Artículos Originales

Aplicación Intralesional de Antimoniales en el Tratamiento de Leishmaniasis Cutánea

Intralesional Application of Antimonials in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

Rojas Cabrera, Ernesto; Guzman-Rivero, Miguel; Verduguez-Orellana, Aleida; Cordova Rojas, Marisol; Aranibar Aguilar, Grover; Antonio Campos, Marco; Campero Lino, Edgar

Ernesto Rojas Cabrera
ernesto.rojas.cabrera@gmail.com
Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Bolivia
Miguel Guzman-Rivero
Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Bolivia
Aleida Verduguez-Orellana
Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Bolivia
Marisol Cordova Rojas
Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Bolivia
Grover Aranibar Aguilar
Centro de salud Ichoa, Territorio Indigena, Bolivia
Marco Antonio Campos
Centro de salud Independencia, Parque Nacional Isiboro Secure, Bolivia
Edgar Campero Lino
Hospital municipal San Juan de Dios, Bolivia

Gaceta Médica Boliviana
Universidad Mayor de San Simón, Bolivia
ISSN: 1012-2966
ISSN-e: 2227-3662
Periodicidad: Semestral
vol. 45, núm. 1, 2022
gacetamedicaboliviana@gmail.com

Recepción: 14 Febrero 2022
Aprobación: 28 Abril 2022

URL: http://portal.amelica.org/ameli/journal/414/4143281015/

DOI: https://doi.org/10.47993/gmb.v45i1.370

Resumen: Objetivo: evaluar la eficacia clínica de la aplicación intralesional de 3 versus, 6 inyecciones de Glucantime®, durante una o dos semanas en pacientes con leishmaniasis cutánea.
Métodos: estudio de tipo cuasi experimental. Se incluyó a 41 pacientes con leishmaniasis cutánea del área endémica tropical de Cochabamba, Bolivia. Los pacientes, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento intralesional con Glucantime®, en tres o seis aplicaciones. Todos ellos firmaron un consentimiento escrito de aceptación voluntaria de participar del estudio, que cuenta con el aval del comité de ética de la facultad de medicina UMSS.
Resultados: la evaluación realizada a la eficacia clínica, del empleo de tres o seis aplicaciones intralesionales de Glucantime® no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambas. Así mismo, tampoco se encontró diferencias significativas en cuanto a la cicatrización completa alcanzada al primer mes post tratamiento por ambos esquemas de aplicación.
Conclusiones: la cicatrización de las úlceras observada en este estudio, se consiguió independiente del esquema de tres o seis aplicaciones intralesionales de Glucantime® y estos resultados son comparables al tratamiento sistémico. Se considera que tres aplicaciones de Glucantime® intralesional es el límite mínimo como tratamiento para leishmaniasis cutánea con una sola úlcera cuyo tamaño sea menor a tres por tres centímetros.

Palabras clave: esquema de medicación, inyecciones intralesiones, leishmaniasis cutánea.

Abstract: Objective: to evaluate the clinical efficacy of intralesional application of 3 versus 6 injections of Glucantime® for one or two weeks in patients with cutaneous leishmaniasis.
Methods: quasi-experimental study. 41 patients with cutaneous leishmaniasis were included from the tropical endemic area of Cochabamba, Bolivia. Participants were randomly assigned to receive intralesional treatment with Glucantime®, in three or six applications. All patients signed a written consent to voluntarily participate in the study, approved by the ethics committee of the UMSS medical school.
Results: evaluation of the clinical effectiveness of three or six intralesional applications of Glucantime® found no statistically

significant differences between the two. Likewise, no significance differences were found regarding complete healing achieved at one month post-treatment by both application schemes.
Conclusions: ulcer healing observed in this study was achieved independent of the scheme of either three or six intralesional applications of Glucantime® and these results are comparable to systemic treatment. Three intralesional Glucantime® applications are considered to be the minimal treatment limit for cutaneous leishmaniasis with a single ulcer smaller than three by three centimeters.

Keywords: drug administration schedule, intralesional injections, cutaneous leishmaniasis.

La Leishmaniasis Tegumentaria Americana comprende un espectro amplio de formas clínicas con manifestaciones cutáneas, mucocutaneas, mixtas y diseminadas[1,2], que responden a la interacción de diferentes factores tales como la especie de Leishmania[3,4] y perturbaciones inmunológicas en el huésped por múltiples causas[5].

Independientemente de la forma clínica en la que se presente la leishmaniasis, el tratamiento comprende el empleo sistémico de diferentes medicamentos[6-9]. La disponibilidad en Bolivia de estos medicamentos es escasa, además tienen un elevado costo y habitualmente producen efectos adversos de intensidad variable[8,10,11], y tampoco garantizan la eliminación completa de los parásitos[12,13].

En Bolivia, el tratamiento inicial de la leishmaniasis, comprende la aplicación sistémica de sales de antimonio bajo el denominativo comercial de "Glucantime®" en dosis de 20 mg/kg/peso/día, durante 20 días continuos para la forma cutánea y 30 días para forma mucosa de la enfermedad [14], con una tasa de curación variable[15,16]. Este tratamiento implica grandes volúmenes del medicamento y múltiples aplicaciones por inyección[17].

Como una alternativa al tratamiento sistémico, diferentes ensayos clínicos de aplicación intralesional de sales de antimonio, han demostrado ser efectivos en cuanto a la curación clínica de lesiones cutáneas, aunque en porcentajes variables, 56%[18]; 80%[19]; 70%[20].

La experiencia previa del CUMETROP de aplicación intralesional de antimonio en pacientes que recibieron un primer tratamiento sistémico con antimonio, pero que no completaron la curación clínica, ha permitido que alcancen la cicatrización a la finalización de la aplicación intralesional[21]. Solo dos estudios en Bolivia con participación del CUMETROP, han reflejado la necesidad de mejorar los criterios de elección de pacientes para la protocolización del tratamiento intralesional como opción de aplicación terapéutica en leishmaniasis cutánea. Además, considerando que, durante el curso de la evolución de la leishmaniasis cutánea, los parásitos se encuentran en el sitio de la lesión, el tratamiento intralesional contribuiría a resolver muchos problemas relacionados a los efectos indeseados en los pacientes por efecto del tratamiento sistémico, así como también riesgos de toxicidad y elevados costos al programa nacional de leishmaniasis. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia clínica de la aplicación intralesional de tres inyecciones durante una semana, versus, seis inyecciones durante dos semanas en pacientes con leishmaniasis cutánea.

Material y métodos

Población y tipo de estudio

Estudio prospectivo cuasi experimental, en el que participaron 41 pacientes con leishmaniasis cutánea del área endémica tropical de Cochabamba, distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento intralesional con Glucantime®, en esquemas de tres o seis aplicaciones.

Criterios de inclusión

Fueron incluidos en el presente estudio, hombres y mujeres mayores de 12 años que presentaban hasta un máximo de dos lesiones ulcerativas cutáneas que no excedieran los 900 mm. de área (equivalente a 3 x 3 cm) y que contaban con confirmación parasitológica de la infección, mediante la visualización de parásitos al examen parasitológico directo (EPD) y/o aislamiento de parásitos por cultivo.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que hubiesen recibido tratamientos específicos para Leishmania, tales como: antimoniales pentavalentes, pentamidina, miltefosina y anfotericina B durante los tres meses previos a la fecha de inicio del estudio. Igualmente se excluyó del estudio a aquellos pacientes que presentaban ulceras en el rostro, o tenían presencia de adenopatías, lesiones satélites e infección agregada.

Tratamiento intralesional

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria; 16 pacientes recibieron el esquema de tres aplicaciones de Glucantime® los días 0,3 y 5. Los restantes 25 pacientes recibieron el esquema de seis aplicaciones de Glucantime® en los días 0, 3, 5, 7, 9 y 11.

La aplicación del medicamento en ambos grupos se realizó usando jeringuillas de 3 ml con aguja 25G o 27G, de bisel corto. La aplicación de Glucantime®, se realizó infiltrando el medicamento a dos mm por encima de los bordes de la ulcera, cambiando la aguja de manera que toda la lesión quede infiltrada (Figura 1), visualmente corresponde a la presencia de una zona blanquecina alrededor de la úlcera.

Figura 1.
Aplicación intralesional de Glucantime® dos milímetros por encima del borde de la lesión.

El cálculo de la dosis diaria, se realizó tomando en cuenta el diámetro de la úlcera (medido en sentido horizontal y vertical en mm) multiplicado por el factor 0,008[20].

Una vez terminado el tratamiento, los pacientes fueron evaluados clínicamente al primer, tercer y sexto mes.

Criterios para la definición de eficacia clínica (curación y falla). Se calificó como "falla terapéutica" si la úlcera:

- Hubiese crecido más de 50% del tamaño original, al mes de terminado el tratamiento
  No hubiese disminuido más de un 50% a los 3 meses de terminado el tratamiento
  No hubiese epitelializado completamente a los 6 meses de terminado el tratamiento

Se calificó como "Recaída" cuando:

- La úlcera volvió a crecer más de un 25% después de haber disminuido de tamaño.
  Aparición de lesiones satélite nuevas en las que se demuestra la presencia de Leishmania mediante las pruebas de laboratorio

Se consideró como "curación clínica" la completa cicatrización de todas las lesiones en el periodo comprendido entre el final del tratamiento y los seis meses posteriores.

Aspectos éticos

Todos los pacientes participantes de este estudio firmaron un consentimiento escrito en señal de aceptación de su participación en el estudio, el cual cuenta con la aprobación del Comité de Ëtica de la Facultad de Medicina, UMSS.

Resultados

Se realizó el tratamiento intralesional con Glucantime® con tres o seis aplicaciones, a cuarenta y una personas con lesiones caracterizadas como leishmaniasis cutánea residentes en el parque Isiboro Secure. Las personas fueron agrupadas aleatoriamente para cada uno de los esquemas de aplicación (Tabla 1).

TABLA 1
Determinación de metabolitos secundarios por análisis fitoquímico

Variables		Tratamiento intralesional con Glucantime®	
		Tres aplicaciones n=16	Seis aplicaciones n=25
Edad (años)a		28 (13 - 51)	25 (11 - 39)
Genero	F	7 (43.8)	13 (52.0)
	M	9 (56.3)	12 (48.0)
Región anatómica comprometida	Extremidades Superiores	[b]4 (25.0)	[b]7 (28.0) [c]1 (4.0)
	Extremidades Inferiores	[b]12 (75.0)	[b]16 (64.0) [c]4 (16.0)
	Tórax (Flancos)	¬	[b]1 (4.0)
	Sin Dato	¬	[b]1 (4.0) [c]5(20.0)
Número de lesiones	Una	16 (100.0)	15 (60.0)
	Dos	¬	10 (40.0)
Exámenes de laboratorio			
[d]E P D	Positivo	13 (81.3)	22 (88.0)
	Negativo	1 (6.3)	1 (4.0)
Cultivo parasitario	Positivo	1 (6.3)	24 (96.0)
	Negativo	15 (93.7)	1 (4.0)
[e]I D R M	Positivo	1 (6.3)	1 (4.0)
	Negativo	15 (93.7)	24 (96.0)

aPromedio (Rango); bÚlcera-1; cÚlcera-2; dEPD= Examen parasitológico directo; eIDRM= Intradermo Reacción de Montenegro

Todas ellas contaban con dos o más pruebas de laboratorio que confirmaban la existencia de parásitos de Leishmania y correspondía a un primer episodio para el 95% de los casos determinado mediante la prueba de Intradermo Reacción de Montenegro (IDRM) (Tabla 1). En el grupo de pacientes que recibió seis aplicaciones se encontró dos pacientes que incrementaron el área de su lesión en el primer mes de seguimiento clínico por lo que fueron considerados como falla terapéutica según los criterios para definición de eficacia (Tabla 2).

TABLA 2
Características que presentaban las lesiones al primer mes de seguimiento post tratamiento intralesional con tres o seis aplicaciones de Glucantime® Los datos son expresados en frecuencia %

Características de la lesión	Tratamiento intralesional con Glucantime®			
	Tres aplicaciones n=16		Seis aplicaciones n=25	
	U-1	U-2	U-1	U-2
Reducción parcial	5 (31.3)	¬	2 (13.3)	3(30.0)
Cicatriz	11(68.8)	¬	13 (86.7)	5(50.0)
Falla Terapéutica	¬	¬	¬	2(20.0)

U-1: Úlcera-1; U-2: Úlcera-2.

En ambos grupos de aplicación intralesional, la cantidad de medicamento inoculada en cada sesión de tratamiento fue en promedio de 3 ml. La cantidad acumulada en el grupo de seis aplicaciones no superó los 35 ml.

En cuanto a la evaluación del área de las lesiones, realizada a la conclusión del tratamiento, en ambos grupos de aplicación intralesional de Glucantime® se encontró que el promedio de las mismas, era igual o ligeramente mayor al promedio del área inicial sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas (Wilcoxon test; p>0,05) (Figura 2).

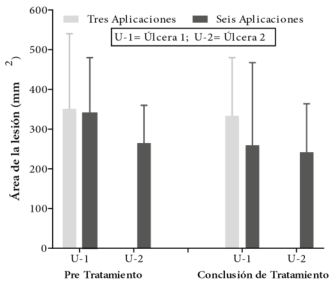

Figura 2

Evolución del área de las lesiones antes y a la conclusión del tratamiento intralesional con tres o seis aplicaciones de Glucantime®. Datos presentados como mediana (RIC). RIC= Rango intercuartil; U-1= Úlcera 1; U-2= Úlcera 2. Wilcoxon test, p>0,05

El área promedio de las lesiones determinada al primer mes de seguimiento clínico post tratamiento, evidenció una reducción significativa respecto al promedio del área que presentaban las lesiones a la conclusión del tratamiento intralesional independientemente de si recibieron tres o seis aplicaciones [Wilcoxon test: tres aplicaciones Úlcera-1, p=0,005; seis aplicaciones Úlcera-1, p=0,001; seis aplicaciones Úlcera-2, p=0,317] (Figura 3).

La evolución del área de la lesión tanto de la úlcera-1, como de la úlcera-2, independientemente del esquema de aplicación (tres o seis) intralesional de Glucantime® (Figura 3), refleja una tendencia a la reducción desde su medición realizada a la conclusión del tratamiento hasta el primer mes de seguimiento post tratamiento y a partir de este momento se observó la cicatrización completa sin diferencias estadísticas entre ambos esquemas de aplicación empleados [Mann Whitney Test: Tratamiento concluido (3 vs. 6 aplicaciones), p=833,0; Seguimiento clínico al mes post tratamiento (3 vs. 6 aplicaciones), p=158,0; Seguimiento clínico a los tres meses post tratamiento (3 vs. 6 aplicaciones), p=350,0; Seguimiento clínico a los seis meses pos tratamiento (3 vs. 6 aplicaciones), p=1,000].

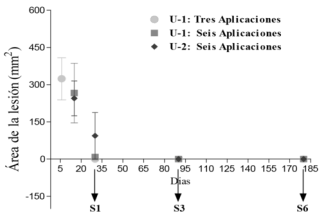

Figura 3

Evolución del área de las lesiones desde el momento de conclusión del tratamiento intralesional con tres o seis aplicaciones de Glucantime® y seguimiento clínico. Datos presentados como mediana (RIC). RIC= Rango Inter cuartil; U-1= Úlcera 1; U-2= Úlcera 2. S1= Seguimiento clínico al mes postratamiento; S3= Seguimiento clínico tres meses postratamiento; S6= Seguimiento clínico seis meses postratamiento. Wilcoxon test: 3 aplicaciones; S1/U-1, p=0,005; Seis aplicaciones S1/U-1, p=0,001; S1/U-2, p=0,317; S3 y S6: p>0,05 en todos los casos. MannWhitney test: p>0,05 en todos los casos.

Discusión

En el presente estudio, la evaluación de la eficacia clínica (según la definición empleada para este estudio) de la aplicación intraesional de Glucantime® en los esquemas tres o seis aplicaciones, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambas [Mann Withney test p>0,05]. Otros estudios, que emplearon esquemas de aplicación una vez por semana volúmenes no mayores a 2 ml con intervalos de una semana entre aplicaciones por un periodo de 8 semanas[18,22,23,24,25] o un promedio de tres aplicaciones de volúmenes mayores a 5 mL con intervalos de 15 días entre aplicaciones[26,27,28]reportaron porcentajes variables respecto a la cicatrización completa de las ulceras tratadas. En base a los resultados del presente estudio y los otros previamente reportados, se puede indicar que la eficacia clínica del tratamiento intralesional, no responde al esquema de aplicación empleado. La eficacia clínica por tanto sería más bien consecuencia de la acción leishmanicida del antimonio trivalente, al interior del citosol celular[29], el cual forma un complejo lítico al unirse a la enzima trypanotion reductasa (propia del metabolismo del parasito) y a la molécula NADPH del tejido del huésped[30]. Así mismo, este complejo contribuye también a los mecanismos de regeneración del tejido afectado mediante la estimulación de la producción de interleucina-10 y factor transformador de crecimiento-β[31].

La mayor o menor producción de estas interleucinas junto al tamaño de la ulcera tratada con inyecciones intralesiones de antimoniales, en opinión de los autores de este estudio, son los factores que determinan el tiempo en el que las úlceras alcanzan la cicatrización que en el caso del presente estudio fue a los treinta días posteriores a la última aplicación [primer mes de seguimiento post tratamiento (S-1)] en el 95% de los casos (Wilcoxon test, p<0.05), independientemente del número de aplicaciones (tres o seis) recibidas de Glucantime® intralesional. El 5% restante alcanzó la cicatrización completa a los tres meses post tratamiento (S-3), por lo que se debería considerar un seguimiento clínico hasta los tres meses post tratamiento antes de tomar una conducta diferente en caso de que no se haya completado la cicatrización de las lesiones.

Al momento de realizar la última aplicación intralesional de Glucantime®, e independientemente del esquema empleado (tres o seis aplicaciones), se observó en la mayoría de los casos un aumento en el tamaño de la lesión, que responde en opinión de los autores de este estudio a la acción lítica del antimonio[30] y la respuesta inmune local estimulada por el mismo antimonio con incremento en la producción de especies oxígeno y nitrógeno reactivas[32] e Interleucina-12 (IL-12)[33] reguladora de la producción de citocinas inflamatorias. Tal situación probablemente responde a la alta concentración de antimonio a nivel de la región infiltrada dado que el intervalo entre cada aplicación fue de un día entre aplicaciones.

De los 41 pacientes tratados con Glucantime® intralesional, solo dos pacientes que recibieron el esquema de seis aplicaciones fueron considerados como falla terapéutica (incremento del área de la lesión mayor al 50% del tamaño original, al mes de terminado el tratamiento) de acuerdo con la definición de eficacia adoptada en este estudio. La falla terapéutica reportada corresponde al 5% de los casos y resulta ser un porcentaje muy inferior a otros reportes previos que señalan 20%[22], 27%[23], 33%[26] y 44%[18] de falla terapéutica con empleo de Glucantime® intralesional. Se debe igualmente remarcar que la falla terapéutica, no es una condición exclusiva del tratamiento intralesional ya que también han sido reportados casos de falla terapéutica con el tratamiento sistémico con antimoniales con tasas variables, 4%[34], 16%[35], 19%[36], 47%[15]; que son atribuidos por los autores a diversos factores. En el presente estudio se asume que los casos de falla terapéutica encontrados, responde a mecanismos de resistencia a los antimoniales desarrollados por los parásitos, y no así al procedimiento de aplicación intralesional del medicamento; sin embargo, se requiere de investigación adicional y protocolización del procedimiento para su posible futura aplicación como un procedimiento de tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Bolivia.

Concluimos que los resultados presentados en este estudio, reflejan que se logró la cicatrización completa en 95% de los casos con el tratamiento intralesional con Glucantime® independientemente del esquema de

tratamiento empleado (tres o seis aplicaciones). La cicatrización completa de las úlceras se alcanzó en la mayoría de los casos al primer mes post tratamiento y los restantes lograron este cometido hasta los tres meses posteriores. En base a estos resultados se recomienda realizar un seguimiento clínico post tratamiento de al menos tres meses antes de dar el alta médica. Se han presentado dos casos de falla terapéutica lo cual está dentro de lo esperado para el tratamiento con Glucantime® independientemente de si se aplica de forma intralesional o sistémica. Se considera que tres aplicaciones de Glucantime® intralesional es el límite mínimo como tratamiento para leishmaniasis cutánea con una sola úlcera menor a tres por tres centímetros (área total de 900mm.), con una alta probabilidad de cicatrización.

Agradecimientos

El estudio recibió el financiamiento de la Agencia de Cooperación Sueca (ASDI), mediante el programa de proyectos concursables, organizado y dirigido por la Dirección de Investigación Científica y Tecnológica (DICyT) de la Universidad Mayor de San Simón.

Referencias bibliográficas

1. Elmahallawy EK, Sampedro Martinez A, Rodriguez-Granger J, et al. Diagnosis of leishmaniasis. J Infect Dev Ctries. 2014;8(8):961-72. Disponible en: https://doi.org/10.3855/jidc.4310.
2. Turetz ML, Machado PR, Ko AI, et al. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. J Infect Dis. 2002;186(12):1829-34. Disponible en: https://doi.org/10.1086/345772.
3. Escobar MA, Martinez F, Scott Smith D, et al. American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis (tegumentary): a diagnostic challenge. Trop Doct. 1992;22 Suppl 1:69-78;63-4. Disponible en: https://doi.org/10.1177/00494755920220S110.
4. Bari AU. Clinical spectrum of cutaneous leishmaniasis: an overview from Pakistan. Dermatol Online J. 2012;18(2):4.
5. Nylén S, Gautam S. Immunological perspectives of leishmaniasis. J Glob Infect Dis. 2010;2(2):135-46. Disponible en: https://doi.org/10.4103/0974-777X.62876.
6. Frézard F, Demicheli C, Ribeiro RR. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. Molecules. 2009;14(7):2317-36. Disponible en: https://doi.org/10.3390/molecules14072317.
7. Palumbo, E. Treatment strategies for mucocutaneous leishmaniasis. J Global Infect Dis. 2010; 2(2):147-150. Disponible en: https://doi.org/10.4103/0974-777X.62879.
8. Bermudez H, Rojas E, Garcia L, et al. Generic sodium stibogluconate is as safe and effective as branded meglumine antimoniate, for the treatment of tegumentary leishmaniasis in Isiboro Secure Park, Bolivia. Ann Trop Med Parasitol. 2006;100(7):591-600. Disponible en: https://doi.org/10.1179/136485906X118495.
9. Singh N, Mishra BB, Bajpai S, et al. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. Bioorg Med Chem. 2014, 22(1):18-45. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.048.
10. Cavalli A, Bolognesi ML. Neglected tropical diseases: multitarget-directed ligands in the search for novel lead candidates against Trypanosoma and Leishmania. J Med Chem. 2009; 52(23):7339–7359. Disponible en: https://doi.org/10.1021/jm9004835.
11. Wilkinson SR, Kelly JM. Trypanocidal drugs: mechanisms, resistance and new targets. Exp Rev Mol Med. 2009, 29(11):e31. Disponible en: https://doi.org/10.1017/S1462399409001252.
12. Yardley V, Ortuño N, Llanos-Cuentas A, et al. American Tegumentary Leishmaniasis: Is Antimonial Treatment Outcome Related to Parasite Drug Susceptibility? J Infect Dis.2006; 194(8):1168-1175. Disponible en: https://doi.org/10.1086/507710.

13. Purkait B, Kumar A, Nandi N, et al. Mechanism of amphotericin B resistance in clinical isolates of Leishmania donovani. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(2):1031-1041. Disponible en: https://doi.org/10.1128/AAC.00030-11.

14. Ministerio de Salud Bolivia. Unidad Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Manual práctico de tratamiento de la leishmaniosis. Ministerio de Salud Bolivia. 2002; Disponible en: http://www.bio-nica.info/biblioteca/Mollinedo2002.pdf.

15. Miranda Rodrigues A, Hueb M, Santos Rodrigues dos Santos T, et al. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):139-145. Disponible en: https://doi.org/10.1590/S0037-86822006000200001.

16. Soto J, Rea J, Balderrama M, et al. Efficacy of Miltefosine for Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2008; 78(2): 210–211.

17. Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. Travel Med Infect Dis. 2007;5(3):150-158. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2006.09.004.

18. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, et al. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesionalmeglumineantimoniate (Glucantime®) vs. cryotherapy and intralesionalmeglumineantimoniate (Glucantime®) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol. 2004;(4):281–283. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02002.x.

19. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, et al. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area Leishmania (V.) braziliensis transmission. Int J Dermatol. 1997;36(6): 463-468. Disponible en: https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00188.x.

20. Soto J, Rojas E, Guzman M, et al. Intralesional Antimony for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2013;56(9): 1255-1260. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/cit049.

21. Rojas Cabrera E, Verduguez-Orellana A, Córdova Rojas M, et al. Antimoniato de meglumine perilesional en leishmaniasis cutánea con falla terapéutica sistémica: serie de casos. Gac Med Bol. 2019;42(1): 74-78. Disponible en: https://doi.org/10.47993/gmb.v42i1.62.

22. Ramalho DB, Silva RED, Senna MCR, Moreira HSA, Pedras MJ, Avelar DM, Saraiva L, Rabello A, Cota G. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018;113(9): e180200. Disponible en: https://doi.org/10.1590/0074-02760180200.

23. Rodrigues BC, Ferreira MF, Barroso DH, et al. A retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2020;14:257-263. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.11.002.

24. Costin A, Bonito F, Alves J, et al. Treatment of Localized Cutaneous Leishmaniasis with Intralesional Meglumine Antimoniate and Photodynamic Therapy. Actas Dermosifiliogr. 2020;111(10):897-899. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.02.004.

25. Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, et al. Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. Am J Trop Med Hyg. 2009;80(2):172-5.

26. de Oliveira Duque MC, Quintão Silva JJ, Soares PAO, et al. Comparison between systemic and intralesional meglumine antimoniate therapy in a primary health care unit. Acta Trop. 2019;193:176-182. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.03.007.

27. Duque MC, Vasconcellos ÉC, Pimentel MI, et al. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49(6):774-776. Disponible en: https://doi.org/10.1590/0037-8682-0213-2016.

28. Farajzadeh S, Ahmadi R, Mohammadi S, et al. Evaluation of the efficacy of intralesional Glucantime plus niosomal zinc sulphate in comparison with intralesional Glucantime plus cryotherapy in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis, a randomized clinical trial. J Parasit Dis. 2018;42(4):616-620. Disponible en: https://dx.doi.org/10.1007%2Fs12639-018-1044-5.

29. Baiocco P, Colotti G, Franceschini S, Ilari A. Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. J Med Chem. 2009;52(8):2603-12. Disponible en: https://doi.org/10.1021/jm900185q.

30. Gonzalez-Fajardo L, Fernández OL, McMahon-Pratt D, Saravia NG. Ex Vivo Host and Parasite Response to Antileishmanial Drugs and Immunomodulators. PLOS Neglect Trop Dis. 2015;9(5): e0003820. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003820.

31. Abdoli A, Maspi N, Ghaffarifar F. Wound healing in cutaneous leishmaniasis: A double edged sword of IL-10 and TGF-β. Comp Immun Microbiol Infect Dis. 2017;15:15-26. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cimid.2017.02.001.

32. Mookerjee Basu J, Mookerjee A, Sen P, et al. Sodium Antimony Gluconate Induces Generation of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide via Phosphoinositide 3-Kinase and Mitogen-Activated Protein Kinase Activation in Leishmania donovani-Infected Macrophages. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(5):1788-1797. Disponible en: https://doi.org/10.1128/AAC.50.5.1788-1797.2006.

33. Murray HW, Montelibano C, Peterson R, Sypek JP. Interleukin-12 regulates the response to chemotherapy in experimental visceral Leishmaniasis. J Infect Dis. 2000, 182(5):1497-1502. doi: 10.1086/315890.

34. Jaffary F, Nilforoushzadeh M A, Abdellahi L, Tahmasebi Poor H. Antimonial treatment failure rate in patients with cutaneous leishmaniasis. Tehran Univ Med J. 2018, 76 (3) :197-203. http://tumj.tums.ac.ir/article-1-8834-en.html.

35. Castro MDM, Cossio A, Velazco C, Osorio L. Risk factors for therapeutic failure to meglumine antimoniate and miltefosine in adults and children with cutaneous leishmaniasis in Colombia: A cohort study. PLoS Negl Trop Dis. 2017, 11(4): e0005515. doi: 10.1371/journal.pntd.0005515.

36. Palacios R, Osorio L E, Grajalew LF, Ochoa M T. Treatment failure in children in a randomized clinical trialwith 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to Leishmania viannia species. Am J Trop Med Hyg. 2001, 64(3):187-191. www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/64/3/article-p187.xml.