



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS EN
PACIENTES MAYORES DE 40 AÑOS CON
LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA EN TRATAMIENTO
CON ANTIMONIALES PENTAVALENTES

“Electrocardiographic changes in patients over 40 years old
with tegumentary leishmaniasis treated with pentavalent
antimonials”

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES

Pedro Angel Toribio Orbegozo

Rubi Maribel Vera Casas

Luis Alberto Nizama Zevallos

ASESORES

Elmer Alejandro Llanos Cuentas

Aida del Carmen Rotta Rotta

LIMA - PERÚ

2021

JURADO

Presidente: DRA. ELENA CRISTINA ZELAYA ARTEAGA
Vocal: DR. CARLOS RAFAEL SEAS RAMOS
Secretario: DR. HENRY ALEXANDER ANCHANTE HERNANDEZ

Fecha de Sustentación: 22 de abril de 2021

Calificación: Aprobado

ASESOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. ELMER ALEJANDRO LLANOS CUENTAS, MD., MSc., PhD.

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana

Cayetano Heredia

Programa de Leishmaniasis, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú

ORCID: 0000-0002-7567-5534

ASESORA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DRA. AIDA DEL CARMEN ROTTA ROTTA

Departamento Académico de Clínicas Médicas, Universidad Peruana

Cayetano Heredia

Servicio de Cardiología, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú

ORCID: 0000-0002-6129-2890

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestras familias; y en especial a nuestros padres, por su cariño y apoyo incondicional, pues solo ellos saben lo difícil que ha sido este camino y que sin ellos esto no sería posible.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestro estimado asesor, el Dr. Elmer Alejandro Llanos Cuentas, por su apoyo, comprensión, paciencia y tiempo dedicado, además de compartir con nosotros sus vastos conocimientos y experiencias a lo largo de su trayectoria académica, por corregirnos y proponernos nuevos retos. A nuestra asesora, la Dra. Aida del Carmen Rotta Rotta por su tiempo, dedicación y por compartir sus conocimientos en Cardiología. Al Dr. César Loza, por sus valiosos comentarios en la metodología y estadística. Al equipo médico del Programa de Leishmaniasis del Hospital Cayetano Heredia/ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y a la Tec. Ana Quispe por su buena disposición siempre.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo de investigación fue autofinanciado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	6
III. MATERIAL Y MÉTODOS	7
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN	18
VI. CONCLUSIONES	23
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	30
ANEXOS	XX

RESUMEN

Antecedentes: Los antimoniales pentavalentes aún son el tratamiento de primera línea para leishmaniasis tegumentaria, a pesar de ser cardiotóxicos. Existen pocos estudios sobre alteraciones electrocardiográficas en pacientes mayores de 40 años, considerándolos grupo de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad. **Objetivo:** Describir las alteraciones electrocardiográficas en pacientes mayores de 40 años con leishmaniasis tegumentaria tratados con antimoniales pentavalentes. **Material y métodos:** Serie de casos. 1,057 pacientes con leishmaniasis tegumentaria fueron tratados entre los años 2015-2019 en el Programa de Leishmaniasis, seleccionando 150 pacientes mayores de 40 años que contaban con electrocardiograma previo y al término del tratamiento. **Resultados:** El ratio hombre/mujer fue de 2,2, 37/150 pacientes tenían 65 años a más, 24/150 tuvieron leishmaniasis mucosa. 30/150 tuvieron comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipotiroidismo o tabaquismo), 117/150 usaron dosis de 20mgSb⁵⁺/kg/día. La frecuencia ECGs con evidencia de intervalo QT prolongado aumentó (7/150 vs 13/150). El intervalo QTc se incrementó en 12,06ms (IC95% 6,35 a 17,77ms) al final del tratamiento. La frecuencia de alteraciones de la onda T aumentó (51/150 vs 74/150). La amplitud de la onda T disminuyó en 0,35mV (IC95% 0,25 a 0,45mV). No hubo alteraciones en cuanto al intervalo PR ni complejo QRS. No se reportaron arritmias ventriculares, ni muertes. **Conclusiones:** Se concluye que los antimoniales pentavalentes producen cardiotoxicidad, evidenciado por un incremento del intervalo QTc y una disminución en la amplitud de la onda T en pacientes mayores de 40 años.

Palabras clave: Leishmaniasis tegumentaria, toxicidad cardíaca, antimoniales pentavalentes (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Background: Pentavalent antimonials still are the first-line treatment for tegumentary leishmaniasis, despite being cardiotoxic. There are few studies on electrocardiographic alterations in patients over 40 years old, being a risk group for the development of cardiotoxicity. **Objective:** To describe electrocardiographic alterations in patients over 40 years old with tegumentary leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. **Material and methods:** Case series. 1.057 patients with tegumentary leishmaniasis were treated from 2015 to 2019 in the Leishmaniasis Programme, selecting 150 patients over 40 years old with an electrocardiogram at the beginning and the end of treatment. **Results:** The ratio male/female was 2.2, 37/150 patients were over 65 years old, 24/150 had mucocutaneous disease, 30/150 had comorbidities associated with QT interval prolongation (arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, hypothyroidism or smoking history), 117/150 used dose of 20mgSb⁵⁺/kg/day. There was an increase in the frequency of prolonged QTc intervals (7/150 vs 13/150). QTc interval increased by 12.06ms (95% CI 6.35 to 17.77ms). The frequency of T wave alterations increased (51/150 vs 74/150). T wave amplitude decreased by 0.35mV (95% CI 0.25 to 0.45mV). There were no alterations in terms of the PR interval or QRS complex. Ventricular arrhythmias or deaths were not reported. **Conclusions:** Pentavalent antimonials cause cardiotoxicity, evidenced by an increase of QT interval and decrease in the T wave amplitude in patients over 40 years old.

Keywords: Tegumentary leishmaniasis, cardiac toxicity, pentavalent antimonials

(source: MESH)

I. INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria y zoonótica causada por diferentes especies del género *Leishmania*. (1) Globalmente ocurren cerca de 1,3 millones de casos nuevos por año, siendo considerada un importante problema de salud pública, especialmente en los países en vías de desarrollo. (1,2) La enfermedad se presenta clínicamente como leishmaniasis visceral o leishmaniasis tegumentaria (LT), esta última está conformada por la forma cutánea y mucocutánea. (1,3) Más del 70% del territorio peruano tiene riesgo de transmisión para LT, reportándose 129 mil casos nuevos en los últimos 17 años, con una tasa anual de 6 a 7 mil casos. Los afectados frecuentemente son campesinos que presentan pocas comorbilidades y no usan medicación concomitante (4) El Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt “IMTA vH” desde su creación hace 50 años es el principal centro de investigación para enfermedades infecciosas y tropicales en el Perú, incluyendo la leishmaniasis. El Programa de Leishmaniasis (PL) incluye a la Unidad de Metaxénicas y Malaria del Hospital Cayetano Heredia y a la Unidad de Leishmaniasis y Malaria del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Este programa funciona desde 1985 y se han tratado más de 8,200 pacientes con LT a la fecha. En el PL además de contar con los métodos diagnósticos más actualizados del país, cuenta con una gama de alternativas de tratamiento, para pacientes complejos y con problemas en el manejo de leishmaniasis.

El tartrato de antimonio y potasio, conocido comúnmente como tártaro emético, se conocía desde la edad media. (5,6) Es en 1906 cuando se empezó a utilizar de manera terapéutica en enfermedades parasitarias en forma de antimoniales trivalentes Sb^{3+} . (5,6,7) En 1913, se probó su uso en el tratamiento de la leishmaniasis; sin embargo, el 100% de los pacientes presentaban alteración de la onda T (aplanamiento o inversión), prolongación de QT y/o muerte súbita al usar Sb^{3+} de forma endovenosa. (5-8) En 1943 se propuso que los antimoniales pentavalentes Sb^{5+} actuarían como profármaco de la forma activa Sb^{3+} , reportándose menor toxicidad cardíaca frente a su precursor. A pesar del paso de los años, los Sb^{5+} siguen siendo el tratamiento de primera línea para LT. (7,8) El mecanismo de acción por el cual los Sb^{5+} generan toxicidad cardíaca no ha sido completamente dilucidado; sin embargo, se ha demostrado que los $Sb^{III/V}$ actúan en las corrientes de sodio y calcio a nivel del miocardio, produciendo alteraciones en la repolarización cardíaca, explicando el factor proarrítmico de los $Sb^{III/V}$. (7,8,9)

En general, la toxicidad cardíaca depende de varios factores, siendo el más importante la edad. La guía de prevención de enfermedad cardiovascular de la ACC/AHA señala que la edad es el predictor más fuerte en la aparición de enfermedad cardiovascular (caracterizada por síndromes coronarios, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis, falla cardíaca o arritmias) y especifican que la estimación del riesgo se debería realizar a toda persona mayor de 40 años, siendo este un grupo de riesgo para el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares. (10-12) Por otro lado, están los pacientes de 65 años a más, quienes tienen un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT hasta 3 veces más que en paciente menores.

(12) El intervalo QT es el mejor predictor de arritmogénesis, guiando la suspensión del tratamiento cuando se usan fármacos prolongadores del QT. Ejemplo: macrólidos, fluoroquinolonas, azoles, entre otros. (11) Existen comorbilidades asociadas a la prolongación del intervalo QT como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo, obesidad, problemas tiroideos, alteraciones electrolíticas o uso de fármacos prolongadores del QT. (10-12)

La cardiotoxicidad por Sb^{5+} no es el evento adverso más frecuente en el tratamiento con antimoniales pentavalentes, presentándose en menos del 1% de los pacientes. (13,14) Sin embargo, es el evento adverso más serio, llegando a producir taquiarritmias ventriculares y la muerte súbita. La tendencia respecto al estudio de cardiotoxicidad en Sb^{5+} apunta a incrementar la evidencia de cardiotoxicidad para modificar las guías de tratamiento de leishmaniasis y excluir el uso de Sb^{5+} en personas adultas mayores (≥ 60 años). Por ello, según la última actualización del “Manual de procedimientos para vigilancia y control de leishmaniasis en las Américas”, no se recomienda el uso de Sb^{5+} sistémicos en pacientes con alteraciones electrocardiográficas de base, prefiriéndose el uso de anfotericina B liposomal. (1,30) En los estudios de cardiotoxicidad en Sb^{5+} no se han reportado cambios en el ecocardiograma, ni en las enzimas cardiacas. (13,14) Sin embargo, se reportan alteraciones electrocardiográficas, siendo las más comunes el aplanamiento o inversión de la onda T, sin correlación clínica de riesgo; y la prolongación del QTc, menos común, pero con más utilidad clínica. Estas alteraciones demostraron ser reversibles en un periodo aproximado de 6 semanas. (9,21,27,28) En caso se utilice Sb^{5+} , se recomienda un monitoreo semanal con

ECGs en búsqueda de prolongación del QTc, funcionando como el mejor marcador de toxicidad cardíaca y guiando la suspensión del tratamiento. (1,9,30,31) El número y severidad de alteraciones electrocardiográficas dependen principalmente de la dosis acumulada (producto de la dosis diaria y el tiempo de administración), considerándose “segura” una dosis menor o igual a 20mg Sb⁵⁺/kg/día en un tiempo menor a 30 días en pacientes adultos jóvenes sin comorbilidades. (15,17,23,29) Sin embargo, se ha reportado toxicidad cardíaca severa en pacientes con dosis “seguras” en la literatura. (3,9,21)

La esperanza de vida en el Perú ha aumentado 15 años en las últimas 4 décadas, pasando de 60 años a 75 años (72 años en varones y 77 en mujeres) y con una tendencia a incrementarse, estimándose una esperanza de vida de 79 años en el año 2050. (32) A su vez, las enfermedades cardiovasculares continúan en crecimiento. Ejemplo, la prevalencia de hipertensión arterial diagnosticada por un médico aumentó del 8,6% en el 2016 al 10,2% en el 2019, la prevalencia de diabetes mellitus diagnosticada por un médico aumentó del 2,9% en el 2016 al 3,9% en el 2019. (33,34) La mayoría de estudios que describen alteraciones electrocardiográficas en pacientes tratados con Sb⁵⁺ fueron realizados en sujetos jóvenes (18 a 31 años). La toxicidad cardíaca severa en dosis menores o iguales a 20mg Sb⁵⁺/kg/d es rara, siendo presentada en reportes de casos y en pacientes con comorbilidades asociadas a prolongación del intervalo QT. (3,5,14,15,20,22,31) La edad es el predictor más fuerte en la aparición de enfermedad cardiovascular, las personas mayores de 40 años son un grupo de riesgo para el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares. (10-12) Debido a que los Sb⁵⁺ son el tratamiento de

primera línea en leishmaniasis tegumentaria, y frecuentemente la única alternativa terapéutica en Perú, surge el interés de describir las alteraciones electrocardiográficas en la población de pacientes mayores de 40 años.

II. OBJETIVOS

Objetivo General

Describir las alteraciones electrocardiográficas basado “Guía de estandarización para la interpretación del electrocardiograma de American Heart Association” en pacientes mayores de 40 años con leishmaniasis tegumentaria pre y post tratamiento con antimoniales pentavalentes en el Programa de Leishmaniasis (HCH-IMTA_vH).

Objetivos Específicos

- Describir los tipos de alteraciones del ECG previo y al término del tratamiento con antimoniales pentavalentes en pacientes con leishmaniasis tegumentaria.
- Describir las alteraciones del ECG según la dosis de antimoniales pentavalentes en pacientes con leishmaniasis tegumentaria
- Describir las características clínicas y demográficas de la población de estudio

III. MATERIALES Y MÉTODOS

A. **Diseño del estudio:** Serie de casos retrospectivo. Estudio descriptivo en pacientes admitidos en el Programa de Leishmaniasis (PL), centro de referencia nacional para el diagnóstico y tratamiento de Leishmaniasis. Este programa incluye a la Unidad de Metaxénicas y Malaria del Hospital Cayetano Heredia y a la Unidad de Leishmaniasis y Malaria del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

B. **Población:** Pacientes diagnosticados con leishmaniasis tegumentaria tratados con antimoniales pentavalentes en el Programa de Leishmaniasis (HCH-IMTA_vH) durante un periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 al 01 de octubre de 2019.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico clínico y/o laboratorio de leishmaniasis tegumentaria (cutánea y/o mucosa).
- Pacientes con edad mayor o igual a 40 años.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento sistémico (endovenoso) con antimoniales pentavalentes.
- Pacientes que cuenten con electrocardiograma previo y al término del tratamiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan recibido esquemas combinados (Anfotericina B y/o Miltefosina)
- Portadores de marcapasos
- Pacientes gestantes

C. Muestra:

Muestreo por conveniencia. Al ser un estudio descriptivo en una población aislada, se decidió incluir a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

D. Definición operacional de variables: (ampliada en Anexo B)

- Características de la población: Incluye las variables “Sexo”, “Edad”, “Tipo de leishmaniasis”, “Comorbilidad asociada a prolongación del intervalo QT” y uso de terapia complementaria como “Pentoxifilina” o “Imiquimod”. Se dividió a los pacientes en 2 grupos etarios: “40 a 64 años” y “65 años a más”. Variables cualitativas independientes.
- Dosis administrada por día: Dosis acumulada durante todo el tratamiento, dividido entre el peso del paciente y dividido entre el número de días de tratamiento. Las dosis que se han usado son de 3 niveles: “10mg Sb⁵⁺/kg/día”, “15mg Sb⁵⁺/kg/día” o “20mg Sb⁵⁺/kg/día”. Variable cualitativa politómica independiente.
- Número de ECG: Se denota como “Previo al tratamiento” o “Posterior al tratamiento”. Variable cualitativa dicotómica independiente.

- Alteraciones cualitativas del ECG: Presencia o ausencia de alteraciones en la onda T, intervalo QT (corregido según Bazett). Variables cualitativas dependientes.
- Alteraciones cuantitativas del ECG: Alteraciones en la frecuencia cardíaca (expresado en latidos por minuto), intervalo PR (expresado en milisegundos), complejo QRS (expresado en milisegundos), amplitud de la onda T (expresado en milivoltios), intervalo QTc (expresado en milisegundos) según Bazett.

E. Procedimientos y técnicas:

El PL dispone de historias clínicas propias de cada paciente, donde se registra los datos socio demográficos, el tipo de tratamiento, dosis, tiempo de tratamiento, evaluación de los efectos adversos diario y evolución clínica de los pacientes, que son seguidos trimestralmente por un año. Todos los pacientes tienen también, una historia clínica en el hospital donde se registra las interconsultas, e información de la enfermedad y las decisiones sobre la selección de la terapéutica. Nosotros no hemos tenido acceso a esta información por el problema de la pandemia SARS-CoV-2. Adicionalmente, un gran número de historias clínicas han sido destruidas en el hospital por falta de espacio donde almacenarlas. Al inicio del estudio se contó con 1057 pacientes con diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria, 907 pacientes se retiraron porque no cumplían los criterios de inclusión (menores de 40 años, solo contaban con un ECG y/o tratamiento distinto de Sb⁵⁺), quedando una muestra de 150 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión. Los registros incompletos de las Historias Clínicas o los ECGs deteriorados se excluyeron. (Ver Figura 1)

Según la guía aprobada por resolución directoral N°550-2017-HCH/DG, se señala que los Sb^{5+} son fármacos de primera línea en el tratamiento de leishmaniasis. Las dosis estándar de los antimoniales pentavalentes que se utilizan es de 20mg Sb^{5+} /kg/día, durante 20 días consecutivos en los casos cutáneos y 30 días en los mucosos. En el grupo de personas mayores a 60 años o en cualquier paciente con factores de riesgo para toxicidad a los antimoniales pentavalentes, los médicos especialistas deciden la dosis Sb^{5+} para cada caso. Las principales razones para reducir las dosis Sb^{5+} con comorbilidades asociadas a problemas cardiacos y/o riesgo de ototoxicidad. Por lo tanto, este estudio no está midiendo el uso de una dosis estándar de Sb^{5+} , sino la toxicidad cardiaca en una población con variaciones de dosis de Sb^{5+} . Entendemos que la variación de dosis y los cuidados diarios del monitoreo de los efectos adversos evita el riesgo de muerte para los pacientes en tratamiento, pero no elimina el riesgo de toxicidad cardiaca por Sb^{5+} . A continuación, se hace un resumen del empleo del fármaco en la el Programa de Leishmaniasis (HCH-IMTAvH) en el tratamiento de leishmaniasis tegumentaria:

- Se recibe al paciente, brindando consejería sobre tratamiento, cuidados e información sobre reacciones adversas.
- Se administró un Sb^{5+} tipo estibogluconato de sodio o antimoniato de meglumina a dosis de 20mg Sb^{5+} /kg/día. La dosis diaria máxima no excedió los 1,500 mg de antimonio pentavalente. La dosis diaria máxima no excedió los 1,500 mg de antimonio pentavalente. Se administró en una sola dosis diaria, sin fraccionarse, por vía intravenosa. El Sb^{5+} se diluyó en suero fisiológico hasta 20 ml. La administración fue lenta en aproximadamente 15 minutos. Excepcionalmente se utilizó la vía intramuscular, y en este caso sin dilución adicional.

- Si el paciente no alcanzó los criterios de cura clínica a los 2 meses medidos desde el inicio del tratamiento, se repitió otro esquema de antimonial pentavalente a dosis similares por 20 días.
- De persistir con los criterios de falla al tratamiento, el paciente fue tratado con esquemas de segunda línea.
- En pacientes cardiópatas, y con enfermedades crónicas hepáticas o renales se incrementó la frecuencia de ECGs a criterio del médico tratante.

Se copió la información pertinente en una base de datos elaborada en Excel, de acuerdo a la revisión de la bibliografía y que se encuentran listadas. Todos los datos se guardaron de manera anónima en un servidor encriptado y a la cual sólo el investigador principal y asesores pueden acceder. Se utilizó un método de verificación en el cual un investigador coteja los datos obtenidos con los documentos originales, una vez que estos datos terminaban de ser recolectados. Los tres investigadores interpretaron cada uno de los ECGs en distintos momentos y lo realizaron según los lineamientos de la “Guía de estandarización para la interpretación de ECG de la AHA/ACCF/HRS” así como una lista de los posibles diagnósticos que serán utilizados en la recolección de datos. El procedimiento de lectura de ECG constaba de una lectura sistemática y minuciosa con una lupa de bolsillo de las principales variables y alteraciones, sobre todo intervalo QT y amplitud de onda T. Para el intervalo QT se tomaba la derivada con la evidencia del intervalo QT mas largo, usualmente la derivada V2 o V3 y el final de la onda T está determinado por el punto en el que se une a la línea base isoeléctrica. Posteriormente, se calculaba el intervalo R-R’ desde el comienzo de un complejo

QRS hasta el comienzo del siguiente complejo QRS (este último de donde se medía el intervalo QT). Se corregía el intervalo QT con la siguiente fórmula, $QTc = QT/\sqrt{RR}$. Sin embargo, esta fórmula no suele ser muy exacta, sobrevalorando el intervalo QTc a frecuencias altas e infravalorándolo a frecuencias bajas. Respecto a la lectura de la onda T, se buscaba la derivada D1 o D2 y se tomaba el valor mayor. Los ECGs que contaban con valores obtenidos de forma automatizada por el equipo de electrocardiograma eran corroborados de igual manera por los investigadores que interpretaban los ECGs. Si se presentaba una duda en la interpretación o discrepancias en la interpretación se consultaba con un especialista en cardiología. (36) Debido a que no se tuvo acceso a las historias clínicas, no se pudo evidenciar cual fue el porcentaje de pacientes que tuvo seguimiento posterior al término del tratamiento, y no se puede concluir si existió reversión de los cambios electrocardiográficos. (12,36)

F. Plan de análisis:

Para minimizar problemas de validez interna de este estudio, se especificó que 3 investigadores recolectaron de manera separada la información de las fichas clínicas, con un procedimiento de ciego único. Para minimizar los riesgos de validez externa, se decidió describir los instrumentos utilizados para la evaluación de las fichas clínicas y el método estadístico, de manera que este estudio pueda ser replicado. Se usó el software estadístico Stata versión 15 (StataCorp, College Station, Texas 77845 USA) para realizar un análisis descriptivo de la toxicidad cardiaca a través de las alteraciones electrocardiográficas. Las variables continuas se presentan mediante medias \pm DE, con rangos si tuvieran distribución normal y

como medianas y Rango Intercuartil (RIQ) si no tuvieran distribución normal. Las variables cualitativas se presentan mediante frecuencias y porcentajes. Para relacionar variables categóricas se usó la prueba del Chi² exact. Para comparar dos medias si las variables tuvieran distribución normal se usó la prueba de t de Student para muestras independientes, y para variables sin distribución normal la prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon. Para comparar más de dos medias para variables con distribución normal se utilizó ANOVA y la prueba de Kruskal Wallis (para aquellos con distribución no normal).

Aspectos éticos del estudio: Los datos recolectados pertenecen a una fuente de datos ya establecida, por lo tanto, no es posible obtener un consentimiento informado; sin embargo, se encriptó los datos obtenidos a fin de que no se pueda identificar al paciente. Asimismo, el protocolo se registró en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y fue evaluado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) previamente a su ejecución, considerándose exonerado. Se presentó y aprobó la ejecución de la tesis con el jefe del Servicio de Leishmaniasis y Malaria.

IV. RESULTADOS

En el Programa de Leishmaniasis en el periodo 2015-2019 se atendieron 1,057 pacientes con LT. DE ellos 442 tuvieron más de 40 años y 313 (29.6%) fueron tratados con antimoniales pentavalentes. 174 pacientes (52.1%) fueron excluidos por no tener datos completos principalmente ECGs. (Figura 1) Se seleccionaron 150 historias clínicas, registrándose 150 ECGs previos al tratamiento y 150 ECGs al término del tratamiento, además de 13 ECGs realizados durante el tratamiento (10 historias clínicas con 1 ECG a mitad del tratamiento y 1 ficha clínica con 3 ECGs durante el tratamiento). No se reportan ECGs de control a los 30 días ni a los 3 meses de terminado el tratamiento, sin poder evidenciarse reversibilidad de los cambios electrocardiográficos.

Se procedió a describir las características epidemiológicas de la población. 75% de pacientes se encontró en el grupo de 40 a 64 años, la mayor parte fueron del sexo masculino (69%) y la mayoría de pacientes presentaron leishmaniasis tegumentaria de tipo cutánea (84%), siendo 98% la totalidad de pacientes que recibió estibogluconato sódico frente al 2% que recibieron meglumina antimoniato. Respecto a la dosis administrada de Sb^{5+} por día recibida, la mayoría usaron 20mg $Sb^{5+}/kg/d$ (78%) frente a los pacientes que usaron 15mg $Sb^{5+}/kg/d$ (8%) y 10mg $Sb^{5+}/kg/d$ (14%). La decisión del esquema de Sb^{5+} fue por parte del médico tratante prestando atención a las comorbilidades y a la edad del paciente. (1,2,39) Respecto al uso de terapia complementaria, reportamos que 35% de los pacientes recibieron terapia complementaria con pentoxifilina y un 3% con imiquimod de forma tópica. (Ver Tabla 1 para más detalles de la población)

Respecto a las características clínicas de los pacientes, reportamos la presencia de al menos una comorbilidad en 30 pacientes (20%). (10,37) La comorbilidad más frecuentemente reportada en las historias clínicas fue la presencia de hipertensión arterial (HTA) (11%), seguido de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) (5%), obesidad (4%), arritmias no especificadas (2%), hipotiroidismo (1%) y tabaquismo (1%). A su vez, reportamos que 25 (17%) pacientes presentaban sólo una comorbilidad, 4 (3%) dos comorbilidades y 1 (1%) paciente tres comorbilidades. La presencia de HTA se asoció a recibir dosis menores de 20mg Sb⁵⁺/kg/día (10 y 15mg Sb⁵⁺/kg/día) (**p=0,01**). (Ver Tabla 2 para más detalles de la población)

Se evidenció que el grupo etario de 65 años a más recibía menores dosis administrada por día de Sb⁵⁺ al comparar los grupos de 10, 15 y 20mg Sb⁵⁺/kg/día, así el 40.5% (15/37) de grupo de ≥ 65 años recibieron la dosis de 10mg Sb⁵⁺/kg/día (**p<0,01**), este es un esquema especial donde se utiliza las dosis más bajas aceptadas para Sb⁵⁺ por series de 10 días consecutivos con intervalo de 7 días de descanso entre las series. Como era de esperar el grupo ≥ 65 años tuvo una mayor tasa de comorbilidades (38%), el doble en comparación con el grupo de 40 a 64 años (14%). (**p<0,01**) y coincidentemente, los pacientes que presentaban al menos una comorbilidad recibían menores dosis administrada por día de Sb⁵⁺ (**p<0,01**). Consideramos que un modelo de regresión con un tamaño muestral más grande sería necesario para eliminar las variables confusoras en el grupo de 65 años a más y obtener resultados estadísticamente significativos. (Ver Tabla 1 y 2)

Se agruparon los 150 ECGs previos y al término del tratamiento con Sb^{5+} y se describieron los hallazgos electrocardiográficos. Se enfatizó la interpretación del intervalo QT por ser el mejor marcador de arritmogénesis. (37) El intervalo QT fue corregido según el método de Bazett (más utilizado en la práctica clínica). (36) Se definió QTc acortado como un intervalo QTc menor a 390ms; y QTc prolongado como un intervalo QTc mayor de 450ms en varones y mayor de 460ms en mujeres; y un QTc normal cuando se encuentra dentro del rango descrito. (36) En los ECG previos al tratamiento se encontró QTc prolongado en 7 (5%) pacientes, en los ECG al término del tratamiento se encontró QTc prolongado 13 (9%) pacientes, $p=0,14$. (Ver Tabla 3 para detalles sobre los cambios cualitativos entre el ECG previo y al término del tratamiento) Los 20 ECGs con QTc prolongado corresponden a 18 pacientes, no se observó asociación aparente con el sexo, edad, dosis acumulada por día o comorbilidad asociada a prolongación del intervalo QT; sin embargo, debemos aclarar que nuestra muestra es pequeña y heterogénea para obtener resultados estadísticamente significativos. (Ver Tabla 4 para detalles sobre los 18 pacientes con evidencia de QTc prolongado) Se decidió comparar la longitud del intervalo QT entre el ECG previo y al término del tratamiento, evidenciándose un incremento estadísticamente significativo de 12,06ms (IC95%, 6,35 a 17,77ms). Al estratificar por dosis, dicho incremento se mantuvo estadísticamente significativo en el grupo que recibió 20mg Sb^{5+} /kg/día y en el grupo etario de 40 a 64 años. (Ver Tabla 5 para detalles sobre los cambios cuantitativos entre el ECG previo y al término del tratamiento)

Reportamos alteraciones en la onda T. En el ECG previo al tratamiento se encontró 1 (0,7%) ECG con onda T alta ($>1,6\text{mV}$), 48 (32%) ECGs con onda T plana (0,1 a $-0,1\text{mV}$) y 2 (1,3%) ECGs con onda T invertida ($-0,1$ a $-0,5\text{mV}$). En el ECG al término del tratamiento se encontraron 62 (41,3%) pacientes con onda T plana, 11 (7,33%) pacientes con onda T invertida y 1 (0,7%) paciente con onda T profunda negativa ($-0,5$ a $-1,0\text{mV}$). Se evidenció un aumento de alteraciones de la onda T (34% vs 49,3%, $\mathbf{p}<0,01$). Se decidió comparar la amplitud de la onda T entre el ECG previo y al término del tratamiento, evidenciándose una disminución estadísticamente significativa de la amplitud de la onda T de $0,35\text{mV}$ (IC95%, 0,25 a $0,45\text{mV}$). Al estratificar por dosis, dicha disminución se mantuvo estadísticamente significativa en el grupo que recibió 15 y $20\text{mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{día}$. Al estratificar según edad, dicha disminución fue estadísticamente significativa en el grupo de 40 a 64 años y en el grupo de 65 años a más. (Ver Tabla 3 y 5)

En base al intervalo RR calculado para la corrección del QT según Bazett podemos determinar la frecuencia cardiaca. Encontramos un incremento de 3,60 latidos por minuto (IC95%, 0,81 a 6,38), $\mathbf{p}=0,01$. No hubo alteraciones estadísticamente significativas luego del tratamiento en cuanto al intervalo PR y complejo QRS. En todas las historias clínicas se reportó tratamiento finalizado, sin evidenciar arritmias ventriculares ni pérdidas por muertes. (Ver Tabla 5)

V. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se demuestra que existen alteraciones electrocardiográficas en pacientes mayores de 40 años que reciben Sb^{5+} . El intervalo QTc es el marcador electrocardiográfico más importante para el seguimiento de los pacientes tratados con Sb^{5+} , debido a que un QTc prolongado se asocia al desarrollo de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Dentro de las causas de QTc prolongado encontramos síndromes genéticos, alteraciones hidroelectrolíticas, desórdenes de la repolarización secundarios a isquemia o uso de fármacos prolongadores del intervalo QT como las más frecuentes (10,15,37,38,40) Describimos que hubo presencia de QTc prolongado en pacientes con diferente sexo, grupo etario, dosis administrada por día y presencia de comorbilidad asociada a prolongación del intervalo QT, sin aparente asociación a las variables del estudio. Se cuantificó el incremento del intervalo QT entre el ECG previo y al término del tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Reportamos la variación en el intervalo QTc de manera cuantitativa. La presencia de un aumento en el intervalo QTc estadísticamente significativo nos traduce que el efecto de los antimoniales pentavalentes está presente y no se debe al azar. Además, la significancia práctica de cuantificar la variación del intervalo QTc es que podemos evidenciar cual es la magnitud de cambios esperables con el tratamiento de antimoniales pentavalentes. A su vez, reportamos que el intervalo QTc se mantuvo estadísticamente significativo en dosis de $20mg Sb^{5+}/kg/día$. No demostramos que haya una relación entre la dosis administrada por día recibida y la variación de la longitud del intervalo QTc, posiblemente por el pequeño tamaño muestral.

Las alteraciones en la onda T reflejan anormalidades en la repolarización ventricular y son el primer paso en el desarrollo de la secuencia de arritmias ventriculares severas (prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, Torsades de Pointes y la fibrilación ventricular). (31) Describimos las alteraciones de la onda T como las más frecuentes en nuestro estudio, concordando con el porcentaje de 20-50% de alteraciones de la onda T reportado en la literatura. (9,15,31) Sin embargo, estos estudios fueron realizados en adultos jóvenes sin comorbilidades, usualmente militares. (13-15) A su vez, cuantificamos la disminución de la amplitud de la onda T. No demostramos que haya una relación entre la dosis administrada por día recibida y la variación de la amplitud de la onda T, considerando el poco tamaño muestral.

En la literatura, los cambios electrocardiográficos asociados a arritmias ventriculares se reportan en dosis por encima de 20mg $Sb^{5+}/kg/d$. (5,7,15,17,23,29,40) Sin embargo, existen reportes de alteraciones electrocardiográficas severas con dosis menores en pacientes con comorbilidades asociadas a prolongación del intervalo QT como enfermedad renal crónica, cardiomegalia, hipertensión de larga data o alteraciones electrolíticas. (9,22). En nuestro estudio la dosis máxima fue de 20mg $Sb^{5+}/kg/d$, no reportándose muertes ni arritmias severas.

La decisión de describir los cambios en la población de pacientes mayores de 40 años fue basada en la ausencia de estudios previos en estos pacientes y en la guía de prevención de enfermedad cardiovascular de la ACC/AHA donde señalan que la

edad es el predictor más fuerte en la aparición de enfermedad cardiovascular. (5,12,15) Debido a que vivimos un proceso de transición demográfica y personas cada vez mayores se ven expuestas a la leishmaniasis, tuvimos especial interés en saber cómo se comportan las alteraciones electrocardiográficas en este grupo de riesgo. Sin embargo, consideramos que un diseño analítico más que descriptivo hubiera sido ideal para remarcar las diferencias entre la población de adultos jóvenes y la población de adultos mayores con mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares. (33,34)

Al estratificar la población de estudio en dos grupos etarios, se encontró que los pacientes mayores de 65 años tuvieron mayor número de comorbilidades y recibieron menores dosis de Sb^{5+} , reflejando el manejo terapéutico de los médicos del Programa de Leishmaniasis para minimizar la cardiotoxicidad por Sb^{5+} ; sin embargo, a pesar que solo el 36% (12/37) de pacientes de 65 años a más recibieron dosis estándar de 20 mg Sb^{5+} /kg/día, se encontró un incremento del intervalo QTc (pasó de una media de 415.82ms a 422.22 ms, valor similar al observado en el grupo de 40 a 64 años que tuvo una media de 422.96ms). Este incremento no tuvo significancia estadística por el pequeño tamaño muestral. Lo evidente es que incluso disminuyendo la dosis de Sb^{5+} hay un incremento del QTc. En el Programa de Leishmaniasis no se reportó muertes por cardiotoxicidad, por el cuidado en la administración del antimonial y por la experiencia de los médicos encargados del programa, pero los Sb^{5+} se utilizan en el país en forma discrecional, inclusive por personal no médico. Evidentemente es un riesgo administrar Sb^{5+} en adultos

mayores sin la infraestructura básica (un equipo de ECG) y la capacitación necesaria.

El ratio hombre/mujer fue de 2.2, lo cual refleja que LT es una enfermedad que preferentemente afecta a los varones. En la literatura se reporta que el sexo femenino es un factor de riesgo para la prolongación del intervalo QTc por el estímulo hormonal; sin embargo, esta diferencia aparece en la adolescencia y desaparece a partir de los 40 años, por lo cual se decidió no estratificar a la población de estudio por sexo. (37) Respecto al uso de medicación concomitante, se describió adecuadamente el uso de terapia adyuvante con pentoxifilina e imiquimod tópico (fármacos que no han demostrado generar alteraciones electrocardiográficas). Sin embargo, debido a que la información de las historias clínicas es concisa, no llegamos a describir el uso de otros fármacos que pudieran alterar el intervalo QT.

Los pacientes que inician tratamiento con Sb^{5+} deben poseer ECGs al inicio y al término del tratamiento; así como, a los 30 días y a los 3 meses de finalizado el mismo. Esto no se cumplió en nuestro estudio, donde evidenciamos la presencia de ECGs previos y al término del tratamiento con Sb^{5+} en todas las historias clínicas y durante el tratamiento en algunas historias clínicas. Esto puede explicarse porque las historias clínicas que se manejan en el Programa de Leishmaniasis (HCH-IMTA_vH) contienen información concisa sobre los pacientes y no son tan amplias como las historias clínicas que maneja el archivo del Hospital Cayetano Heredia, existiendo la posibilidad de que los ECGs de seguimiento hayan sido anexados a la

historia clínica. A su vez, existe la posibilidad de que los pacientes hayan retornado a lugares de procedencia en zonas alejadas. (1) Por lo tanto no fue posible evidenciar la reversibilidad de los cambios que se reporta en la literatura. (13-15)

LIMITACIONES

Se evidenció que el grupo de 65 años era heterogéneo y estaba sujeto a variables confusoras dependientes de la dosis administrada por día y de la presencia de comorbilidades. Al ser un estudio descriptivo, no se calculó el tamaño muestral para un análisis bivariado y multivariado, por lo que la ausencia de significancia estadística puede deberse a variables confusoras y problemas en el tamaño muestral.

Existían ECGs en mal estado de conservación que no podían ser interpretados y fueron excluidos del estudio. No se describió ni analizó las características de este grupo de pacientes, por lo que no sabemos si nuestra muestra es representativa de la población de pacientes atendidos en el Programa de Leishmaniasis (HCH-IMTA_vH).

Respecto a la generalización de nuestros resultados, hay que tener en cuenta que el estudio fue realizado en base a las historias clínicas de un centro de referencia especializado en la atención y el manejo de pacientes con leishmaniasis con más de 30 años desde su creación y con profesionales que poseen gran experiencia. Los pacientes que acuden a dicho centro son referidos por falla a tratamiento previo, comorbilidades severas o presencia de eventos adversos. Por ello, los resultados son difícilmente extrapolables.

VI. CONCLUSIONES

Se concluye que los antimoniales pentavalentes producen cardiotoxicidad, evidenciado por una disminución estadísticamente significativa de la amplitud de la onda T e incremento del intervalo QTc en pacientes mayores de 40 años que reciben Sb^{5+} , y que posiblemente se incrementa con la edad, siendo la prolongación del intervalo QT y el aplanamiento de la onda T los marcadores importantes en el monitoreo electrocardiográfico. En nuestro estudio, el pequeño tamaño muestral de pacientes mayores de 65 años no permitió demostrar que los cambios electrocardiográficos dependen de la edad. No se encontró cambios electrocardiográficos con las dosis diarias administradas (10, 15 o 20 $mgSb^{5+}/kg/día$).

RECOMENDACIONES

Los Sb^{5+} siguen siendo la terapia de primera línea para el tratamiento de leishmaniasis tegumentaria a pesar de su cardiotoxicidad. El número de pacientes mayores de 65 años en este estudio es limitado, por lo que se recomienda realizar estudios adicionales para confirmar nuestros hallazgos en esta población. Sin embargo, confirmamos la presencia de cardiotoxicidad a pesar del manejo especializado del PL. En el Perú, la administración de esta medicación es frecuentemente realizada por personal no médico sin conocimiento de cardiotoxicidad y sin contar con un electrocardiógrafo. Por esta razón, el manejo de los Sb^{5+} en adultos mayores o con comorbilidades debe ser evitado usando drogas menos cardiotóxicas o refiriendo a los pacientes a un centro especializado.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimiento para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas Washington D.C.: OPS; 2019.
2. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. World Health Organ Tech. 2010; (949):22–6.
3. Marques S, Merlotto M, Ramos P, Marques M. American tegumentary leishmaniasis: severe side effects of pentavalent antimonial in a patient with chronic renal failure. *An Bras Dermatol*. 2019 Jul 29; 94(3):355-357.
4. Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico del Perú. Perú; 2018.
5. Marsden PD. Pentavalent Antimonials: Old Drugs for New Diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1985; 18(3):187-198.
6. Low GC. The History of the Use of Intravenous Injections of Tartar Emetic (Antimonium Tartaratum) in Tropical Medicine. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1916 Dec; 10(2):37-42.
7. Kuryshev Y, Wang L, Wible B, Wan X, Ficker E. Antimony-based antileishmanial compounds prolong the cardiac action potential by an increase in cardiac calcium currents. *Mol Pharmacol*. 2006 Apr; 69(4):1216-1225.
8. Berman J. Chemotherapy for Leishmaniasis: Biochemical Mechanisms, Clinical Efficacy, and Future Strategies. *Rev Infect Dis*. 1988 May; 10(3):560-586.
9. Gamboa Latorre LF, Becerra Mateus JA. Cardiotoxicidad por Antimoniales. *Salud Bosque*. 2012; 2(2):69-74.

10. Payne RA. Cardiovascular Risk. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74(3): 396-410.
11. Buss VH, Lee K, Naunton M, Peterson GM, Kosari S. Identification of Patients At-Risk of QT Interval Prolongation during Medication Reviews: A Missed Opportunity? *J Clin Med*. 2018 Dec;; 7(12):533.
12. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Buroker A, Goldberg Z, Hahn E, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10; 140(11):e596-e646.
13. Hepburn N, Nolan J, Fenn L, Herd R, Neilson J, Sutherland G, et al. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *Q J Med*. 1994; 87:465-472.
14. Henderson A, Jolliffe D. Cardiac Effects of Sodium Stibogluconate. *Br J Clin Pharmacol*. 1985; 18:73-77.
15. Chulay J, Spencer H, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg*. 1985 Jul; 34(4):702-709.
16. Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verastegui C, et al. Comparison of meglumine and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 72(2):133–137.
17. Chulay J, Anzeze E, Koech D, Bryceson A. High-dose sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1983; 77(5): 77(5):717-721.

18. Ballou W, McClain J, Gordon D, Shanks G, Andujar J, Berman J, et al. Safety and Efficacy of High-Dose Sodium Stibogluconate therapy of American Cutaneous Leishmaniasis. *Lancet*. 1987 Jul 4; 2:13-16.
19. Ribeiro A, Drummond J, Volpini A, Andrade A, Passos V. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Mar; 32(3):297-301.
20. Berhe N, Abraham Y, Hailu A, Ali A, Mengistu G, Tsige K, et al. Electrocardiographic findings in Ethiopians on pentavalent antimony therapy for visceral leishmaniasis. *East African Medical Journal*. 2001 Nov; 78(11):608-610.
21. Lawn S, Armstrong M, Chilton D, Whitty C. Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 Mar; 100(3):264-269.
22. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Among Travellers. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Feb; 53(2):158–166.}
23. Matoussi , Ameer H, Amor S, Fitouri Z, Becher S. Cardiotoxicity of n-methylglucamine antimoniate (Glucantime). A case report. *Med Mal Infect*. 2007 Dec;: 37(3)S257-259.
24. Sadeghian G, Ziaei H, Sadeghi M. Electrocardiographic Changes in Patients with Cutaneous Leishmaniasis Treated with Systemic Glucantime. *Ann Acad Med Singapore*. 2008 Nov; 37(11):916-918.

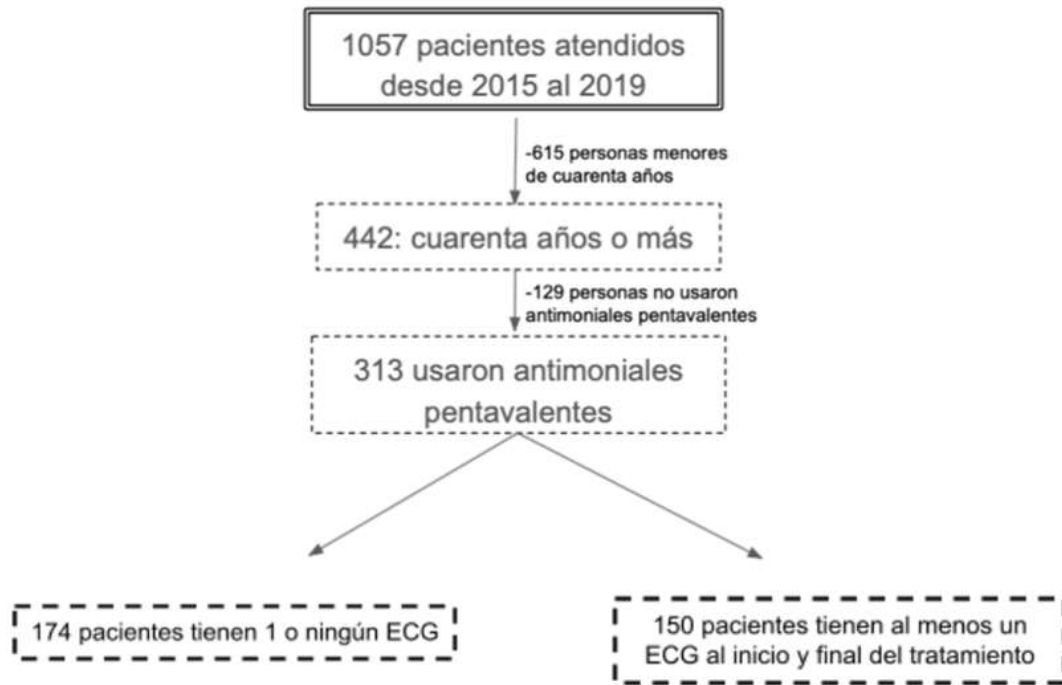
25. Blum J, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis in travelers 2009. *J Travel Med.* 2009; 16(2):123-131.
26. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed J. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15; (2).
27. Wise E, Armstrong M, Watson J, Lockwood D. Monitoring toxicity associated with parenteral sodium stibogluconate in the day-case management of returned travellers with New World cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6):e1688.
28. Shanehsaz SM, Ishkhanian S. Electrocardiographic and Biochemical Adverse Effects of Meglumine. *Egyptian Dermatology Online Journal.* 2013; 9(1):5.
29. Cesur S, Bahar K, Ereku S. Death from cumulative sodium stibogluconate toxicity on Kala-Azar. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Sep; 8(9):606.
30. Ministério da Saúde do Brasil. Manual of recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with Leishmania-HIV coinfection. Brasilia; 2015.
31. Sundar S, Chakravarty. Antimony Toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7:4267-4277.
32. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Esperanza de Vida de Población Peruana aumentó en 15 años en las últimas 4 décadas. Oficina de Difusión INEI. 2015 Nov 10: p. N°188.
33. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2016. Lima; 2017 Mayo.

34. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2019. Lima; 2020 Mayo.
35. Bartlett J, Kotrlik J, Higgins C. Organizational Research: Determining Appropriate Sample Size in Survey Research. *Inf Tech Lear Per J.* 2001 Jan 01;1(19)
36. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 17;53(11):982-91.
37. Vandael E, Vanderberk B, Vanderberghe J, Willems R, Foulon V. Risk Factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm.* 2016 Dec 23; 39(16-25)
38. Gibbs C, Thalamus J, Kristoffersen DT, et al. QT Prolongation Predicts Short-Term Mortality Independent of Comorbidity. *Europace.* 2019 Aug 1;21(8): 1254-1260.
39. Ministerio de Salud. Leishmaniasis: Módulos Técnicos y Serie de Documentos Monográficos. OGE, INS. Perú; 2000

40. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American Society of tropical medicine and hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 96(1):24–45.

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

A. Figura 1: Metodología de selección de los pacientes



B. Tabla 1

Características de la población y comparación de grupos etarios					
Características	Definición	Total	Edad		p
			40 a 64 años	65 años a más	
Sexo	Masculino	103 (68.67%)	81 (72.68%)	22 (59.46%)	0.16
Tipo de leishmaniasis tegumentaria	Cutánea	126 (84.00%)	93 (82.30%)	33 (89.19%)	0.24
	Mucosa	24 (16.00%)	20 (17.70%)	4 (10.81%)	
Tipo de antimonial pentavalente	Estibogluconato de sodio	147 (98.00%)	112 (99.12%)	35 (94.59%)	0.15
	Meglumina antimoniato	3 (2.00%)	1 (0.88%)	2 (5.41%)	
Comorbilidad	Presente	30 (20.00%)	16 (14.16%)	14 (37.84%)	<0.01
Dosis administrada por peso por día recibida	10 mg/kg/día	21 (14.00%)	6 (5.31%)	15 (40.54%)	<0.01(*)
	15 mg/kg/día	12 (8.00%)	2 (1.77%)	10 (27.03%)	<0.01(**)
	20 mg/kg/día	117 (78.00%)	105 (92.92%)	12 (32.43%)	
Uso de Pentoxifilina	Sí	53 (35.33%)	43 (38.05%)	10 (27.03%)	0.22
Uso de Imiquimod	Sí	4 (2.67%)	3 (2.65%)	1 (2.70%)	0.75
Total		150	113	37	
* calculado para 20 mg/kg/día vs <20 mg/kg/día					
** calculado para 10mg/kg/día vs >10 mg/kg/día					

C. Tabla 2

Características clínicas de la población y comparación por dosis administrada por día recibida					
Definición	Total	Dosis administrada por día recibida			p
		10 mg/kg/día	15 mg/kg/día	20 mg/kg/día	
Presente	30 (20.00%)	10 (47.62%)	4 (33.33%)	16 (13.68%)	<0.01 (*)
una comorbilidad	25 (16.67%)	9 (42.86%)	3 (25.00%)	13 (11.11%)	<0.01 (**)
dos comorbilidades	4 (2.67%)	0 (0.00%)	1 (8.33%)	3 (2.56%)	
tres comorbilidades	1 (0.67%)	1 (4.76%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Hipertensión arterial	16 (10.67%)	7 (33.33%)	2 (16.67%)	7 (5.98%)	0.01 (*)
Diabetes mellitus tipo 2	7 (4.67%)	2 (9.52%)	1 (8.33%)	4 (3.42%)	0.96 (*)
Obesidad	6 (4.00%)	1 (4.76%)	1 (8.33%)	4 (3.42%)	0.80 (**)
Arritmia no especificada	3 (2.00%)	1 (4.76%)	1 (8.33%)	1 (0.85%)	0.12 (*)
Hipotiroidismo	2 (1.33%)	1 (4.76%)	0 (0.00%)	1 (0.85%)	0.39 (*)
Tabaquismo	2 (1.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.71%)	0.61 (*)
Total	150	21	12	117	
* calculado para 20 mg/kg/día vs <20 mg/kg/día					
** calculado para 10mg/kg/día vs >10 mg/kg/día					

D. Tabla 3

Cambios cualitativos entre ECG previo y al término del tratamiento				
Definición	ECG previo al tratamiento	ECG al término del tratamiento		p
Alteración del intervalo QTc según Bazett				
	QTc acortado	24 (16.00%)	15 (10.00%)	0.14 (*)
	QTc normal	119 (79.33%)	122 (81.33%)	0.12 (**)
	QTc prolongado	7 (4.67%)	13 (8.67%)	0.16 (***)
Alteración del intervalo QTc según Bazett según dosis administrada por día				
10 mg/kg/día (n=21)	QTc acortado	2 (9.52%)	0 (0.00%)	0.24 (**)
	QTc normal	18 (85.71%)	19 (90.48%)	0.50 (***)
	QTc prolongado	1 (4.76%)	2 (9.52%)	
15 mg/kg/día (n=12)	QTc acortado	3 (25.00%)	2 (16.67%)	0.50 (**)
	QTc normal	9 (75.00%)	9 (75.00%)	0.50 (***)
	QTc prolongado	0 (0.00%)	1 (8.33%)	
20 mg/kg/día (n=117)	QTc acortado	19 (16.24%)	13 (11.11%)	0.34 (*)
	QTc normal	92 (78.63%)	94 (80.34%)	0.25 (**)
	QTc prolongado	6 (5.13%)	10 (8.55%)	0.30 (***)
Alteración del intervalo QTc según Bazett según edad				
40 a 64 años (n=113)	QTc acortado	20 (17.70%)	12 (10.62%)	0.17 (*)
	QTc normal	87 (76.99%)	90 (79.65%)	0.13 (**)
	QTc prolongado	6 (5.31%)	11 (9.73%)	0.21 (***)
65 años a más (n=37)	QTc acortado	4 (10.81%)	3 (8.11%)	0.50 (**)
	QTc normal	32 (86.49%)	32 (86.49%)	0.50 (***)
	QTc prolongado	1 (2.70%)	2 (5.41%)	
* calculado para grupos independientes				
** calculado para QTc acortado vs no acortado				
*** calculado para QTc prolongado vs no prolongado				

Cambios cualitativos entre ECG previo y al término del tratamiento				
Alteración de la onda T				
	Presente	51 (34.00%)	74 (49.33%)	0.01
	alta	1 (0.66%)	0 (0.00%)	
	plana	48 (32.00%)	62 (41.33%)	
	invertida	2 (1.33%)	11 (7.33%)	
	profunda negativa	0 (0.00%)	1 (0.66%)	
Alteración de la onda T según dosis administrada por día				
10 mg/kg/día (n=21)	Presente	12 (57.14%)	12 (57.14%)	1.00
	alta	1 (4.76%)	0 (0.00%)	
	plana	10 (47.62%)	10 (47.62%)	
	invertida	1 (4.76%)	2 (9.52%)	
15 mg/kg/día (n=12)	Presente	6 (50.00%)	7 (58.33%)	0.68
	plana	6 (50.00%)	6 (50.00%)	
	invertida	0 (0.00%)	1 (8.33%)	
20 mg/kg/día (n=117)	Presente	33 (28.21%)	55 (47.01%)	<0.01
	plana	32 (27.35%)	46 (39.32%)	
	invertida	1 (0.85%)	8 (6.84%)	
	profunda negativa	0 (0.00%)	1 (0.85%)	
Alteración de la onda T según edad				
40 a 64 años (n=113)	Presente	31 (27.43%)	50 (44.25%)	0.01
	alta	1 (0.88%)	0 (0.00%)	
	plana	29 (25.66%)	44 (38.94%)	
	invertida	1 (0.88%)	5 (4.24%)	
	profunda negativa	0 (0.00%)	1 (0.88%)	
65 años a más (n=37)	Presente	20 (54.05%)	24 (64.86%)	0.34
	plana	19 (51.35%)	18 (48.65%)	
	invertida	1 (2.70%)	6 (16.22%)	

E. Tabla 4

Distribución de pacientes con QTc prolongado									
Definición			ECG previo al tratamiento				ECG al término del tratamiento		
Sexo	Edad	Dosis administrada por día	Comorbilidades	QTc normal	QTc prolongado	QTc acortado	QTc normal	QTc prolongado	
Femenino	65 años a más	10 mg/kg/día	HTA, DM tipo 2, Obesidad	X				X	
	40 a 64 años	20 mg/kg/día	Ninguna	X X X				X X X	
Masculino	65 años a más	10 mg/kg/día	Hipertensión arterial		X			X	
		15 mg/kg/día	Ninguna	X				X	
	40 a 64 años	20 mg/kg/día	Hipertensión arterial		X			X	
			Diabetes mellitus tipo 2	X	O			O	X
			Tabaquismo		X	X			
			Ninguna	X X X X X	O O O		O O O	X X X X X	
* cada X o O representa un paciente			Total	11	7	1	4	13	

F. Tabla 5

Cambios cuantitativos entre ECG previo y al término tratamiento					
Definición		ECG previo al tratamiento	ECG al término tratamiento	Variación	p
Intervalo QTc según Bazett (ms)					
	n	150	150		
	Media	410.72	422.78	12.06 (IC95%, 6.35 a 17.77)	<0.01
	D.E.	23.01	27.09		
Intervalo QTc según Bazett según dosis administrada por día (ms)					
10 mg/kg/día	n	21	21		
	Media	419.65	431.80	12.15 (IC95%, -2.15 a 26.46)	0.09
	D.E.	22.37	23.48		
15 mg/kg/día	n	12	12		
	Media	403.34	417.56	14.22 (IC95%, -5.92 a 34.35)	0.16
	D.E.	18.42	28.14		
20 mg/kg/día	n	117	117		
	Media	409.87	421.70	11.82 (IC95%, 5.27 a 18.37)	<0.01
	D.E.	23.25	27.46		
Alteración del intervalo QTc según Bazett según edad (ms)					
40 a 64 años	n	113	113		
	Media	409.05	422.96	13.92 (IC95%, 7.23 a 20.60)	<0.01
	D.E.	23.04	27.72		
65 años a más	n	37	37		
	Media	415.82	422.22	6.39 (IC95%, -4.72 a 17.50)	0.26
	D.E.	22.44	25.41		

Cambios cuantitativos entre ECG previo y al término tratamiento					
Amplitud onda T (mV)					
	n	150	150		
	Media	1.10	0.75	0.35 (IC95%, 0.25 a 0.45)	< 0.01
	D.E.	0.45	0.41		
Amplitud onda T según dosis administrada por día (mV)					
10 mg/kg/día	n	21	21		
	Media	0.97	0.72	0.25 (IC95%, -0.03 a 0.53)	0.08
	D.E.	0.52	0.35		
15 mg/kg/día	n	12	12		
	Media	1.07	0.67	0.40 (IC95%, 0.08 a 0.71)	0.02
	D.E.	0.39	0.36		
20 mg/kg/día	n	117	117		
	Media	1.12	0.76	0.36 (IC95%, 0.25 a 0.47)	< 0.01
	D.E.	0.44	0.42		
Amplitud onda T según edad (mV)					
40 a 64 años	n	113	113		
	Media	1.13	0.78	0.35 (IC95%, 0.24 a 0.47)	< 0.01
	D.E.	0.45	0.40		
65 años a más	n	37	37		
	Media	0.99	0.67	0.31 (IC95%, 0.12 a 0.51)	< 0.01
	D.E.	0.44	0.42		
Intervalo PR (ms)					
	n	150	150		
	Media	162.11	161.81	0.30 (IC95%, -5.02 a 5.62)	0.91
	D.E.	22.97	23.84		
Complejo QRS (ms)					
	n	150	150		
	Media	97.17	95.43	1.73 (IC95%, -1.18 a 4.64)	0.24
	D.E.	12.89	12.73		
Frecuencia cardiaca calculada a partir del intervalo R-R (lpm)					
	n	150	150		
	Media	66.04	69.64	3.60 (IC95%, 0.81 a 6.38)	0.01
	D.E.	11.45	12.99		

IX. ANEXOS

A. Tabla de criterios AHA/ACCF/HRS (modificada)

- Alteraciones Onda T
 - 1. Onda T alta:
 - a. Varones de 30 años a más: En V2 el límite superior es 1.0-1.4 mV
 - b. Varones 18-29 años: En V2 es de 1.6 mV
 - c. Mujeres: En V2 de 0.7-1.0 mV
 - 2. Onda T baja: Amplitud menor a 10% de la amplitud de la onda R en la misma derivación
 - 3. Onda T plana: amplitud máxima entre 0.1 y -0.1 mV en las derivaciones I, II, aVL (con una onda R más alta que 0.3 mV) y V4 a V6.
 - 4. Onda T invertida: Amplitud entre -0.1 a -0.5 mV en las derivaciones I, II, aVL y V2 a V6
 - 5. Onda T profunda negativa: Amplitud entre -0.5 a -1.0 mV en las derivaciones I, II, aVL y V2 a V6
 - 6. Onda T gigante negativa: Amplitud menor a -1.0 mV en las derivaciones I, II, aVL y V2 a V6
- Alteración QT (Se utilizará el método de Bazett para la corrección del QT con la frecuencia cardíaca)
 - 1. Mujeres: Entre 390 ms y 460 ms
 - 2. Hombres: Entre 390 ms y 450 ms

B. Tabla de operacionalización de variables

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor final
Sexo	Independiente	Género del paciente según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino (1) Femenino (0)
Edad	Independiente	Edad del paciente al inicio del tratamiento	Cuantitativa continua	Razón	Edad (años)
Comorbilidad	Independiente	Presencia de comorbilidad de acuerdo a historia clínica de paciente	Cualitativa politómica	Nominal	Comorbilidad (Ej. Hipotiroidismo, DM tipo II, HTA)
Tipo de leishmaniasis	Independiente	Tipo de leishmaniasis descrita en la ficha clínica	Cualitativa politómica	Nominal	Cutánea (0) Mucosa (1) Difusa (2) Diseminada (3)
Antimonial	Independiente	Tipo de antimonial utilizado como tratamiento	Cualitativa dicotómica	Nominal	Estibogluconato de Sodio (0) Antimoniato de meglumina (1)
Dosis	Independiente	Determinación de la dosis acumulada de SbNa	Cuantitativa continua	Razón	Dosis utilizada
W	Independiente	Peso del paciente expresado en kilogramos	Cuantitativa discreta	Razón	Peso
Dosis/W	Independiente	Dosis acumulativa de SbNa entre el Peso	Cuantitativa continua	Razón	Dosis utilizada por peso
Dosis/W.d	Independiente	Dosis acumulativa de SbNa entre el Peso por día	Cuantitativa continua	Razón	Dosis utilizada por peso por día
Pentoxifilina	Independiente	Uso de pentoxifilina como terapia adyuvante	Cualitativa dicotómica	Nominal	No (0) Si (1)
Imiquimod	Independiente	Uso de Imiquimod (crema tópica) como terapia adyuvante	Cualitativa dicotómica	Nominal	No (0) Si (1)
Fecha (i)	Independiente	Fecha de inicio del tratamiento	Cuantitativa continua	Fecha	dd/mm/aa
Fecha (f)	Independiente	Fecha de término de tratamiento	Cuantitativa continua	Fecha	dd/mm/aa

Duración	Independiente	Duración del tratamiento	Cuantitativa continua	Razón	Número de días
Número de dosis	Independiente	Número de dosis efectivas durante el tratamiento	Cuantitativa continua	Razón	Número de dosis
ECG					
FC	Dependiente	Frecuencia cardíaca calculada en base a ECG	Cuantitativa continua	Razón	Frecuencia cardíaca
Intervalo PR	Dependiente	Duración de intervalo PR (ms)	Cuantitativa continua	Razón	Duración PR (ms)
QRS	Dependiente	Duración del complejo QRS	Cuantitativa continua	Razón	Duración QRS (ms)
Amplitud onda T	Dependiente	Suma de amplitud de onda T en derivadas I, II, V5 y V6	Cuantitativa	Razón	Amplitud en mV (1 mm=0.1 mV)
Alteración onda T	Dependiente	Basado en las recomendaciones de la AHA/ACCF/HRS	Cualitativa dicotómica	Nominal	No (0) Si (1)
Tipo de alteración onda T	Dependiente	Basado en las recomendaciones de la AHA/ACCF/HRS	Cualitativa politómica	Nominal	Ninguno (0) Baja (1) Plana (2) Invertida (3) Profunda negativa (4) Gigante negativa (5) Picuda (6)
Intervalo QT	Dependiente	Valor medido del intervalo QT en ms	Cuantitativa continua	Razón	Valor de intervalo QT
Intervalo QTc	Dependiente	Corrección de intervalo QT usando la fórmula de Bazzet	Cuantitativa continua	Razón	Valor de intervalo QT
Alteración QTc	Dependiente	Basado en las recomendaciones de la AHA/ACCF/HRS	Cualitativa dicotómica	Nominal	Normal (0) Prolongación (1) Acortamiento (2)