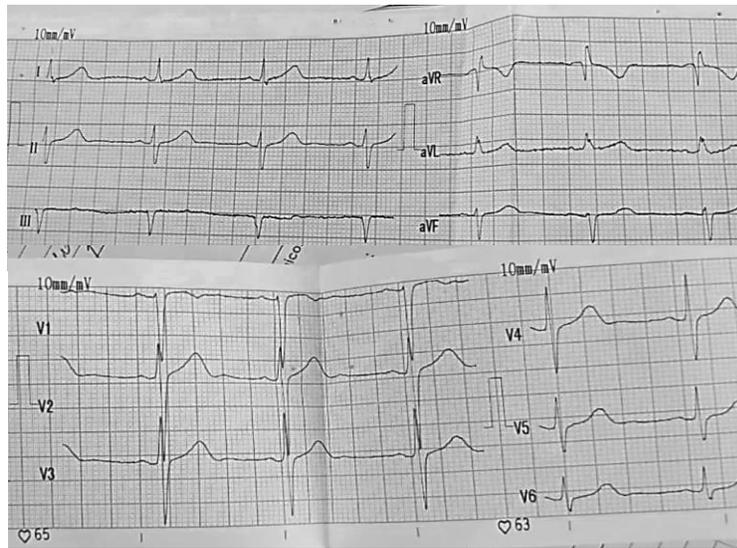


Figura 1. Resultados del ECG Pretratamiento donde se evidencia: Frecuencia ventricular: 64 lpm. Intervalo PR: 144 ms. Intervalo QT/QTc: 399/413 ms. Ritmo sinusal. Marcada desviación del eje a la izquierda Autor: Danni Vicente Sucari Quispe

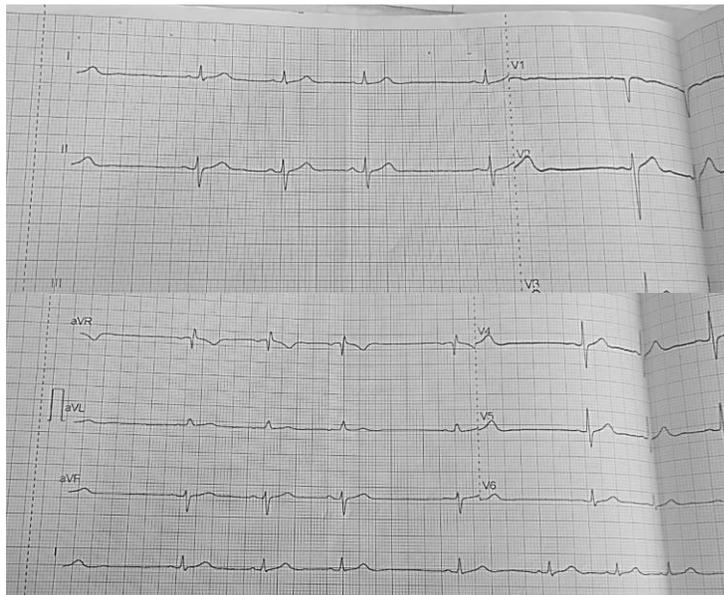


Figura 2. Resultados del ECG de control que muestra: Frecuencia ventricular: 54 lpm. Intervalo PR: 157 ms. QRS: 101 ms. Intervalo QT/QTc: 417/397 ms. Bradicardia sinusal. Desviación del eje a la izquierda. Autor: Danni Vicente Sucari Quispe

DISCUSION

La leishmaniasis cutánea es endémica en más de 70 países en todo el mundo, y el 90% de los casos ocurren en países como Brasil, Perú, Arabia Saudita y Siria Pakistán siendo Perú uno de los lugares más afectados.^{5,6}.

En el mundo la forma más común de leishmaniasis es la cutánea (LC) con 0,7 a 1,3 millones de casos nuevos cada año⁷. En el Perú, hasta la SE 04 - 2024 se ha notificado 163 casos. El 86.60% de los casos fueron leishmaniasis cutánea (141)⁸.

En el manejo de la leishmaniasis cutánea en Perú, el antimonio de meglumina es el medicamento de elección⁹. El cual tiene como mecanismo de acción de interferir con en los procesos bioenergéticos de los amastigotes de Leishmania. Estos productos se unen e inhiben a diferentes proteínas del parásito, principalmente a las enzimas involucradas en los procesos de glucólisis y oxidación de ácidos grasos, y esto se acompaña de una reducción neta en la producción de ATP y GTP ¹⁰.

Aunque la mayoría de los pacientes tolera bien el tratamiento, existen reportes de toxicidades¹¹.

Por otro lado, existe la clasificación de los tipos de intoxicación del antimonio de meglumina, la cual es:

- De aparición temprana, benigna e independiente de la dosis: cambio térmico, artralgias vómitos, tos seca, erupciones cutáneas
- Al final del tratamiento o incluso después de su interrupción, ligada a la dosis total: trastornos cardíacos, hepáticos, renales, pancreáticos o hematológicos¹².

Los efectos secundarios que se han observado y notificado durante el

tratamiento con frecuencia ($\geq 1/10$), son: trastornos del metabolismo y nutrición, gastrointestinales, músculos esqueléticos y los trastornos cardíacos con inversión de onda T y prolongación del QT¹³.

Por ende, la cardiotoxicidad asociada al glucantime es un efecto adverso conocido que puede incluir alteraciones en el ECG¹⁴.

Estos efectos adversos graves aparecen después de un promedio de 7.5 días de tratamiento. Y se manifiestan como cambios eléctricos en el 50% de los casos, los cuales son:

- Cambios cardíacos (dependientes de la dosis y generalmente reversibles)
- Arritmias
- Taquicardia y bradicardia sinusal
- Prolongación del intervalo QT
- Inversión de onda T
- Ondas T aplanadas
- Depresión ST
- Presencia de ondas Q

Además, se pueden manifestar ese con trastornos cardíacos más graves en del 2 al 10% de los casos como:

- miocarditis,
- taquicardia ventricular
- fibrilación ventricular
- bradicardia, insuficiencia cardíaca⁵.

Entonces los cambios electrocardiográficos predicen síndrome coronario agudo (SCA) porque los ambos incluyen depresión del segmento ST, Inversión de la onda T o presencia de ondas Q. La presencia de estas ondas Q anormales pueden sugerir un infarto de miocardio¹⁵.

Souza do Lago et al., en 2018 reportaron que hubo más anomalías en el ECG en los ancianos que en los jóvenes. Sin

embargo, el día 30, los cambios recién adquiridos en los ECG fueron más frecuentes y más graves en el grupo de ancianos. Además, se reportó una muerte debido a un infarto de miocardio que ocurrió en un paciente anciano 16 días después de completar la terapia con antimonio¹⁶.

Los signos eléctricos de cardiotoxicidad grave son una depresión del segmento ST o una prolongación del QTc, por ello se recomienda ECG basal y de seguimiento cada 7 a 10, incluso se debe suspenderse si el QTc > 450 ms o un aumento de 0,03 segundos o un valor absoluto superior a 0,50 segundos se consideran premonitorios de un trastorno grave del ritmo¹².

En el caso de la paciente, el ECG mostró un ritmo sinusal y algunos cambios, pero no se observó una prolongación significativa del intervalo QTc que justificara la suspensión inmediata del tratamiento. Sin embargo, los hallazgos como la frecuencia ventricular y el intervalo PR son indicadores que requieren atención continua.

Las alteraciones en el ECG como prolongación del intervalo QT, la cual está relacionada fisiopatológicamente el aumento las corrientes de calcio cardíaco¹⁷, lo que puede predisponer a arritmias potencialmente mortales. Aunque nuestra paciente no presentó una prolongación del QT crítica, es importante resaltar que los efectos adversos pueden variar entre los pacientes y que se debe realizar un seguimiento exhaustivo durante el tratamiento^{14,18}.

Daadaa et al., 2020, reportaron un caso de un paciente varón de 23 años con diagnóstico de leishmaniasis cutánea con tratamiento de antimonio de meglumina con dosis de 20 mg /kg/día, 10d días, por lo cual desarrolla manifestaciones adversas como el bloqueo sinoauricular tipo 2, ondas

aplanadas, QTc prolongado (474 ms), los cuales se presentaron al décimo día del tratamiento¹².

Ghandi et al., en 2022, reportaron un caso similar de un niño con 7 años de edad con tratamiento de antimonio de meglumina a dosis de 10-20 mg/kg/día, durante 15 días, posterior al tratamiento se presenta bloqueo de rama derecha, bloqueo de primer grado, prolongación del QT⁴.

Valverde., en 2019, reportaron un caso de una paciente de 77 años de edad, tratada con antimoniales para leishmaniasis cutánea desarrolla una toxicidad cardíaca severa manifestada por taquicardias ventriculares y prolongación del intervalo QT, además con alteraciones electrolíticas como hipocalcemia, A pesar de intervenciones terapéuticas intensas, la paciente falleció, por ende se resalta los riesgos graves asociados al uso de antimoniales como tratamiento de primera línea en esta enfermedad¹⁹.

Las complicaciones cardiovasculares tras el tratamiento con antimonio de meglumina son comunes y se manifiestan de diversas maneras: el caso actual de la paciente se manifestó con bradicardia sinusal y con una desviación del eje, mientras que en los casos comparados se observaron bloqueo sinoauricular tipo 2, inversión de onda T, bloqueo de rama derecho con prolongación del QT, siendo esta la más frecuente. La dosis y a la duración del tratamiento varían entre 20mg/kg/ día por 10 días incrementado el riesgo de toxicidad. Además, la edad juega un papel clave en la tolerancia, siendo menor en pacientes jóvenes (7 y 10 años). Esto resalta la importancia de ajustar el tratamiento a las características individuales y realizar un monitoreo cuidadoso para minimizar los riesgos.

Finalmente, es crucial destacar que los antimoniales pueden causar reacciones

severas que, si no se identifican rápidamente, pueden llevar a graves complicaciones. A diferencia de lo que comúnmente se espera, estas reacciones severas pueden aparecer poco después de iniciar el tratamiento. Por tanto, se recomienda un manejo integral de los efectos adversos cardiológicos durante el tratamiento de la leishmaniasis cutánea con antimonio de meglumina. Esto incluye realizar un ECG basal y seriados cada 7-10 días para monitorear alteraciones como la prolongación del QTc, ya que incluso se han mostrado que, incluso a dosis bajas y con tratamientos cortos, existe un riesgo de prolongación del QT, sugiriendo la necesidad de monitoreo continuo en estos pacientes, además de ajustar o suspender la dosis si el QTc excede los 450 ms o se presentan arritmias significativas, y vigilar los niveles de electrolitos (potasio, magnesio y calcio) antes y durante el tratamiento. Aunque en el caso presentado no fue necesario el uso de antiarrítmicos ni pruebas de función cardíaca, estas deben de considerarse en pacientes con arritmias graves o antecedentes cardíacos. Asimismo, es esencial educar al paciente sobre los signos de toxicidad cardíaca, como palpitations o mareos, para permitir una detección temprana y un manejo oportuno¹².

Para continuar con las estrategias terapéuticas, se deben evaluar alternativas al antimonio de meglumina en casos de toxicidad o contraindicaciones. Entre estas, se destacan la miltefosina, el cual es un tratamiento oral con alta eficacia, pero con un riesgo de hepatotoxicidad; la anfotericina B, efectiva en casos graves sin embargo tiene efectos secundarios como nefrotoxicidad; la crioterapia, útil en lesiones no complicadas, aunque puede causar hipopigmentación; y las terapias inmunológicas, como el interferón- γ , cuya eficacia es variable.

Estas opciones deben ser consideradas según el perfil del paciente, la especie de *Leishmania* y los posibles efectos adversos asociados^{20,21,14}.

CONCLUSION

La leishmaniasis cutánea, a pesar de ser una enfermedad tratable, puede presentar complicaciones severas debido a los efectos adversos del tratamiento con antimonio de meglumina. La identificación temprana de estas reacciones, especialmente las cardiovasculares, es fundamental para prevenir consecuencias graves. Se requiere un enfoque multidisciplinario para el manejo de esta enfermedad, que incluya educación al paciente sobre los signos de toxicidad y un seguimiento riguroso durante el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Samir Cubas W, Centeno-Leguía D, Arteaga-Livias K, Depaz-López E. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2019;36(6):707–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000600707>
2. Leishmaniasis [Internet]. Who.int. [citado el 14 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
3. Sundar S, Chakravarty J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2015;16(2):237–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/14656666.2015.973850>
4. Ghandi Y, Department of Pediatrics, Clinical Research Development Center of Amirkabir Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran., Mehrabi S, Safaei M, Student Research Committee, Arak

- University of Medical Sciences, Arak, Iran., Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Electrocardiography adverse effects systemic glucantime in a child with cutaneous Leishmaniasis: A case report and brief review. *J Pediatr Rev* [Internet]. 2022;10(2):155–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32598/jpr.10.2.913.3>
5. View of ECG manifestations of meglumine antimoniate in treatment of cutaneous leishmaniasis [Internet]. Com.pk. [citado el 14 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.jpapad.com.pk/index.php/jpad/article/view/1568/1414>
 6. Torres-Ramírez L, Pérez-Almedo M, Vélez-Rojas M, Flores-Mendoza M, Arias-Hancco V. Temblor y mioclonías generalizadas provocadas por antimonio de meglumina. *diagnostico* [Internet]. 2020 [citado el 14 de octubre de 2024];59(1):35–7. Disponible en: <https://revistadiagnostico.fihu.org.pe/index.php/diagnostico/article/view/207>
 7. Arrasco J, Vargas Linares E, Vargas M. Características de la población residente en áreas de transmisión de leishmaniasis en el Perú, 2010 – 2022. *An Fac Med (Lima Peru: 1990)* [Internet]. 2024 [citado el 18 de diciembre de 2024];85(1):6–13. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?>
 8. Gob.pe. [citado el 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2024/SE04/leishmaniasis.pdf>
 9. Gob.pe. [citado el 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://bvs.minsa.gob.pe/local/og_ei/795_ms-oge106.pdf
 10. Moreira VR, de Jesus LCL, Soares R-EP, Silva LDM, Pinto BAS, Melo MN, et al. Meglumine antimoniate (Glucantime) causes oxidative stress-derived DNA damage in BALB/c mice infected by Leishmania (Leishmania) infantum. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;61(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.02360-16>
 11. Edu.co. [citado el 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/bitstream/handle/10946/1173/Caracterizaci%C3%B3n%20de%20los%20efectos%20adversos%20relacionados%20con%20la%20administraci%C3%B3n%20de%20antimonio%20de%20meglumina%20en%20militares%20con%20leishmaniasis%20cut%C3%A1nea%20del%20noroccidente%20de%20Antioquia%20en%20el%202013.?sequence=5&isAllowed=y>
 12. Matoussi N, Ameer HB, Amor SB, Fitouri Z, Becher SB. Toxicité cardiaque de l'antimoniate de méglumine (Glucantime®). À propos d'une observation. *Med Mal Infect* [Internet]. 2007;37 Suppl 3:S257-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2007.08.001>
 13. Astmh.org. [citado el 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.astmh.org/getmedia/35e1061e-82f7-4fc2-b05b-e3845e5aad8f/Glucantime-Drug-Profile.pdf>

14. García Bracamonte B, Burillo Martínez S, Morales Raya C, Ortiz Romero P. Alteraciones electrocardiográficas por Glucantime® intralesional, un evento adverso potencialmente grave. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2022;113(7):742–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.04.012>
15. Nohria R, Viera AJ. Acute coronary syndrome: Diagnosis and initial management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2024 [citado el 18 de diciembre de 2024];109(1):34–42. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2024/0100/acute-coronary-syndrome.html>
16. Lago AS do, Nascimento M, Carvalho AM, Lago N, Silva J, Queiroz JR, et al. The elderly respond to antimony therapy for cutaneous leishmaniasis similarly to young patients but have severe adverse reactions. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2018;98(5):1317–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.17-0736>
17. Daadaa N, Youssef S, Haggui A, Harbaoui S, Jaber K, Doss N, et al. New onset of sinoatrial block in a young patient treated with systemic meglumine antimoniate. *Clin Case Rep* [Internet]. 2021;9(3):1797–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.3768>
18. Barroso DH, Gomes CM, Silva AM da, Sampaio RNR. Comparison of cardiotoxicity between N-methyl-glucamine and miltefosine in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2021;96(4):502–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2021.02.002>
19. Valverde Legarda A, Berrouet MC. Manifestaciones tóxicas cardiovasculares con el uso de antimoniales en una paciente con leishmaniasis cutánea. *Med UPB* [Internet]. 2019;38(1):78–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18566/medupb.v38n1.a10>
20. Monge-Maillo B, López-Vélez R. Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2021;38(2):101–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.002>
21. Novais FO, Amorim CF, Scott P. Host-directed therapies for cutaneous leishmaniasis. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.660183>