

Eficacia de Los Azoles en el Tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea

Efficacy of Azoles in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

López-Carvajal L¹, Palacio-Barco MA² and Cardona-Arias JA³

Resumen

Introducción: el tratamiento estándar de la leishmaniasis cutánea presenta múltiples limitaciones relacionadas con efectos adversos, contraindicaciones y alto costo, por lo cual se han explorado otras opciones terapéuticas como los compuestos azólicos.

Objetivos: evaluar la eficacia terapéutica de los azoles en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

Métodos: meta-análisis en las bases de datos OVID, PubMed, Scielo, ScienceDirect, Web of Science y Wiley; a partir de la combinación de los términos "Cutaneous leishmaniasis AND treatment, topical treatment, local treatment, azole, itraconazole, ketoconazole, metronidazole, fluconazole, imidazole, posaconazole, albendazole, clotrimazole, miconazole y omeprazole. Se incluyeron estudios clínicos y se excluyeron investigaciones con datos incompletos o bajo tamaño de muestra. Para la comparación de la eficacia del ketoconazol contra antimoniales pentavalentes, y del itraconazol contra placebo, se realizó metanálisis de riesgos relativos evaluando heterogeneidad, sesgo de publicación y sensibilidad, los resultados individuales y combinados se presentaron con Forest Plot bajo efectos aleatorios.

Resultados: se incluyeron 25 estudios, 36% evaluaron ketoconazol, 32% itraconazol, 12% fluconazol, 8% metronidazol. La eficacia fue 54,8% (IC95% = 48,5%-61,1%) para ketoconazol, 70,5% (IC95% = 62,7%-78,4%) para fluconazol y 68,9% (IC95% = 63,0%-74,7%) para itraconazol; en los controles los antimoniales presentaron eficacia del 73,0% (67,3%-78,6%) y placebo 41,0% (35,5%-46,5%). En el metanálisis de ketoconazol se halló una eficacia estadísticamente similar a la de los antimoniales pentavalentes y en el itraconazol fue mayor que en el grupo placebo.

Conclusión: los compuestos azólicos más estudiados son ketoconazol, itraconazol y fluconazol; siendo el primero el de mejor eficacia clínica.

Palabras claves: Leishmaniasis cutánea; Azoles; Eficacia; Metanálisis como asunto

- 1 Bacterióloga y Laboratorista Clínica, MSc Epidemiología, PhD (C) Epidemiología, Investigadora asociada PECET, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- 2 Grupo de investigación Salud y Sostenibilidad, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia
- 3 Microbiólogo y Bioanalista, MSc Epidemiología, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia UdeA, Calle 70 No. 52-21, Medellín, Colombia, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia.

Correspondencia:

Jaiberth Antonio Cardona-Arias

✉ jaiberthcardona@gmail.com

Tel: 2198486

Fax: 2195486

Abstract

Introduction: standard treatment of cutaneous leishmaniasis has many limitations associated with adverse effects, contraindications and high cost, for this reason have been explored other therapeutic options as the azole compounds.

Objectives: to evaluate the therapeutic efficacy of azoles in the treatment of cutaneous leishmaniasis.

Methods: meta-analysis in databases OVID, PubMed, Scielo, ScienceDirect, Web of Science and Wiley; through of the combination of the terms "Cutaneous leishmaniasis AND treatment, topical treatment, home treatment, azole, itraconazole, ketoconazole, metronidazole, fluconazole, imidazole, posaconazole, albendazole, clotrimazole, miconazole and omeprazole. Trials clinical were included and excluded studies with incomplete data or small sample size. To comparison the efficacy of ketoconazole against pentavalent antimonials, and itraconazole against placebo, were done with a meta-analysis of relative risk, this evaluated heterogeneity, publication bias and sensitivity, individual and combined results were presented with Forest Plot.

Results: 25 studies were included, 36% evaluated ketoconazole, itraconazole 32%, 12%, fluconazole, 8% metronidazole. The efficacy was 54.8% (95%CI = 48.5%-61.1%) for ketoconazole, 90.5% (95%CI = 62.7%-78.4%) for fluconazole and 68.9% (95%CI = 63.08%-74.7%) for itraconazole; antimonials 73.0% (95%CI = 67.3%-78.6%) and placebo 41.0% (95%CI = 35.5%-46.5%). In the meta-analysis of ketoconazole the efficacy was statistically similar to pentavalent antimonial and itraconazole was higher than in the placebo group.

Conclusion: the most studied azoles were ketoconazole, itraconazole and fluconazole; the first presented the best clinical efficacy.

Keywords: Lesishmaniasis; Cutaneous; Azoles; Efficacy; Meta-analysis

Fecha de recepción: Mar 10, 2016; **Fecha de aceptación:** Mar 30, 2016; **Fecha de publicación:** Apr 04, 2016

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad de zonas tropicales y subtropicales, causada por un protozoo del orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae, género *Leishmania* spp. con múltiples especies y alta diversidad fenotípica. Es transmitida al hombre por la picadura de *Phlebotomus* spp. en África, Europa y Asia, y *Lutzomyia* spp. en América. Puede presentarse en animales domésticos como el perro, o silvestres como el oso perezoso, la zarigüeya y pequeños mamíferos [1].

La leishmaniasis puede presentarse en tres formas clínicas: cutánea, mucocutánea y visceral. En la leishmaniasis cutánea los parásitos se difunden localmente causando una pústula eritematosa que evoluciona a úlceras con cicatrices permanentes; en América es causada primordialmente por *Leishmania peruviana*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis* y *L. mexicana*, mientras que en África, Europa y Asia por *L. major*, *L. tropica* y *L. aethiopica* [2,3].

La leishmaniasis es una enfermedad zoonótica que afecta a diversas poblaciones debido al aumento de factores de riesgo como la deforestación, la migración, la malnutrición, la pobreza, la inmunosupresión, la alteración climática, entre otros aspectos que derivan en el aumento de casos incidentes, incluso en zonas que anteriormente no eran endémicas [2,4].

Esta enfermedad es endémica en 98 países, principalmente

en India, América central y del sur, Europa del sur, el norte de África y en el Medio Oriente. Alrededor del 90% de los casos de leishmaniasis cutánea se encuentran en Brasil, Perú, Pakistán, Siria, Algeria, Afganistán e Irán; con un número estimado de casos incidentes por año de 500.000 [5,6]. Estos datos evidencian su importancia para la salud pública, máxime al tener presente que esta enfermedad produce un impacto nocivo en las dimensiones psicológica, social, económica y ocupacional de los afectados [7].

El control de la enfermedad se focaliza en la quimioterapia y la prevención de la transmisión del parásito; el tratamiento obedece a factores como la especie del parásito, la forma clínica, la ubicación geográfica y la disponibilidad de medicamentos [2,8]. Las opciones terapéuticas incluyen crioterapia, termoterapia, paramomicina, imiquimod, antimoniales, pentamidina, imidazol, fluconazol oral, ketoconazol, anfotericina B y miltefosina; los cuales presentan diferencias en los efectos adversos, la eficacia, el acceso y el costo; lo que dificulta aún más su control [2,3,9,10].

Los medicamentos más usados son antimoniales pentavalentes, principalmente el antimonio de meglumina (Glucantime®) y el estibogluconato sódico (Pentostam®), los cuales presentan fallas terapéuticas ligadas a la baja adherencia o resistencia primaria atribuible al uso de dosis subterapéuticas por su elevado costo y a su presencia en contextos de pobreza. A esto se suma la presencia de efectos adversos como vómito, diarrea, artralgias, mialgias, cefalea, dolor abdominal, astenia, disnea, exantema, eritema, edema facial, urticaria y pancreatitis [2,3,10-14].

Frente a las limitaciones expuestas se han explorado otros medicamentos, con un uso menos frecuente como los azoles, entre estos los más estudiados son itraconazol, ketoconazol, metronidazol y fluconazol. Este grupo presenta como ventaja la posibilidad de administración oral y disminución de efectos adversos al ser menos tóxicos que los antimoniales pentavalentes, dado que en éstos últimos se han reportado efectos adversos en un 65% de pacientes y toxicidad en hígado, riñón, páncreas y corazón [2,15-19].

A pesar de lo anterior, en la literatura científica no se dispone de un estudio que haya sistematizado las publicaciones relacionadas con la eficacia de compuestos azólicos para leishmaniasis cutánea, por lo cual se desconoce el compuesto con mayor número de estudios, los pacientes evaluados con estos medicamentos, los lugares en que se han desarrollado las investigaciones, los grupos de comparación utilizados, entre otros aspectos relevantes para la orientación de estudios posteriores. Además, entre los estudios individuales se han documentado divergencias en la eficacia; así, para ketoconazol se ha registrado eficacia entre 47% [20] y 90% [21]; para itraconazol entre 58% [22] y 93% [23], y en fluconazol existen estudios con eficacia de 43% [24] y 93% [25].

Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de identificar, describir y analizar las investigaciones sobre la eficacia de los compuestos azólicos en leishmaniasis cutánea a partir de una revisión sistemática, la cual presenta ventajas sobre otros tipos de estudios como la selección no sesgada de artículos, la posibilidad de brindar datos con una mayor validez externa, analizar la divergencia entre estudios, dar una medida única de eficacia e incrementar el número de estudios y pacientes evaluados, lo que deriva en una mayor potencia estadística [26,27].

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia terapéutica de los azoles en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea mediante revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos en el periodo 1980-2014.

Material y métodos

Tipo de Estudio

Revisión sistemática con metanálisis

Protocolo de investigación en las fases de la guías PRISMA [28]

Identificación de estudios o estrategias de búsqueda: se realizó una búsqueda de la literatura científica, sin límites de idioma en seis bases de datos multidisciplinarias OVID, PubMed, Scielo, ScienceDirect, Web of Science y Wiley, a partir de la aplicación de 14 estrategias de búsqueda diferentes en las cuales se combinó el término "Cutaneous leishmaniasis &" con las siguientes: treatment, topical treatment, local treatment, azole, itraconazole, ketoconazole, metronidazole, fluconazole, imidazole, posaconazole, albendazole, clotrimazole, miconazole y omeprazole. Cabe aclarar que en las fuentes consultadas no se encontraron ensayos clínicos para leishmaniasis antes de 1980.

Tamización o aplicación de los criterios de inclusión: tener los términos de búsqueda en el título o resumen, ser clasificados en

las bases de datos como experimentales, ser un estudio clínico que evaluó la eficacia de compuesto azólicos como objetivo central, estudios originales y desarrollados en humanos.

Algunas sintaxis empleadas incluyen las siguientes: (Cutaneous leishmaniasis [Title/Abstract]) AND treatment [Title/Abstract]; TITLE-ABSTR (Cutaneous leishmaniasis) and TITLE-ABSTR (treatment); (ti:(ab:(Cutaneous leishmaniasis and treatment))); Cutaneous leishmaniasis in Abstract - Article Titles AND treatment in Abstract - Article Titles.

Elección o aplicación de criterios de exclusión: estudios con datos incompletos o con una bajo número de pacientes evaluados que correspondía a un análisis de caso o casos ($n < 5$ por grupo). La evaluación de la calidad metodológica se realizó con los criterios del Critical Appraisal Skills Programme para ensayos clínicos: pregunta de investigación clara, aleatorización, cegamiento, seguimiento de los pacientes con subsecuente análisis por intención de tratar, homogeneidad de los grupos comparados (específicamente en variables como tipo, número, ubicación y tamaño de la lesión), efecto del tratamiento, precisión del efecto (en relación con el cálculo del tamaño de muestra) y utilidad de los resultados.

Inclusión: a los estudios que cumplieron con el protocolo se les realizó síntesis cualitativa y para los estudios que compararon la eficacia de azoles frente a un mismo tipo de control (por ejemplo antimonial pentavalente o placebo) se realizó síntesis cuantitativa.

Recolección de la información: la aplicación del protocolo se realizó por dos investigadores de forma independiente para garantizar la reproducibilidad de la selección de los estudios, en esta etapa las discrepancias se resolvieron por consenso o remisión a un tercero.

Se realizó la extracción de las variables año y lugar de publicación, tipo de tratamiento y control evaluados, número de pacientes evaluados en cada grupo, tiempo de seguimiento, especie causal, resultados de eficacia y seguridad, entre otros datos reportados en algunos estudios como la eficacia por lesiones o por especie. Para la extracción se realizó análisis de reproducibilidad entre dos investigadores.

Plan de análisis estadístico: la descripción de los estudios se realizó con frecuencias absolutas, se estimó la eficacia por protocolo de los principales azoles identificados (itraconazol, ketoconazol y fluconazol) y de los controles usados (antimoniales pentavalentes y placebo) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Dado que se hallaron varios estudios que compararon la eficacia del ketoconazol contra antimoniales pentavalentes, y del itraconazol contra placebo, se realizó un metanálisis de riesgos relativos para cada uno de ellos; en estos se evaluó heterogeneidad con Dersimonian y Laird's (estadístico Q), Coeficiente RI y el gráfico de Galbraith; el sesgo de publicación con las pruebas de Begg (estadístico Z) y de Egger (estadístico t) y el Funnel Plot; se realizó análisis de sensibilidad para determinar el peso relativo de cada estudio sobre el resultado global y los resultados individuales y combinados se presentaron con Forest Plot y Metanálisis acumulado.

Los análisis se realizaron en Epidat con una significación del 0,05.

Resultados

A partir de la aplicación de las estrategias de búsqueda en todas las fuentes consultadas se hallaron 151.074 estudios, de los cuales sólo 2.675 la incluían los términos búsqueda en título y/o resumen; a partir de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 25 estudios para esta revisión (**Figura 1**).

En la **Tabla 1** se describen las características de los estudios incluidos, las intervenciones y controles identificados, así como los resultados de eficacia terapéutica. En relación con las intervenciones se destaca que el 36% (n = 9) evaluó ketoconazol, 32% (n = 8) itraconazol, 12% (n = 3) fluconazol, 8% (n = 2) metronidazol; los estudios restantes evaluaron otras terapias como omeprazol combinado con rifampicina, omeprazol con media dosis de meglumina y clotrimazol en comparación con miconazol. En relación con los controles, el 16% (n = 4) no lo presentaron, 36% (n = 9) usaron placebo, 20% (n = 5) otros azoles, 16% (n = 4) antimoniales y el 12% (n = 3) usó varios controles que incluían antimoniales y placebo (**Tabla 1a y 1b**).

La mayor proporción de estudios (52%) se realizó antes 2000, en países de Asia con 73,9% en comparación con un 17,4% de América y un 8,7% en otros lugares, destacándose India e Irán como los países que presentaron la mayor frecuencia. En relación con la especie, un 36% de estudios no la hace explícita y el 44% corresponde al género *leishmania* y 20% al *Viannia*.

En la evaluación de la calidad metodológica de los estudios el 60% (n = 15) hace explícita la aleatorización, 28% (n = 7) el cegamiento, sólo uno explícita el cálculo del tamaño de muestra y en 21 estudios que incluyeron uno o más grupos de control, sólo el 61,9% (n = 13) detalló análisis de homogeneidad entre los

grupos para variables como número (n = 9), localización (n = 7) o tipo (n = 6) de lesiones. El tiempo de seguimiento osciló entre 1 y 6 meses, el 50% de los estudios reportó un seguimiento igual o mayor a 2,5 meses.

En las características clínicas y parasitológicas de los pacientes incluidos en los estudios, la totalidad de artículos hace explícita la confirmación parasitológica del diagnóstico, 11 estudios aplican el criterio de no tener tratamiento anti-*Leishmania* previo, 13 el de no presentar enfermedad hepática, renal, cardíaca o pulmonar; 6 el de presentar lesiones con duración inferior a 3 meses (uno usó cuatro meses), 5 sin alergia al medicamento, 1 sin infección en la lesión. Además, se excluyen pacientes con diferentes condiciones como: gestación (n = 15 estudios), lactancia (n = 11), lesión cerca a mucosas (n = 5), alteración en las pruebas de laboratorio (n = 3); más de 5 lesiones (n = 1) y lesiones mayores a 3 cm de diámetro (n = 1).

En relación con el número de pacientes, los 25 estudios evaluaron un total de 1621 individuos, 239 con ketoconazol, 244 con itraconazol, 129 fluconazol, 29 con metronidazol, 89 clotrimazol, 69 miconazol 69, placebo 307 y antimoniales 237.

Al evaluar la eficacia de los azoles más usados, se halló 54,8% (IC95% = 48,5%-61,1%) para ketoconazol, 70,5% (IC95% = 62,7%-78,4%) para fluconazol y 68,9% (IC95% = 63,0%-74,7%) para itraconazol; en los controles que usaron antimoniales se halló una eficacia del 73,0% (67,3%-78,6%) y en placebo 41,0% (35,5%-46,5%); con lo cual se concluye que la eficacia del itraconazol y el fluconazol es estadísticamente similar a la de los antimoniales (**Figura 2**). Cabe aclarar que para este análisis la eficacia por protocolo y por intención de tratar fueron estadísticamente iguales, esto se debe a que muchos estudios no hicieron explícita la pérdida de pacientes, por lo que el número de pacientes inicial y final eran iguales.

Algunos estudios reportaron la eficacia por especie, siendo del 100% (4/4) en *L. mexicana*: y del 25% (1/4) para *L. braziliensis* con ketoconazol [29], 44,4% (12/27) en *L. major* con fluconazol [24] y 30% para *L. braziliensis* (7/23) y 89% (8/9) para *L. mexicana* en otro estudio que evaluó la eficacia del ketoconazol [20].

En el reporte de seguridad se hallaron múltiples deficiencias, dado que no presentan sus proporciones exactas, para fluconazol en un estudio se refirieron náuseas, dolor abdominal y leve aumento de aspartato aminotransfera; en itraconazol dos estudios reportaron dolor epigástrico, vómito, náuseas, cefalea y elevación enzimas hepáticas; en ketoconazol en cuatro estudios se reportaron dolor epigástrico, dolor abdominal, náuseas, cefalea, fiebre, náusea y malestar general, y en uno disminución de hemoglobina, aumento de triglicéridos y elevaciones de enzimas hepáticas.

Sumado a lo anterior, se realizaron dos metanálisis, el primero para comparar la eficacia del ketoconazol frente a antimoniales pentavalentes, y en el segundo se comparó la eficacia del itraconazol frente a placebo; para estos no se tuvieron en cuenta los estudios que no usaron control, los que emplearon como control una dosificación diferente del mismo azol, los que no presentan datos de la eficacia de la monoterapia o usaron un control diferente a antimoniales pentavalentes (en los estudios que evaluaron ketoconazol) o placebo (en los estudios que evaluaron itraconazol).

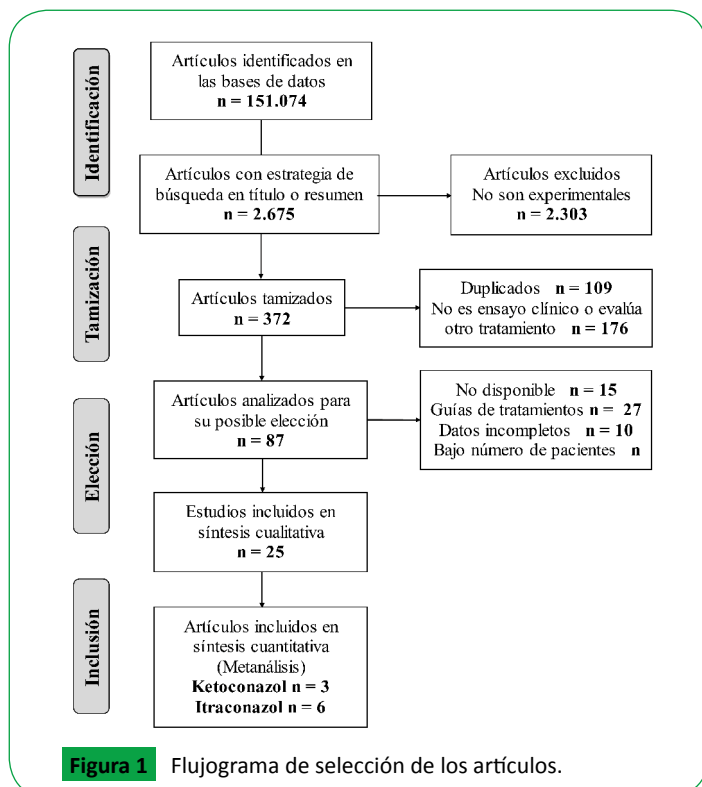


Figura 1 Flujograma de selección de los artículos.

Tabla 1a Caracterización de los estudios sobre la eficacia del ketoconazol y el itraconazol.

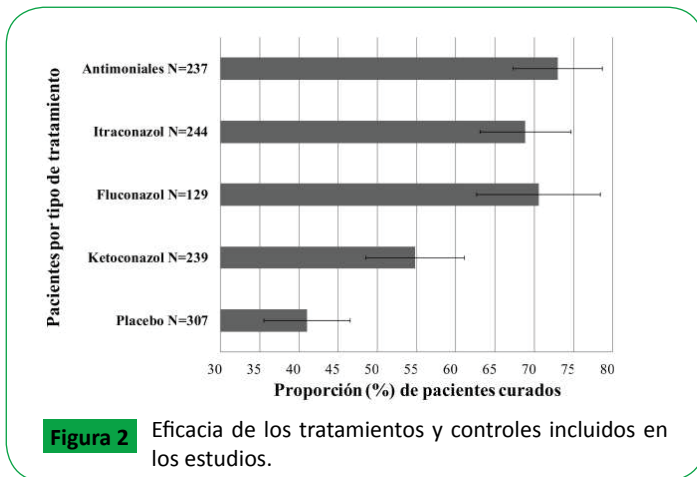
Autor	Año	País	n	Eficacia %	Control (n)	Especie
Ketoconazol						
Jolliffe D [29]	1986	Belice	8	62,5	No usó	<i>L. mexicana</i> , <i>L. braziliensis</i>
Saenz R [30]	1990	Estados Unidos	22	72,7	Pentostan (19). Placebo (11)	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i> y <i>L. mexicana</i>
Navin T [20]	1992	Guatemala	32	46,9	SSG intravenosa 20 mg/kg/día/20días (32). Placebo (25)	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. mexicana</i>
Singh S [31]	1995	India	15	0,0	No uso	<i>L. tropica</i>
Alsaleh Q [32]	1995	Kuwait	18	66,7	Ketoconazol 800 mg/día/6 sem (15)	
Ozgoztasi O [33]	1997	Turquía	32	0,0	15% de sulfato de paromomicina + 12% cloruro de bencetonio de metilo/día/15 días (40)	<i>L. major</i>
Salmanpour R [34]	2001	Irán	64	89,1	Glucantime 6-8 inyecciones quincenales (32)	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i>
Momeni A [35]	2003	Irán	38	44,7	Placebo Crema 2*día/21d (35)	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i>
El-Sayed M [21]	2010	Yemen	10	90,0	SSG intralesional 100 mg/m (10). SSG intralesional + SSG intramuscular (10)	No reporta
Itraconazol						
Dogra J [36]	1990	India	15	66,7	Placebo (5)	No reporta
al-Fouzan A [23]	1991	Kuwait	15	93,3	Placebo (9)	<i>L. tropica</i>
Van den E [37]	1994		19	78,9	No usó	No reporta
Dogra J [38]	1994	India	20	75,0	Placebo (10)	No reporta
Momeni A [39]	1996	Irán	70	59,4	Placebo (7 mg /kg /día) 3 sem (70)	<i>L. major</i>
Dogra J [40]	1996	India	10	70,0	Placebo (10)	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i>
Nassiri M [41]	2005	Irán	83	70,0	Placebo (75)	<i>L. major</i>
Al-Mutairi N [22]	2009	Kuwait	12	58,3	Itraconazol + Crioterapia (21). Itraconazol + Imiquimod (10). Crioterapia (44). Dapsoma 100-150 mg/día (16). Dapsona + Crioterapia (24). Dapsona + Imiquimod (14)	<i>L. braziliensis</i>

Tabla 1b Caracterización de los estudios y eficacia de otros azoles identificados.

Autor	Año	País	n	Eficacia %	Control (n)	Especie
Fluconazol						
Alrajhi A [42]	2002	Arabia Saudita	80	78,7	Placebo (65)	<i>L. major</i>
Morizot G [24]	2007	Francia y Suiza	35	42,9	No usó	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> dos pacientes, cuatro con <i>L. infantum</i>
Sousa A [25]	2011	Brasil	14	92,8	No usó	<i>L. braziliensis</i>
Metronidazol						
Al-Waiz M [43]	2004	Irak	27	87 (Por lesión)	Metronidazol 0.5% (31). Placebo (15)	<i>L. major</i> y <i>L. tropica</i>
Mapar M [44]	2010	Irán	12	25,0	Glucantime intralesional (150-600 mg) (16)	<i>L. major</i>
Omeprazol + Rifampicina						
Kochar D [45]	2006	India	23	69,6	Placebo/6 sem (21)	<i>L. tropica</i>
Omeprazol + Meglumina						
Nilforoushzhadeh M [46]	2008	Irán	36	88,9	Meglumina 60 mg/kg/día intramuscular + placebo oral/3sem (43). Meglumina 30 mg/kg/día intramuscular + Placebo oral/3 sem (45)	<i>L. tropica</i> y <i>L. major</i>
Clotrimazol						
Larbi E [47]	1995	Arabia Saudita	89	16,0 (Por lesión)	Miconazol (69)	<i>L. major</i>

En el metanálisis de ketoconazol sólo tres estudios cumplían los criterios descritos, en estos se concluyó que la eficacia de este compuesto es estadísticamente similar a la de los antimoniales

pentavalentes y en el análisis de sensibilidad se observó que la eliminación de cada estudio en etapas sucesivas no cambia la conclusión (**Tabla 2**). En este se halló heterogeneidad (Vp



Dersimonian y Laird's = 0,0014) y no se halló sesgo de publicación (Vp Prueba de Begg = 0,500, Vp Prueba de Egger = 0,4256).

En el metanálisis de la eficacia del itraconazol en comparación con placebo se concluye que el compuesto azólico presenta una mayor eficacia que el placebo; sin embargo, el análisis de sensibilidad evidencia que la eliminación de cada estudio en etapas sucesivas cambia la conclusión, principalmente por dos estudios que presentaron el mayor tamaño de muestra (Tabla 2). Al realizar el metanálisis excluyendo los dos estudios que cambiaban la conclusión en el análisis de sensibilidad, se concluye que el compuesto azólico presenta una mayor eficacia que el placebo con un riesgo relativo de 6,59 (IC95% = 2,6-16,8); para éste se halló heterogeneidad, no se presentó sesgo de publicación y análisis de sensibilidad evidenció la robustez de la conclusión (Figura 3).

Discusión

En esta revisión se identificaron estudios que han evaluado 8 tratamientos azólicos diferentes con diversos esquemas terapéuticos, lo que evidencia múltiples esfuerzos investigativos por implementar nuevos esquemas que permitan superar los retos del manejo de esta enfermedad como lo son: i) los diversos efectos adversos de algunas de las terapias comúnmente usadas, ii) la administración diaria, prolongada y parenteral que se relaciona con fallas terapéuticas y problemas de adherencia, iii) fracasos del tratamiento por la resistencia a algunos fármacos de primera línea y iv) el hecho que muchos de estos fármacos no pueden ser usados en mujeres en embarazo y en pacientes con problemas hepáticos, renales, cardíacos o pancreáticos [19,48].

Los tratamientos azólicos más estudiados fueron ketoconazol e itraconazol; el primero está dentro de los imidazoles y el segundo en los triazoles, ambos presentan el mismo mecanismo de acción inhibiendo la síntesis de ergosterol e impidiendo el paso de desmetilación del lanosterol a ergosterol en el carbono 14; la enzima blanco es la lanosterol-14-alfa-desmetilasa, la cual es una de las especies del citocromo p450, que se encuentra localizada en el retículo endoplasmático; el resultado es la acumulación de esteroides 14 α -metil dentro de la célula por la pérdida de esteroides normales lo que deriva en el efecto antimicrobiano, principalmente hongos y en este caso *Leishmania* que también posee un alto contenido de ergosterol [49,50].

Teniendo presente los resultados de esta revisión, en los 239 pacientes tratados con ketoconazol se halló una eficacia del 54,8%; al analizar sólo los tres ensayos clínicos que compararon este fármaco frente a los antimoniales pentavalentes se encontró una eficacia estadísticamente similar entre ambos tratamientos, lo que indica que el ketoconazol, aplicado al mismo tipo de pacientes que los antimoniales, presenta una eficacia satisfactoria. Esto puede respaldar el hecho que este medicamento haya sido incluido en el manual de diagnóstico y control de la leishmaniasis en Centroamérica en donde recomiendan el ketoconazol en dosis de 600 mg vía oral todos los días por un periodo de 28 días para lesiones causadas para *L. mexicana* [51].

A pesar de lo anterior, se debe tener precaución con su prescripción dado que si bien los análisis estadísticos indican una eficacia terapéutica similar, la evidencia sobre el efecto por especie sigue siendo de baja calidad; en este sentido, sólo hay eficacia comprobada para *L. mexicana* y *L. panamensis* [52], por lo que investigaciones posteriores deberían indicar la eficacia para otras especies.

Una de las principales limitaciones del ketoconazol es la imposibilidad de curación frente a *L. braziliensis* debido a presencia de resistencia natural frente a este fármaco, a lo que puede sumarse la resistencia adquirida cuando se administran dosis subterapéuticas que hacen que los parásitos se adaptan a condiciones de estrés [53]; además hay autores que describen que el ketoconazol es ineficaz en pacientes con lesiones por *L. tropica* y *L. aethiopicum* [33,54].

En general, el ketoconazol presenta pocos efectos adversos y se recomienda como tratamiento sistémico para lesiones únicas, de 3 cm de diámetro, en cualquier zona menos la cabeza y regiones periarticulares [55]; en otros reportes indican su uso en lesiones complicadas o que tengan potencial de afectación mucosa [56], está indicado también en pacientes que presenten reacciones alérgicas a los antimoniales pentavalentes, en recidivas y en formas mucosas extensas [57].

El itraconazol ha sido reportado como un prometedor agente anti-*Leishmania*, dado que según algunos investigadores, presenta mayor seguridad que el ketoconazol, es altamente lipofílico lo que facilita su administración cutánea, logra elevadas concentraciones en piel y sus niveles no se reducen hasta pasadas 2 semanas después de la interrupción de la terapia [40,58]. En algunos estudios farmacocinéticos se ha probado la afinidad del itraconazol por diversos tejidos, en los cuales adquiere niveles superiores a los del ketoconazol [59] y a diferencia de este último, algunos reportes indican su eficacia contra *L. tropica* [60].

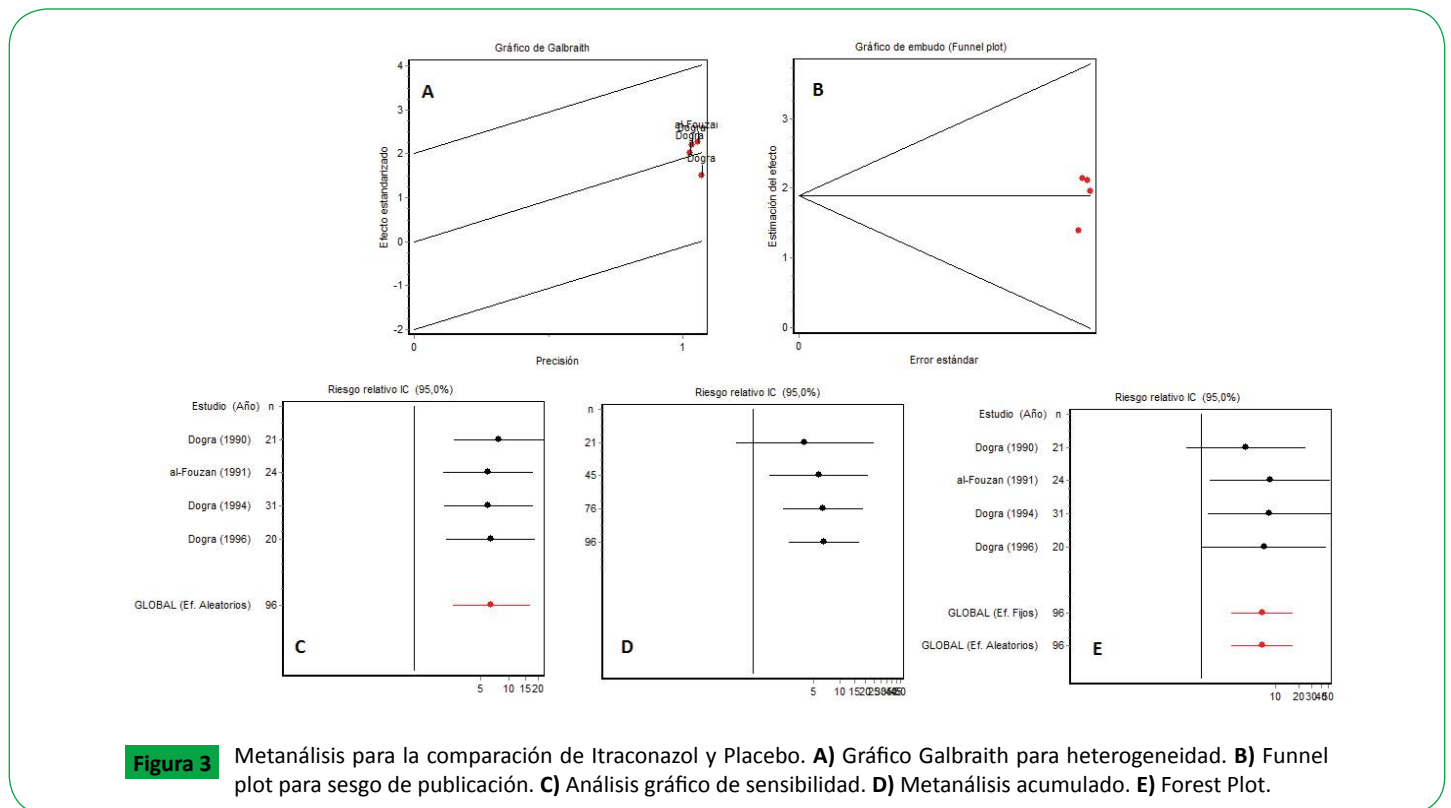
En la actual revisión la eficacia global obtenida en 244 pacientes tratados con itraconazol fue de 68,9%; no obstante, debe tenerse presente que los ensayos clínicos controlados con dos o más brazos sólo lo comparan contra placebo, lo que impide su análisis frente a los antimoniales. En este orden de ideas, vale precisar que el uso de placebo como control aún sigue siendo controversial dado que en algunos contextos no se permite su uso por restricciones éticas dado que se dispone de un tratamiento con eficacia demostrada y se debe prevenir el riesgo de progresión a la forma mucocutánea [61,62].

Tabla 2 Metanálisis para la comparación de la eficacia de ketoconazol Vs antimoniales e itraconazol Vs placebo.

Ketoconazol Vs Antimoniales		Metanálisis				Análisis de sensibilidad		
Estudio	n	Tratamiento Cura No cura	Control Cura No cura	RR (IC 95%)	% Peso	Omitido n	RR (IC 95%)	Cambio (%)
Saenz (1990) [30]	41	16 6	13 6	1,06 (0,72;1,58)	15,7	160	0,83 (0,36;1,88)	-8,44
Navin (1992) [20]	64	15 17	28 4	0,54 (0,36;0,79)	15,9	137	1,19 (0,97;1,46)	31,9
Salmanpour (2001) [34]	96	57 7	23 9	1,24 (0,98;1,56)	20,0	105	0,75 (0,38;1,47)	-16,6
Global	201	88 30	64 19	0,90 (0,55;1,49)				
Itraconazol Vs Placebo								
Dogra (1990) [36]	21	10 5	0 5	4,00 (0,64;24,8)	2,0	340	1,69 (0,98;2,85)	-6,9
al-Fouzan (1991) [23]	24	14 1	1 8	8,4 (1,32;53,6)	2,0	337	1,52 (0,94;2,44)	-15,9
Dogra (1994) [38]	31	15 5	0 10	8,25 (1,25;54,4)	,20	330	1,54 (0,95;2,48)	-15,1
Momeni (1996) [39]	139	41 28	31 39	1,34 (0,97;1,86)	17,6	222	3,80 (1,10;13,1)	110,1
Dogra (1996) [40]	20	7 3	1 9	7,00 (1,04;46,9)	1,9	341	1,58 (0,96;2,58)	-12,8
Nassiri (2005) [41]	126	67 3	53 3	1,01 (0,94;1,09)	22,9	235	3,82 (1,36;10,7)	111,2
Global	361	154 45	88 74	1,81 (1,08;3,04)				

A las celdas en cero se les adicionó una unidad.

RR (IC95%): Riesgo Relativo con su Intervalo de Confianza del 95%.



Otro compuesto azólico con resultados favorables en la eficacia fue el fluconazol con un 70,5% en 129 pacientes incluidos en este estudio; sin embargo debe precisarse que en este medicamento se dispone de muy pocos estudios, con bajos tamaños de muestra y sin uso de un grupo control, con excepción del estudio de Alrajhi [42] que usó 65 pacientes con placebo, lo que deriva en una evidencia de muy baja calidad.

Otros compuestos como metronidazol, omeprazol, clotrimazol y miconazol, también se identificaron en pocos estudios y en un bajo número de pacientes; lo que permitiría concluir que para el

contexto Americano, estos compuesto no disponen de evidencia que respalde su uso o que justifiquen el diseño de ensayos clínicos posteriores.

En relación con la duración de la respuesta terapéutica, particularmente del ketoconazol, se registraron seguimientos hasta de 12 meses sin recaídas [27,30] lo que implicaría una ventaja adicional a su eficacia y seguridad. También debe tenerse presente que algunos estudios demuestran que la eficacia de terapias locales aumenta cuando se combina con compuestos

azólicos, como es el caso de la crioterapia combinada con el itraconazol; en este sentido, el estudio de Al- Mutairi y colaboradores reportó una eficacia de 68% para el uso de crioterapia como monoterapia la cual aumentó al 81% cuando se combinó con itraconazol [22].

Entre las limitaciones de esta revisión, que a su vez se constituyen en recomendaciones o líneas de acción para estudios posteriores, se incluyen: i) mala o regular calidad metodológica en las investigaciones, ii) no se presentan una descripción demográfica, epidemiológica o parasitológica de los pacientes, iii) no se aluden variables relacionadas con el eficacia terapéutica como especie, zona de procedencia, vectores incriminados o tamaño, número y ubicación de las lesiones. Además, algunas guías de tratamiento para la leishmaniasis indican una calidad de la evidencia de los compuestos azólicos baja y con grado de recomendación débil, debido al reducido número de ensayos clínicos de alta calidad en este tema. Además, existen fuentes potenciales de sesgos en el actual estudio debido a la amplia ventana de tiempo que deriva en una gran variedad de metodologías en los estudios clínicos, el hecho de no incluir motores de búsqueda como google académico ni literatura gris disminuye la sensibilidad de la búsqueda.

No obstante estas limitaciones, esta revisión constituye un insumo valioso para identificar los compuestos azólicos que ameritan un mayor desarrollo de investigación experimental, así como aquellos fármacos que no ameritan nuevos estudios clínicos; máxime al tener presentes las recomendaciones de la OMS relacionadas con la búsqueda de nuevos tratamientos para la enfermedad.

Conclusión

Los principales compuestos azólicos investigados y que presentan una eficacia moderada para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea son ketoconazol, itraconazol y fluconazol. La baja calidad de los estudios analizados no permite un grado de recomendación

alto para su uso, por lo que se deben direccionar esfuerzos investigativos posteriores que mejoren la calidad de los diseños experimentales.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses para la publicación del manuscrito.

Contribución de autoría

Liliana López-Carvajal: Concepción del problema y los objetivos, diseño y validación del protocolo de búsqueda y selección de artículos, análisis de reproducibilidad en la extracción de datos, análisis y presentación de resultados, definición del contenido del manuscrito y revisión final del texto.

María Alejandra Palacio Barco: Validación del protocolo de búsqueda y selección de artículos, análisis de reproducibilidad en la extracción de datos, análisis y presentación de resultados, definición del contenido del manuscrito y revisión final del texto.

Jaiberth Antonio Cardona-Arias: Concepción del problema y los objetivos, diseño y validación del protocolo de búsqueda y selección de artículos, análisis de reproducibilidad en la extracción de datos, análisis y presentación de resultados, definición del contenido del manuscrito y revisión final del texto.

Financiación

Recursos en especie de la Universidad de Antioquia y la Universidad Cooperativa de Colombia.

El estudio no ha sido presentado previamente en foros académicos, revistas u otro medio de divulgación.

Agradecimientos

A la Universidad de Antioquia, la Universidad Cooperativa de Colombia y el PECET (Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales).

Bibliografía

- 1 Piscopo TV, Azzopardi CM (2007) Leishmaniasis. *Postgrad Med J* 83: 649-657.
- 2 Organización Mundial de la salud (2015) Leishmaniasis. Nota descriptiva N°375.
- 3 Goto H, Lauletta LJA (2012) Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am* 26: 293-307.
- 4 Dantas-Torres F (2007) The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Vet Parasitol* 149: 139-146.
- 5 Desjeux P (2004) Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 27: 305-318.
- 6 Freitas-Junior LH, Chatelain E, Kim HA, Siqueira-Neto JL (2012) Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it? *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2: 11-19.
- 7 Sáenz E, Chávez M (2004) Leishmaniasis at the Hospital Militar Central: clinical and epidemiological study. *Dermatol Peru* 14: 110-120.
- 8 Díaz E, Köhidai L, Ríos A, Vanegas O, Silva A, et al. (2013) *Leishmania braziliensis*: Cytotoxic, cytostatic and chemotactic effects of polylysine-methotrexate-conjugates. *Exp Parasitol* 135: 134-141.
- 9 Palumbo E (2008) Oral miltefosine treatment in children with visceral leishmaniasis: a brief review. *Braz J Infect Dis* 12: 2-4.
- 10 Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, et al. (2011) Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop* 118: 87-96.
- 11 Pérez JL, Carranza C, Mateos F (2009) Antiparasitic drugs. Review of the useful drugs in the treatment of classic and emergent parasitic diseases. *Rev Esp Quimioter* 22: 93-105.
- 12 Verma A, Srivastava S, Sane SA, Marrapu VK, Srinivas N, et al. (2011) Antileishmanial activity of benzocycloalkyl azole oximino ethers: the conformationally constraint analogues of oxiconazole. *Acta Trop* 117: 157-160.
- 13 Soto J, Soto P (2006) Current situation and future of antileishmanial therapy in Colombia. *Biomedica* 26: 194-206.
- 14 Bacon KM, Hotez PJ, Kruchten SD, Kamhawi S, Bottazzi ME, et al. (2013) The potential economic value of a cutaneous leishmaniasis vaccine in seven endemic countries in the Americas. *Vaccine* 31: 480-486.
- 15 García-Hernández R, Manzano JI, Castanys S, Gamarro F (2012) *Leishmania donovani* develops resistance to drug combinations. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1974.
- 16 Altigracia M, Kravzov J, Moreno C, López F, Martínez J (2012) Las enfermedades "olvidadas" de América Latina y el Caribe: un problema de salud pública global. *Rev Mex Cienc Farm* 43:33-41.
- 17 Ramos J, Segovia M (1997) Estado actual del tratamiento farmacológico de la leishmaniasis. *Rev Esp Quimioter*. 10: 26-35
- 18 Mitropoulos P, Konidas P, Durkin-Konidas M (2010) New World cutaneous leishmaniasis: updated review of current and future diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 63: 309-322.
- 19 Instituto Nacional de Salud (INS), Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2010) Guía para la atención clínica integral del Paciente con leishmaniasis. Ministerio de la Protección Social (MPS) República de Colombia.
- 20 Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajón JF (1992) Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 165: 528-534.
- 21 El-Sayed M, Anwar AE (2010) Intralesional sodium stibogluconate alone or its combination with either intramuscular sodium stibogluconate or oral ketoconazole in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 335-340.
- 22 Al-Mutairi N, Alshiltawy M, El Khalawany M, Joshi A, Eassa B, et al. (2009) Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with dapson, itraconazole, cryotherapy, and imiquimod, alone and in combination. *Int J Dermatol* 48:862-869.
- 23 al-Fouzan AS, al Saleh QA, Najem NM, Rostom AI (1991) Cutaneous leishmaniasis in Kuwait. Clinical experience with itraconazole. *Int J Dermatol* 30: 519-521.
- 24 Morizot G, Delgiudice P, Caumes E, Laffitte E, Marty P, et al. (2007) Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg* 76: 48-52.
- 25 Sousa AQ, Frutuoso MS, Moraes EA, Pearson RD, Pompeu MM (2011) High-dose oral fluconazole therapy effective for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Vianna) braziliensis*. *Clin Infect Dis* 53: 693-695.
- 26 Marín F, Sánchez J, López J (2009) El metaanálisis en el ámbito de las Ciencias de la Salud: una metodología imprescindible para la eficiente acumulación del conocimiento. *Fisioterapia* 31:107-114.
- 27 Pértega S, Pita S (2006) Revisiones sistemáticas y Metaanálisis. *CAD ATEN PRIMARIA* 12: 109-112.
- 28 Urrútia G, Bonfill X (2010) PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)* 135: 507-511.
- 29 Jolliffe DS (1986) Cutaneous leishmaniasis from Belize--treatment with ketoconazole. *Clin Exp Dermatol* 11: 62-68.
- 30 Saenz R, Paz H, Berman J (1990) Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. *Am J Med* 89: 147-155.
- 31 Singh S, Singh R, Sundar S (1995) Failure of ketoconazole treatment in cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 34: 120-121.
- 32 Alsaleh QA, Dvorak R, Nanda A (1995) Ketoconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Kuwait. *Int J Dermatol* 34: 495-497.
- 33 Ozgoztasi O, Baydar I (1997) A randomized clinical trial of topical paromomycin versus oral ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Int J Dermatol* 36: 61-63.
- 34 Salmanpour R, Handjani F, Nouhpisheh M (2001) Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intra-lesional meglumine antimoniate (Glucantime) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatol Treat* 12: 159-162.
- 35 Momeni AZ, Aminjavaheri M, Omidghaemi MR (2003) Treatment of cutaneous leishmaniasis with ketoconazole cream. *J Dermatolog Treat* 14: 26-29.
- 36 Dogra J, Aneja N, Lal BB, Mishra SN (1990) Cutaneous leishmaniasis in India. Clinical experience with itraconazole (R51 211 Janssen). *Int J Dermatol* 29: 661-662.
- 37 Van DEE, Van GA, Stevens A, Vandeghinste N, Le Ray D, et al. (1994)

- Treatment of cutaneous leishmaniasis with oral itraconazole. *Int J Dermatol* 33: 285-286.
- 38 Dogra J, Aneja N (1994) Leishmaniasis and itraconazole: a controlled clinical trial on cutaneous subtypes. *Int J Antimicrob Agents* 4: 309-311.
- 39 Momeni AZ, Jalayer T, Emamjomeh M, Bashardost N, Ghassemi RL, et al. (1996) Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole. Randomized double-blind study. *Arch Dermatol* 132: 784-786.
- 40 Dogra J, Saxena VN (1996) Itraconazole and leishmaniasis: a randomised double-blind trial in cutaneous disease. *Int J Parasitol* 26: 1413-1415.
- 41 Nassiri-Kashani M, Firooz A, Khamesipour A, Mojtahed F, Nilforoushzadeh M, et al. (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19: 80-83.
- 42 Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, et al. (2002) Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 346: 891-895.
- 43 Al-Waiz M, Sharquie KE, Al-Assir M (2004) Treatment of cutaneous leishmaniasis by intralesional metronidazole. *Saudi Med J* 25: 1512-1513.
- 44 Mapar M, Omidian M (2010) Intralesional injections of metronidazole versus meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Jundishapur J Microbiol* 3: 79-83.
- 45 Kochar DK, Saini G, Kochar SK, Sirohi P, Bumb RA, et al. (2006) A double blind, randomised placebo controlled trial of rifampicin with omeprazole in the treatment of human cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis* 43: 161-167.
- 46 Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Ansari N, Siadat AH, Nilforoushan Z, et al. (2008) A comparative study between the efficacy of systemic meglumine antimoniate therapy with standard or low dose plus oral omeprazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis* 45: 287-291.
- 47 Larbi E, Al-Khawajah A, Al-Gindan Y, Jain S, Abahusain A, et al. (1995) A randomized, double-blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 52: 166-168.
- 48 Sáenz A, Chávez M (2004) Leishmaniasis en el Hospital Militar Central: Estudio Clínico Epidemiológico. *Dermatología Peruana* 14: 110-120.
- 49 Grogil M, Thomason TN, Franke ED (1992) Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg* 47: 117-126.
- 50 Tapia C (2005) Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos. *Medwave* 5: e3548.
- 51 Ghannoum MA, Rice LB (1999) Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev* 12: 501-517.
- 52 Vélez I, Robledo S (2010) Manual de procedimientos para el diagnóstico y control de la leishmaniasis en Centroamérica. Medellín. Medellín: Universidad de Antioquia, PECET.
- 53 Cabrejos J, Lisigurski M, Briones J, Castañeda W, Paima K, et al. (2003) Tratamiento de leishmaniasis cutánea andina con ketoconazol en dos zonas de alta incidencia del Departamento de Amazonas: reporte de casos. *Rev Med Hered* 13: 144-147.
- 54 Padrón M, Díaz E, Romero A, Machuca C, Ponte A (2007) Valor pronóstico de los cambios fisiológicos asociados a la quimio-resistencia en *Leishmania*. *Vitae*.
- 55 Weinrauch L, Livshin R, El-On J (1987) Ketoconazole in cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 117: 666-668.
- 56 Organización Panamericana de la Salud OPS (2013) Leishmaniasis en las Américas recomendaciones para el tratamiento. Washington DC.
- 57 Rosal T, Baquero F, García M (2010) Leishmaniasis cutánea. *Rev Pediatr Aten Primaria* 12: 263-271.
- 58 Ministerio de Salud, República de Colombia (2010) Guía de Atención de la Leishmaniasis. Bogotá.
- 59 Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, Woestenborghs R, Van Rooy P, et al. (1988) Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol* 18: 263-268.
- 60 Rodríguez H, Albornoz M, Borelli D, Gohiman M, Marcano C, et al. (1986) Itraconazol: ensayo terapéutico en micosis profundas y leishmaniasis. *Dermatol Venezolana* 24: 121-123.
- 61 Millum J, Grady C (2013) The ethics of placebo-controlled trials: methodological justifications. *Contemp Clin Trials* 36: 510-514.
- 62 Villaseñor I, Cabrera C (2003) La bioética y el uso de placebo en ensayos clínicos controlados. *Rev Med IMSS* 41: 65-73.