

## ANFOTERICINA B EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA

*Dr. Rafael Medina*<sup>1</sup>

*Dr. Edgar Belfort*<sup>2</sup>

Después de las primeras experiencias realizadas en 1959 por Furtado y colaboradores y Lacaz y colaboradores en el Brasil, relativas al tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana con anfotericina B, la substancia se ha venido utilizando con excelentes resultados. Ha sido llamativa la rápida acción cicatrizante sobre las lesiones de las mucosas nasal, bucal y faríngea, complicaciones que hasta el presente se habían mostrado resistentes a todos los medicamentos empleados, pues si bien en algunas ocasiones se obtenían mejoras de alguna importancia, prácticamente todos los casos iban seguidos de recaídas en un tiempo más o menos largo.

Fue ese el motivo que nos llevó a ensayar el antibiótico en un caso de leishmaniasis tegumentaria difusa, producida por *Leishmania brasiliensis pifanoi* (Medina & Romero, 1957), modalidad que como ya ha sido relatada en otras publicaciones anteriores, era considerada incurable con los recursos terapéuticos disponibles hasta el presente y en dos enfermos con lesiones tardías naso-bucofaríngeas.

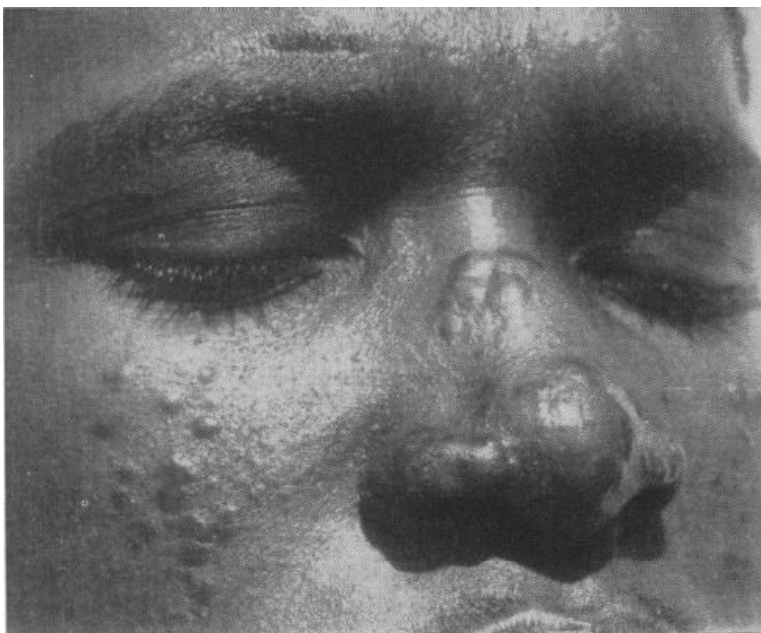
Todos los pacientes fueron hospitalizados en el Servicio de la Cátedra de Medicina Tropical en el Hospital Universitario de Caracas.

### *Material y métodos*

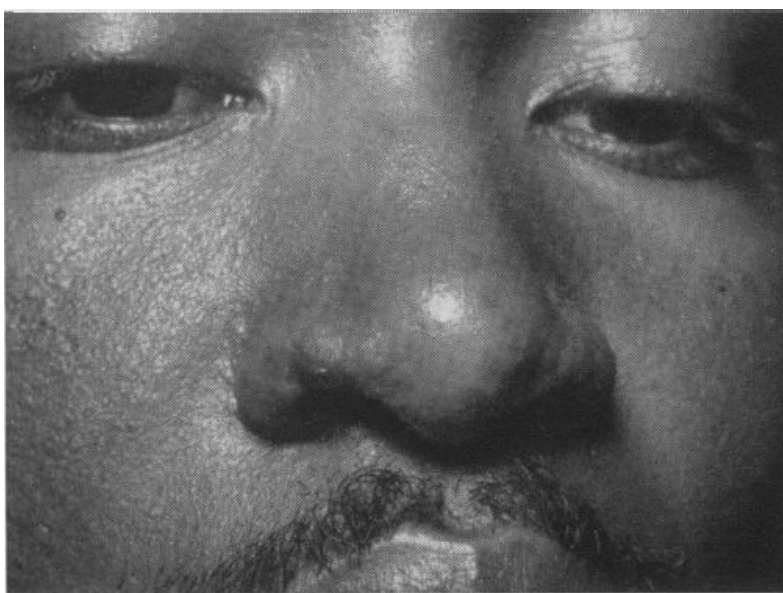
Se eligieron los siguientes enfermos

1) H. E., de 25 años de edad, 55 kilogramos de peso, natural de Panaquire, Edo. Miranda y fue internado el 4-6-1962. En los antecedentes patológicos figuraba haber sufrido de pian cuando niño, de crisis diarreicas y disentéricas y eruptivas propias de la infancia. La enferme-

- 
1. Profesor Titular Cátedras de Medicina Tropical y Dermatosifilografía. Universidad Central. Caracas.
  2. Profesor Asistente de la Cátedra de Medicina Tropical. Universidad Central. Caracas.



*Foto N° 1*



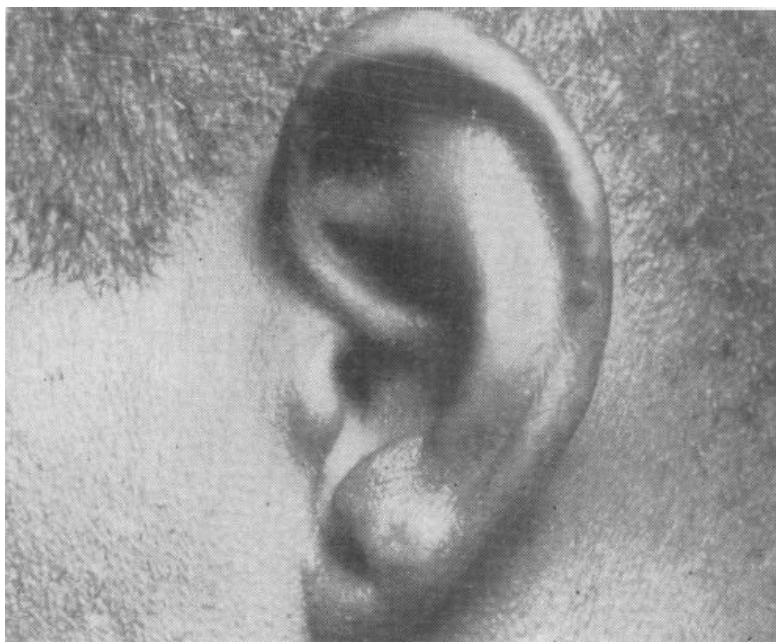
*Foto N° 2*

dad leishmánica (forma tegumentaria difusa), databa de unos 12 años y en ese lapso había sido sometido en numerosas ocasiones, unas veces hospitalizado y otras en forma ambulatoria,, a las más diversas e intensas terapias con tártaro emético, fuadina, repodral, glucantime, arsenicales, aralén, etc., sin lograr ninguna respuesta efectiva; aún más, en ciertas oportunidades se pudo observar la aparición de brotes eruptivos en plena medicación antimonial.

Al ingreso, el enfermo presentaba el cuadro clínico siguiente: numerosos elementos pápulo-nodulares, de diferentes tamaños, desde el de un grano de arroz hasta el de una nuez grande, de consistencia firme y superficie lisa, la mayoría aislados y en algunos sitios confluían dando origen a gruesas y extensas placas, algunas de ellas ulceradas. Se hallaban distribuidos en nariz, pómulos, pabellones auriculares, cara externa de los miembros superiores, sobre todo en su porción distal y cara postero-externa de muslos y piernas. A nivel de las regiones plantares



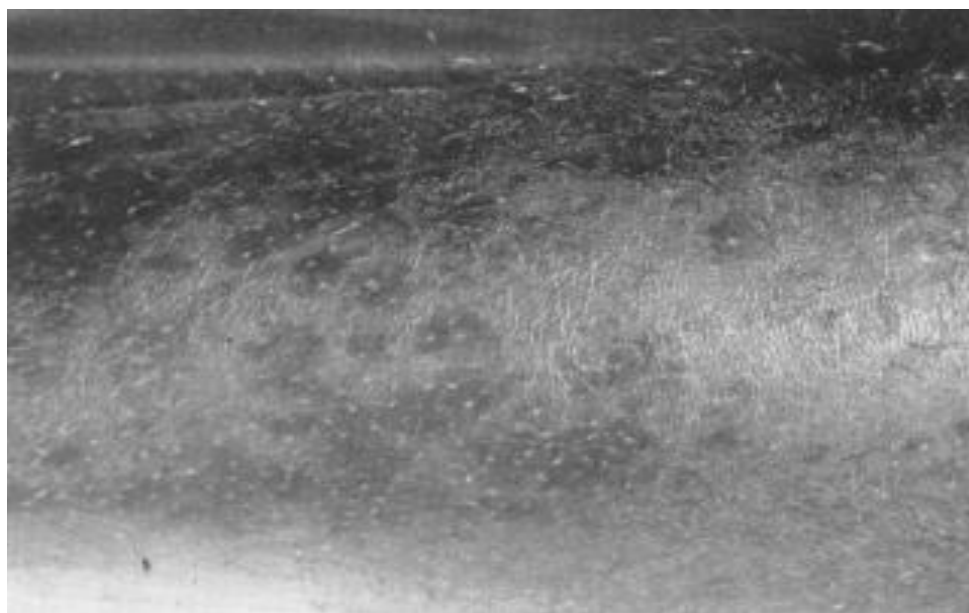
*Foto N° 3*



*Foto N° 4*



*Foto N° 5*



*Foto N° 6*



*Foto N° 7*

se apreciaban áreas redondeadas con engrosamiento hiperqueratósico. En el tronco, las pápulas eran discretas en número y tamaño. La ulceración de los elementos se observaba en pabellones auriculares, codos, dorso de manos, rodillas y alrededor de la articulación de la garganta del pie izquierdo. Fotografías 1, 3, 5 y 7. Las mucosas de nariz, boca y faringe, estaban sanas. Pequeñas adenopatías móviles y no dolorosas a nivel de ingles y regiones supraepitrocleares. El examen clínico general no reveló nada de importancia.

#### *Exámenes complementarios de interés*

|                                                                                  |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Frotis por aposición practicados con material tomado de<br>diversos sitios ..... | Numerosas leishmanias             |
| Intradermo-reacción de Montenegro .....                                          | negativa                          |
| Intradermo-reacción de Mitsuda .....                                             | positiva                          |
| Intradermo-reacción con tuberculina .....                                        | positiva                          |
| Xenodiagnóstico para la Enf. de Chagas .....                                     | positivo                          |
| Turbidez del timol .....                                                         | +++ a las 24y48h.<br>15,62 U.M.L. |

Histopatológica : Epidermis atrófica. Dermo con intensa infiltración formada por numerosos histiocitos; células redondas de tipo linfo-plasmocitario; mediana neoformación vascular. El conjuntivo es escaso en la zona reticular, apreciándose denso en la porción superficial. Parásitos en gran número en el interior de los histiocitos, así como también libres.



*Foto N° 8*

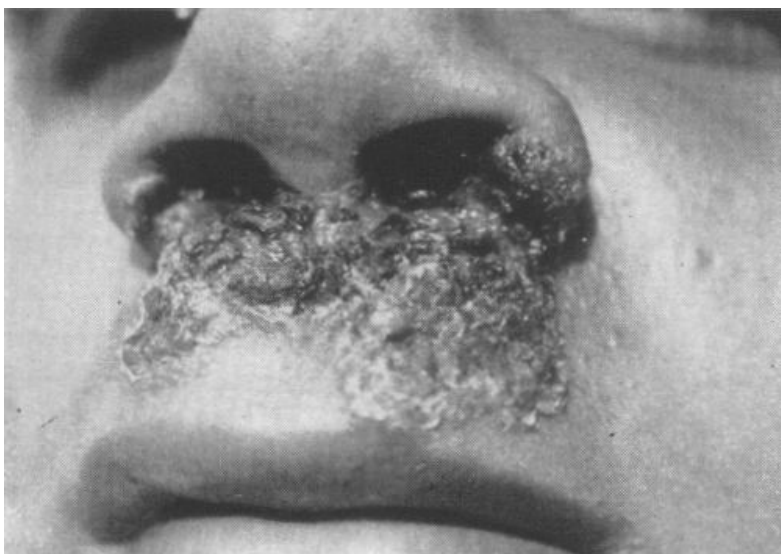
Electroforesis de proteínas séricas:

|                         |      |       |       |        |
|-------------------------|------|-------|-------|--------|
| Proteínas totales ..... | 9,2  | grms. |       |        |
| albúmina .....          | 4,97 | “     | ..... | 54,0 % |
| globulinas              |      |       |       |        |
| alfa 1 .....            | 0,31 | “     | ..... | 3,4 %  |
| alfa 2 .....            | 0,76 | “     | ..... | 8,3 %  |
| beta .....              | 1,64 | “     | ..... | 11,3 % |
| gamma .....             | 2,12 | “     | ..... | 23,0 % |

Exámenes hematológicos y pruebas funcionales de riñón, dentro de límites normales.

Electrocardiograma ..... normal

2) D. V., 18 años, natural de El Guapo, Edo. Miranda. Los trastornos databan de seis años y consistían en ulceración sangrante de la mucosa nasal y gran inflamación del lóbulo. En 1960 lo hospitalizamos en el Departamento de Dermatología del Hospital Universitario y se hizo el diagnóstico de leishmaniasis en base al hallazgo de numerosos parásitos en frotis por aposición. Para esa época se utilizó tratamiento con glucantime y fue dado de alto por mejoría. Seis meses después se inicia la recaída y al comienzo del presente año lo volvemos a hospitalizar, presentando lesiones ulcero-vegetantes del vértice nasal y porciones vecinas del labio superior, cubiertas por escamo-costras. El paciente se queja de gran rinorrea y obstrucción. El lóbulo de la nariz muy infiltrado y edematoso y se apreciaba destrucción completa de



*Foto N° 9*

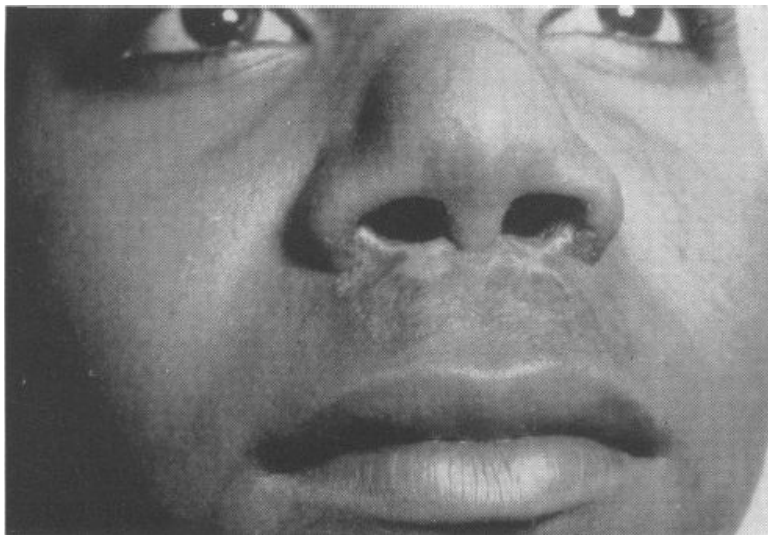
porción cartilaginosa del tabique nasal; fotografía N° 9. Cicatriz atrófica en la pierna izquierda, debida a ulceración sufrida hacia aproximadamente nueve años. Resto del examen físico, normal.

#### *Exámenes complementarios*

Intradermo-reacción de Montenegro ..... positiva fuerte  
Hematología, orinas, pruebas de depuración ureica y de  
creatinina y funcionalismo hepático ..... normales.

3) R. R. O., de 49 años, natural de Ortiz, Edo. Guárico, en quien la afección había comenzado hacía unos 14 años, con ardor de la garganta y tupición de la nariz, apareció luego ulceración del tabique nasal, que fue invadiendo lentamente la faringe y la mucosa bucal. Ronquera progresiva y crisis de tos y asfixia.

En el largo curso de la enfermedad, había sido tratado (en una oportunidad bajo hospitalización) con antimoniales diversos, obteniéndose sólo mejorías transitorias.



*Foto N° 10*

El 17-1-1963 es hospitalizado y presentaba en ese momento el cuadro siguiente: ulceración del labio superior que cubría toda la parte semimucosa y sobrepasaba el borde cutáneo, la superficie era finamente granulosa, muy sangrante, cubierta por exudado purulento y costras serohemáticas. Perforación completa del tabique nasal. Todo el cielo de la boca ocupado por mamelones carnosos muy salientes y hemorrágicos; fotografía N° 11. Afonía casi completa. Tos ocasional, adenopatías múltiples, subangulomaxilares, duras, no dolorosas, desde el tamaño de un frijol hasta el de una aceituna pequeña. El paciente refiere haber enflaquecido mucho en los últimos tiempos y se aprecia quebranto en su estado general y muy pálido.

Laringoscopia directa: faringo-laringe infiltrada y edematosa ; reducción del orificio glótico. Cuerdas vocales verdaderas y falsas, infiltradas y epiglotis con las mismas alteraciones.

Tomografía de laringe: ventrículo lateral derecho discretamente infiltrado y cuerdas vocales algo irregulares, tanto en contornos como en tamaño.

Examen radiológico del tórax : imágenes fibróticas de esclerosis y excavaciones a nivel del segmento postero-externo del lóbulo superior derecho y hacia el hilio pulmonar correspondiente. En vértice pulmonar izquierdo existen asimismo imágenes fibróticas.



*Foto N° 11*

Exámenes repetidos de esputos y del contenido gástrico, incluyendo siembras en medios de cultivo e inoculaciones al cobayo, fueron negativos para B. de Koch.

|                                              |                                  |
|----------------------------------------------|----------------------------------|
| Frotis por aposición de la ulceración labial | parásitos leishmánicos presentes |
| Intradermo-reacción de Montenegro . .        | positiva fuerte (necrosis)       |
| Electrocardiograma .....                     | normal                           |
| Glóbulos rojos .....                         | 3.200.000 por m.m.c.             |
| Glóbulos blancos .....                       | 9.500 por M.M.C.                 |
| Hematócrito .....                            | 32 %%                            |
| Hemoglobina .....                            | 7,40 grms. ;%                    |

## *Tratamiento*

En el primer enfermo, H. E., se utilizó la anfotericina B (Fungizone) \*, iniciándose con dosis de 0,25 miligramos por kilogramo de peso, disueltos en 500 c.c. de solución glucosada al 5 por ciento y administrados lentamente, gota a gota, por vía intravenosa. Un comprimido de meticortén de 5 miligramos se dio dos horas antes de comenzar la inyección y luego cada dos horas en el transcurso; 20 miligramos en total. El medicamento fue administrado en forma interdiaria, aumentándose progresivamente hasta alcanzar un miligramo por kilogramo de peso. En poco menos de un mes, el paciente llegó a recibir 444 miligramos. Se hizo un alto con esta dosis con el fin de observar los resultados clínicoparasitológicos obtenidos; en vista de haberse logrado solamente una mejoría clínica bastante discreta y de encontrarse leishmanias en las lesiones cutáneas con acción patógena para los hamsters, se ensaya después de 45 días, una segunda serie del antibiótico, con las mismas dosis y ritmo que la primera, completándose en el lapso de poco más de tres meses, un total de 2.400 miligramos.

En el paciente D. V., con peso de 40 kilogramos, el fungizone se administró en la misma forma y dosis que la señalada para el primer enfermo, con la sola diferencia de que las siete primeras inyecciones se administraron diariamente. Recibió 1.375 miligramos en un lapso de dos meses y medio.

En el tercer enfermo, R. R. O., el antibiótico se aplicó con reservas, en lo que se refiere a las dosis, debido al estado precario y también por otros motivos, no fue administrado en forma regular. Recibió 1.500 miligramos en el tiempo de dos meses y medio.

## *Reacciones colaterales*

En el primer paciente, H. E., ocurrieron escalofríos y reacciones febriles de 38,5° C. durante la administración de las primeras dosis, pero fueron fácilmente controladas con ac. acetilsalicílico por vía oral. Reacciones flebíticas a nivel de los sitios de inyección, observadas al comienzo de la terapia, se eliminaron con la utilización de 25 miligramos de acetato de prednisolona añadidos a la solución glucosada del antibiótico, en lugar de la administración oral del esteroide. Respecto al funcionamiento renal, las tasas de urea y creatinina, que al inicio eran de 26 y 0,7 miligramos por ciento, respectivamente, aumentaron en forma progresiva llegando a 120 miligramos por ciento de urea y 2,7 miligramos por ciento de creatinina durante la segunda serie, cuando se había alcanzado la dosis

Damos las gracias a la Casa Squibb de Caracas por la gentileza en suministrar-nos el medicamento utilizado en el ensayo.

de 700 miligramos. No fue suspendida la administración del antibiótico, pues en determinaciones subsiguientes se comprobó la disminución de las tasas y durante el resto de la serie se mantuvieron los niveles de urea entre 50 y 80 miligramos y de 1,5 a 1,8 miligramos los de creatinina. Transitoriamente se apreciaron otros efectos colaterales como anorexia, repulsión hacia determinados alimentos y náuseas, pero todos en grado muy moderado.

En los dos pacientes con ataque mucoso, las reacciones colaterales consistieron en escalofríos, fiebre y cierto grado de anorexia; todos estos trastornos fueron bastante moderados y de corta duración. En D. V., los niveles de urea y creatinina que eran al comienzo de 20 y 1 miligramos por ciento, subieron a 47 y 1,3 miligramos por ciento, respectivamente, y en lo que se refiere a R. R. O., sólo hubo un alza de la urea de 45 miligramos por ciento a 62 miligramos por ciento.

El resto de los exámenes permanecieron dentro de límites normales.

### *Resultados obtenidos*

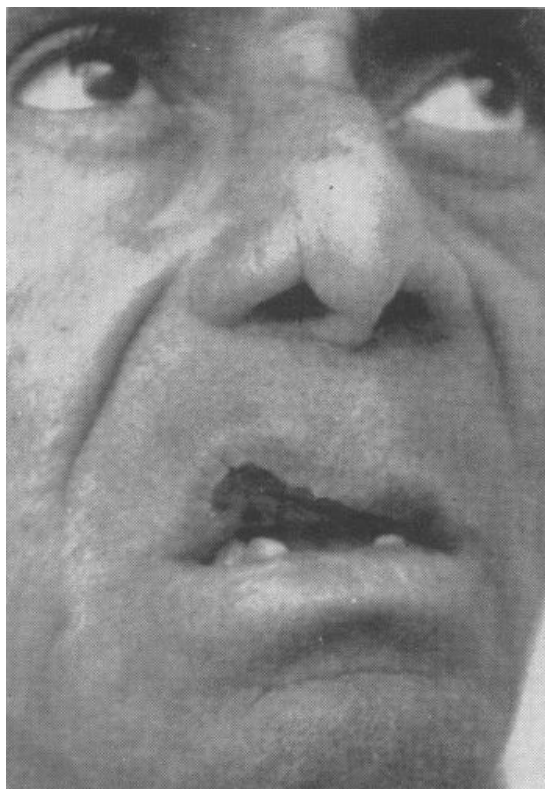
En el enfermo con leishmaniasis de la forma tegumentaria difusa, las placas ulceradas se cicatrizaron en pocos días y los elementos papulosos y nodulares fueron mostrando un progresivo aplanamiento hasta desaparecer completamente, cuando se había inyectado unos 2.000 miligramos de anfotericina B, quedando en su lugar áreas de piel atrófica finamente plegadas; asimismo, las formaciones hiperqueratósicas a nivel de las regiones plantares llegaron a borrarse totalmente ; fotografías 2, 4, 6 y 8. Las globulinas plasmáticas, primitivamente elevadas, volvieron a la normalidad e igualmente las pruebas de labilidad proteica.

Frotis por aposición tomados de diferentes sitios, no mostraron parásitos leishmánicos y las intradermorreacciones de Montenegro con 0,1 y 0,2 c.c. practicadas en zonas de piel aparentemente sana y cicatrizada, resultaron negativas. Fragmentos de piel triturados con solución fisiológica e inyectados por vía subcutánea e intraperitoneal en hamsters jóvenes, fueron negativos (exámenes de piel, testículos y vaginal) después de dos meses de observación.

Hemos examinado semanalmente al paciente por espacio de tres meses y no se ha producido ninguna recaída. En este lapso de observación, se han practicado en dos oportunidades frotis por aposición de ciertos sitios y han sido negativos; también se ha ensayado la intradermorreacción de Montenegro en tres ocasiones, siempre con resultado negativo.

En el paciente D. V., la cicatrización de las ulceraciones nasales y del labio superior era completa, para el tiempo en que había recibido 1 gramo del medicamento; fotografía N° 10.

En lo relativo al enfermo R. R. O., pese a las bajas dosis de anfotericina B inyectadas, las granulaciones del paladar se borraron y asimismo las ulceraciones que presentaba a nivel del labio superior; fotografía N° 12.



*Foto N° 12*

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

En vista de los magníficos resultados obtenidos en el Brasil, en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana y especialmente de las complicaciones mucosas, con anfotericina B, decidimos ensayar el antibiótico en un caso de leishmaniasis tegumentaria difusa, producida por *L. brasiliensis pifanoi*, modalidad considerada como incurable con los recursos terapéuticos conocidos hasta el presente y en dos pacientes con ataque naso-bucofaríngeo.

Al efecto, se eligieron los siguientes enfermos

1) H. E., de 25 años de edad, y con un peso de 55 kilogramos, quien sufría de la afección desde hacía unos 12 años y presentaba nu-

merosos elementos pápulo-nodulares profusamente distribuidos. Todos los medicamentos antileishmánicos utilizados en numerosas ocasiones y a grandes dosis, habían fracasado. Se aplicaron dos series de anfotericina B, una de 444 miligramos, con lo cual sólo se obtuvo una discreta mejoría del proceso y después de un intervalo de 45 días, se administró una segunda serie de 2.400 miligramos, lográndose en el curso de los tres meses que duró la terapia, la completa desaparición de las lesiones.

Exámenes clínicos efectuados periódicamente por un lapso de tres meses después del tratamiento, no han revelado ninguna recaída. Igualmente las investigaciones parasitológicas, frotis por aposición e inocuaciones en animales sensibles (hamsters), han sido negativas.

2) D. V., de 18 años, con 40 kilogramos de peso, presentaba trastornos desde hacía unos seis años, consistentes en ulceración de la mucosa nasal, que se extendía hasta el surco naso-labial, gran inflamación del lóbulo y notoria rinorrea. Recibió 1.375 miligramos de fungizone en el tiempo de dos meses y medio. Se obtuvo la total cicatrización de todas las ulceraciones, cuando había recibido 1 gramo del medicamento.

3) R. R. O., de 49 años de edad, en quien la enfermedad databa de hacía unos 14 años, habiendo recibido tratamientos antimoniales en muchas oportunidades. El cuadro clínico actual mostraba destrucción del tabique nasal, mamelones sangrantes de la bóveda palatina, gran ulceración del labio superior, faringe y laringe infiltradas y edematosas y afonía casi completa. El paciente había perdido bastante peso y se encontraba muy anémico. Las dosis de anfotericina B administradas se mantuvieron bastante bajas; sin embargo, con 500 miligramos se obtuvo la desaparición de las lesiones del paladar y la cicatrización de la ulceración del labio. La medicación, naturalmente, se mantuvo hasta alcanzar un total de 1.500 miligramos.

En los tres pacientes tratados, fueron observadas reacciones colaterales, consistentes en fiebre, escalofríos y anorexia de moderada intensidad, lo cual no ameritó suspender el medicamento.

Los autores consideran que no obstante los magníficos resultados obtenidos, es necesario esperar un tiempo de observación más largo, a fin de concluir respecto a la acción curativa del antibiótico.

## SUMMARY

Considering the excellent results achieved in Brazil, with amphotericin B, in the treatment of american mucocutaneous leishmaniasis and particularly in mucosal complications, we decided to test this antibiotic in a case of diffuse mucocutaneous leishmaniasis, produced by

*L. Braziliensis pifanoi*, a modus considered incurable with presently known therapeutic resources and in two patients with naso-oral-pharyngeal attack.

To this effect, the following patients were chosen

(1) H. E., age 25, weight 55 kilograms, who had been suffering the disease 12 years since and presented numerous papulonodular elements profusely spread. All antileishmaniasis medicament used in numerous occasions and at large doses had failed. Two series of amphotericin B were administered, the first one consistent of 444 milligrams, produced a slight improvement in the process and the second series consistent of 2,400 milligrams, given subsequently at an interval of 45 days, resulted into the entire disappearance of the lesions, within the 3 months duration of the treatment.

Periodical clinical examinations during a lapse of 3 months following treatment, did not reveal any relapse. Likewise, parasitological investigations, smears and inoculations in sensitive animals (hamsters) were negative.

(2) D. V., age 18, weight 40 kilograms, and been affected 6 years since, presenting muconasal ulceration spread through to the nasolabial passage, great swelling of the lobule and notorious rhinorrhoea. The patient received 1,375 milligrams of amphotericin B (fungizone) during 2 1/2 months. Complete cicatrization was attained upon having received 1 gram of the medicine.

(3) R. R. O., age 49, who had been suffering the disease 14 years since, during which time he did receive antimonial treatment in many occasions. The actual clinical aspect revealed destruction of the nasal wall, bleeding mamillated growths in the palate, great ulceration of the upper lip, infiltrated and edematous pharynx and larynx and almost complete aphonia. The patient had lost considerable weight and was very anaemic. The doses of amphotericin B, administered, were maintained quite low; notwithstanding, with only 500 milligrams, disappearance of the palate and cicatrization of the ulceration of the lip was accomplished. Naturally, the medicament was maintained to a total dose of 1,500 milligrams.

As to these 3 patients, side effects were observed, consistent of fever, chills and anorexia of moderate intensity, which did not merit suspension of the treatment.

Notwithstanding the excellent results achieved, the authors are of the opinion, that a longer course of observations is necessary towards a definite conclusion, as to the curative action of the antibiotic.

## BIBLIOGRAFIA

- Furtado, T. A. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pela Anfotericina B. "O Hospital". Vol. 59. Nº 5. Maio 1961. Rio de Janeiro.
- Furtado, T. A. Tratamento de leishmaniose tegumentar americana com a anfotericina B. Resultados preliminares en cuatro casos. Nota previa apresentada á Sociedade Brasileira de Dermatología. (Secao de Minas Gerais) em reuniao de 10 de marco de 1959.
- Lacaz, C. S., Paiva, L., Sampaio, S. A. P., Godoy, J. T. e Mion, D. O tratamento da leishmaniose tegumentar americana com a anfotericina B. (Nota previa). Rev. Paulista Med. 55:86, 1959.
- Medina, Rafael y Romero, J. Estudio sobre la leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. Dermatología Venezolana. Vol. 1. Nº 1. Caracas, die. 1957.
- Miranda, J. L., Lima, N. D. S. e Da Cunha, J. F. A anfotericina B. na terapepéutica da leishmaniose tegumentar americana. "O Hospital". Vol. 59. Nº 6. Junho 1961. Rio de Janeiro.
- Sampaio, S. A. P. Tratamento da blastomicose sul-americana com anfotericina B. Tese de concurso para Profesor Catedrático de Clínica Dermatológica é Sifilográfica da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. Sao Paulo, 1960.
- Sampaio, S. A. P., Godoy, J. T., Paiva, L., Dillon, N. L. e Lacaz, C. S. The Treatment of American (Mucocutaneous) Leishmaniasis with Amphotericin B. Arch. Derm. Vol. 82, pp. 627-635. October 1960.