

LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA

TRATAMIENTO

Dr. Antonio José Rondón Lugo*

MEDIDAS GENERALES

Control de la infección bacteriana es conveniente, tanto es así que con sólo las medidas higiénicas de limpieza y tratamiento de la infección sobre-agregada, los pacientes mejoran sus lesiones, disminuyendo y desapareciendo la secreción, dolor e inflamación. Sustancias antisépticas, antibióticos tópicos y antibióticos sistémicos se emplean según el caso.

En pacientes con lesiones mucosas, principalmente con localización laríngea es conveniente el empleo de esteroides sistémicos o de antiinflamatorios no esteroideos.

TRATAMIENTOS ESPECIFICOS

La evaluación previa, clínica e inmológica es necesaria, la respuesta a los tratamientos varía en la misma forma como se presenta la diversidad de manifestaciones clínico-inmunológicas en el espectro que ha sido descrito previamente. Un porcentaje de pacientes que podría variar de 5-10% curan espontánea

mente, esto puede deducirse por la aparición de personas, leishmanina positiva, en áreas endémicas y que no recuerdan ningún diagnóstico ni tratamiento específico, posiblemente eran lesiones pequeñas o que fueron confundidas con procesos de piodermatitis u otras enfermedades y tratados de manera no específica. La localización de la lesión influye en la curación, hemos observado que aquellas lesiones en los miembros inferiores son más resistentes a la curación, posiblemente se agrega el factor de éstasis, frecuente en muchas personas.^{1,2}

ANTIMONIALES

Constituyen el tratamiento más empleado. Antimoniato Meglumine (Glucantime) y el Stibogluconato de sodio (Pentostan).

Hay poco conocimiento sobre el método de actuar de los antimoniales en esta enfermedad. El Stibogluconato de Sodio a altas concentraciones inhibe la glucosa de los promastigotes de la L. Trópica y la fijación de CO₂ y Glicólisis anaeróbica. En cuanto al Meglumine hay menos datos, pero sí se sabe que es inactivo in vitro. Otra droga antimonial es la Glycosida Dextran.

Los Antimoniales han sido empleados desde hace siglos contra los tripanosomas y desde 1912 contra la leishmaniasis por Vianna. Los antimoniales trivalentes son muy tóxicos.

Antimoniales:

- 1.- Derivados Benzeno. Acido Stibónico
 - a) Sales de sodium de ácido Stibónico: Stibamine y Stibosan.
 - b) Acetyl derivado de Stibamine: Stibacetyln y Stibenyl.
 - c) Diethylamine derivado de Stibacetin: Ethyl Stibamine. Neostibosan.
 - d) Sal de urea de ácido Stibanílico: urea Stibamine: urea atibol.
 - e) Stilburea.
 - f) Nitrógeno glucósido de Stibamine: Neostan.
- 2.- Derivados de ácido stibónico.
 - a) Stibogluconato de sodio rensan, tostan, solustibosan, solyusormin, stibaniate, dibanate, stibek.

* Jefe Sección Clínica. Jefe de Cátedra de Dermatología. Instituto de Biomedicina.

- b) N-mettil. Glucamine, anti-moniato-meglumine, antimoniato, glucantime, prostih.

El PentostanR y el GlucantimeR no son absorbidos por la boca, 10 mgs. intramuscular x kg. peso produce niveles de 10 ng ml. a las 2 horas, por vía intravenosa, los niveles son rápidos. La inyección subcutánea produce niveles de 4,8 ug/ml a la hora. Son eliminados por el riñón, en 3 fases, en tiempo promedio de 1/2, 2 y 53 horas.

Diez mg. por kg de Pentostan en inyección intramuscular, se elimina 57-84% a las 6 horas y 80% a las 24 horas. Puede ser eliminado como antimoniato pentavalente y 5% es excretado como trivalente. El Pentostan se encuentra preferentemente en el bazo de los Hamsters. Los antimoniales pentavalentes pueden actuar en diferentes formas, pero contra las leishmanias incluye inhibición de la purina nucleotídica trifosfato y en la síntesis macromolecular.

TOXICIDAD

Los antimoniales se han empleado en miles de pacientes con leishmaniasis y algunos efectos colaterales pueden agravarse por las condiciones generales de los pacientes. puede ocasionar daño cardíaco, hepático y renal.

Reporte de complicaciones. Agranulocitosis (1 caso), náuseas, vómitos 4%, mialgias-artralgias, dolor abdominal 1%, diarrea 22%, tos 25%. neumonía (4 casos), hemorragias (2 casos). Rash alérgico (2 casos). albuminuria (10%), convulsión (1 caso en 1 epiléptico), bradicardia (1 caso), trastorno Ekg. fiebre 2-23%, muerte 4 casos.

Los trastornos electrocardiográficos más frecuentes son alteraciones del QT y trastornos de repolarización, así como la presencia de extrasístoles.

Desde el punto de vista hepático puede aparecer elevación de las transaminasas, la función renal puede alterarse y elevarse la creatinina y aparecer albuminuria. En la práctica

se aconseja realizar evaluación previa de EKG, hematología, pbs. hepáticas, creatinina y orina; que se realizan previo a iniciar cada ciclo de tratamiento y durante los ciclos, dependiendo de la edad, condiciones del paciente y la evolución. Los casos de muerte. dos fueron en pacientes hospitalizados en el Hospital Vargas se les administraba Glucantime IM, a dosis de 100 mg/Kg/ día y presentaron paro cardíaco, en esa oportunidad (1970) se conocía poco los efectos adversos de este medicamento y la dosis empleada era muy elevada, además que eran campesinos que posiblemente también estaban infectados de chagas, la otra paciente falleció en otro hospital y presentaba leishmaniasis cutánea difusa, se le administraba Glucantime 100 mgs/IM, asociada a anfotericina IV.

DOSIS

La experiencia en Venezuela es con el Glucantime. Se presenta en ampollas de color cristalino de 5 cc con 1,5 gr. total, 1 cc = 300 mg. Se emplea por vía intramuscular, aunque hay países donde se administra también por vía IV, también se emplea intralesional. Se administra en ciclos de 15-20 días con descanso de 10 días, la dosis de antimoniato es de 50 mg/kg/día peso/día, durante mucho tiempo se dijo que la efectividad dependía de la mayor dosis administrada, sin embargo cada día se plantea usar menos dosis y fraccionarlas; lo ideal sería cada 8 horas, pero en la práctica se administra cada 12 horas.

Hay casos que no responden, o recaen con los tratamientos antimoniales.

El tratamiento debe continuar hasta que clínica y parasitológicamente se demuestre la curación. Sin embargo con 3 series de 20 días cada una, si no se observa mejoría o curación se puede hablar de fracaso de este medicamento .3.4.5 También se ha empleado intralesional una vez semanal, se disminuye el costo y efectos secundarios.⁶

ANFOTERICINA B⁷

Es un antibiótico polienico, micrófilo que actúa sobre esteroides y fosfolípidos en las membranas de las células, siendo efectivo contra algunos hongos y leishmanias. No se absorbe por vía oral y se administra por vía IV, es termolábil, su vida media es de 24 horas, excretándose lentamente por la orina. Los efectos secundarios más frecuentes son a nivel renal (25%) con aumento de la creatinina, acidosis. Hipocalcemia, poliuria. Pero todo es reversible al discontinuar el medicamento. Anemia se desarrolla por depresión de la médula ósea y hemólisis.

Se presenta en frasco ampolla de 50 mgs. se diluye con 10 cc de solución glucosada 5% (cada cc = 5 mgs) la dosis a administrar se diluye en 500 cc de solución glucosada 5%, que se administra durante aproximadamente 4 horas. La primera dosis es de 10 mgs. las otras se van aumentando a un promedio de 0,20 mg/kg, hasta una dosis máxima de 1 mg. por kg de peso por cada administración, complementando 1 a 1,5 gr. como dosis total acumulativa; se administra 3 a 4 veces semanal. Se administran previamente antihistamínicos, ácido acetilsalicílico o dipirona, algunos recomiendan también el empleo de esteroides cuya práctica no es muy recomendable.

El uso de la anfotericina es principalmente en casos resistentes al glucantime y en la localización mucosa.

Existe la anfotericina liposomal (Ambisome) que se administra a dosis de 3 mg/kg/día por 21 días con excelentes resultados aún en casos que fueron resistentes a otras terapias.⁸

PENTAMIDINA

En Venezuela este medicamento no se emplea, sin embargo hay bastante experiencia en Brasil y Guyana Francesa. Se ha empleado contra tripanosoma, babesia, leishmanias y pneumocystis carinii. Contras las leishmanias, daña el DNA del kineto

plasto y el complejo mitocondrial. Hay 2 medicamentos, la Pentamidina Isothionate (Pentamidina) y la Pentamidina dimethanesulphonato (Lomidine), la eficacia y la toxicidad son similares. No se administra por vía oral, se excreta lentamente en 5 días por la orina y las heces. Se ha encontrado trazas en la orina hasta 217 días después de su administración.

Efectos secundarios: Inmediatos: sensación de quemazón, cefalea, dolor retroesternal, ansiedad, náuseas, vómitos, enrojecimiento de la cara, hipotensión, taquicardia y síncope. Efectos acumulativos: debilidad, náuseas, vómitos, dolor abdominal y daño pancreático, alteración del metabolismo de los glucósidos, ocurre hipoglicemia por daño hepático, hiperglicemia y diabetes, por daño pancreático, hipotensión, taquicardia, alteraciones electrocardiográficas y muerte.

La dosis recomendable es de 4 mg/kg pero a veces se emplea a dosis mas bajas de 2 mg/kg, se administra 1-2 veces semanal pero también se ha empleado por tiempo de 10 días continuos.⁹

CICLOGUANIL

Droga empleada contra la malaria. Fue empleado por Convit y col.¹⁰ en casos de leishmaniasis mucosa, sin resultado beneficioso; sin embargo se han reportado casos de LCL producida por leishmanias del complejo mexicana que han respondido a este medicamento.

ALOPURINOL

In vitro es capaz de inhibir la sintetasa adenyosuccinate del parásito o la adinina phosphoribo syl-transferasa. Se ha empleado en casos de leishmaniasis visceral y en algunos casos de LCL.¹¹

Se ha demostrado en combinación con antimonial y solo que no hay diferencias en tratamiento in vitro. En el Hospital Vargas fueron tratados 4 casos de leishmaniasis cutánea localizada con curación de 2 pacientes.

RIFAMPICINA

Presenta actividad antileishmánica, inhibe la transcripción de 75 y 125 RNA kinetoplasto. El tratamiento es de 1-4 meses con dosis de 600 mgs/días. Los efectos secundarios son principalmente a nivel hepático. Los beneficios son contra la L. trópica.¹²

TRIMETROPIN

Se ha empleado contra leishmaniasis producida por L. amazonensis in vitro, pero no en ratones. Los casos que responden son principalmente aquellos producidos por L. trópica.¹²

NIFURTIMOX

Se emplea en la enfermedad de chagas, ha sido útil in vitro, pero no en animales. 12

NITRIDAZOLE

Inhibe el crecimiento de L. brasiliensis in vitro. Otras drogas con efecto no comprobado que se han empleado son Pirimethamina, quinina 5 fluorocitosina.

KETOCONAZOL

Se ha empleado principalmente en casos producidos por L. mexicana. En el Instituto de Investigaciones "José Witremundo Torrealba". El equipo dirigido por el Dr. J.V. Scorza lo ha empleado en leishmaniasis cutánea y cutánea mucosa. Hay trabajos^{13,14} donde se demuestra la efectividad del Ketoconazol a dosis de 600 mgs diarios por 28 días curando 76%, pero con 27% de efectos secundarios hepáticos, todos reversibles. En otros trabajos se nota la diferencia de respuesta cuando se trata de L. mexicana curando 89% y menor con L. braziliensis.

El Itraconazol también ha sido usado en L. trópica.¹⁵

TERMOTERAPIA

Se ha demostrado que a la temperatura por encima de 37°C mueren

los parásitos leishmánicos, ya eso lo sabían los Incas en la época precolombina quienes usaban el calor para tratarse las úlceras, las cuales posiblemente eran casos de leishmaniasis.¹⁶

En 1974 Mutinga¹⁷ y colaboradores tratan 5 pacientes con calor, 2 con agua caliente y 3 con rayos ultravioleta, produciendo curación de las lesiones. Neva y colaboradores¹⁸ trataron 3 pacientes con DCL a temperaturas de 39-41°C con buena respuesta. Rondón y col. trataron pacientes con LCL logrando la curación.⁷⁹

Hay un estudio comparativo realizado en Guatemala con soldados del ejército, donde a un grupo se le trató con calor 50°C por 30 segundos una vez semanal por 13 meses y otro grupo se trató con antimonial IM por 15 días y otro grupo con placebo, las curaciones fueron 73% de curación con termoterapia y Glucantime y 27% con placebo.²⁰

CRIOTERAPIA

Ha sido empleada con éxito por varios dermatólogos²¹ en una o dos sesiones.

LASER CO₂

Ha sido empleado como tratamiento de leishmaniasis cutánea localizada.²²

QUINONAS

Un grupo de indígenas del Amazona Boliviana ha empleado la corteza de un tallo de una planta denominada Pera benensis, se trata de un extracto de cloroformo que contiene quinonas.²³ Derivados de la Berberina. Es un alcaloide cuaternario que ha sido efectiva contra L. Donovan y Brasiliensis.²⁴ Aceturato y Diminazeno: se encontró tópicamente que puede ser efectiva contra L. trópica.

DAPSONA

A dosis de 100 mgs VO, bid por 6 semanas ha sido empleada principalmente en casos de L. trópica.²⁵

En trabajos del Dr. J. V. Scorza, Hernández Ospino, A. Marcusi, M. Araujo P. en 1988 comprobaron clínicamente el sinergismo entre el Glucantime y la Gabromicina, en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria del Edo. Trujillo. Actualmente este tratamiento no está en uso por la imposibilidad de obtener la Gabromicina, sin embargo su efectividad fue comprobada experimentalmente en 230 pacientes.²⁶ Se ha empleado también por el Dr. Scorza y colaboradores inyección intralesional de Glucantime²⁷ una vez semanal y máximo de 6 semanas. Así como inyección intralesional del complejo antimonial (ulamina) una vez semanal hasta por 7 semanas y la mezcla de ulamina con lidocaína al 1/1000 sin epinefrina una vez semanal hasta por 6 semanas.

FACTOR DE TRANSFERENCIA

En Venezuela la Dra. O. Delgado ha usado el factor de transferencia en 5 pacientes de leishmaniasis que no respondían a los tratamientos habituales.²⁸

Una serie de proyectos se realizan actualmente en Venezuela y a nivel mundial ensayando múltiples terapéuticas.

INMUNOTERAPIA

Los antimoniales, que constituyen el medicamento de elección en la leishmaniasis presentan varios inconvenientes.

- 1.- La necesidad de múltiples dosis.
- 2.- Los efectos secundarios frecuentes.
- 3.- La infraestructura necesaria para su aplicación.
- 4.- El alto costo del medicamento que en muchos casos imposibilita su adquisición.

Todos esos factores se sumaron para iniciar un tratamiento de Inmunoterapia que consiste en el desarrollo de un modelo de vacuna basado en una mezcla de promastigotes de leishmaniasis mas BCG, se demos

tró la eficacia de dicho tratamiento sin los efectos severos de los antimoniales, facilidad de aplicación en áreas rurales, bajo costo y con una efectividad terapéutica similar²⁹

En un segundo ensayo se aumentó el número de casos, se incluyeron pacientes de diferentes áreas del país, se compararon diferentes productos biológicos, se estandarizó el tratamiento local. Los resultados en 217 pacientes demostraron curación mayor de 90% en los grupos tratados con glucantime e inmunoterapia, mientras que con BCG sólo la curación fue considerablemente más baja (42%) y en tiempo más prolongado los efectos secundarios fueron de menos de 5% en los pacientes que recibieron inmunoterapia o BCG solo. en contraste con 49% en aquellos que recibieron quimioterapia. Además se apreció la cura en 11 casos de pacientes de la zona intermedia, y mejoría de 9 de 10 pacientes con leishmaniasis difusa.^{30, 31, 32}

En un tercer ensayo se inicia con varios grupos de tratamiento:

- 1.- Promastigotes de *L. mexicana* muertas por calor mas BCG.
- 2.- Promastigotes de *L. mexicana* muerta por formo) mas BCG.
- 3.- Promastigotes de *L. brasiliensis* muertas por calor más BCG.
- 4.- BCG solo.
- 5.- Quimioterapia (meqglubine) a razón de 50 mgs/kg de peso por dosis en series de 20 días y un total de 2-3 series.

Los resultados demostraron los porcentajes de curación:

Grupo 1	87,1
Grupo 2	73,1
Grupo 3	94,6%
Grupo 4	51,1%
Grupo 5	92,6%

El grupo tratado con quimioterapia no demostró diferencia significativa salvo con el grupo tratado con

BCG solo. Se trataron 17 pacientes del área intermedia donde se demostró que la combinación de BCG y quimioterapia fue muy efectiva; igualmente en los casos de leishmaniasis difusa.

Los pacientes con lesiones mucosas fueron 65 y se notó efectividad mayor con la combinación de IT y QT.

El método de administración consiste en administrar de manera intradérmica, con dosis de BCG variable, en la primera dosis dependiendo del PPD, cuando es menor de 10 mm se mezcla con 0,2 mgs. de BCG; de 10 a 20 mm se usa 0,02 mg y 0,01 mg en casos de PPD mayor de 20 mm, se administra una dosis cada seis semanas en las regiones deltoideas, y son 2 a 3 dosis. En los pacientes del área intermedia y difusa se administran mayor número de dosis. Los efectos secundarios más frecuentes son: inflamación y producción de absceso en la zona inyectada, que es necesario en ocasiones drenar. No se ha empleado en mujeres embarazadas.

Por tal sentido en el Instituto de Biomedicina se emplea de manera rutinaria la inmunoterapia en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rondón Lugo AJ. Tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. *Derm Venez.* 1984; 20: 44-9.
- 2.- Rondón Lugo AJ. Tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. *Arch Vno Farm y Terap.* 1984; 3(1): 20-2.
- 3.- Belfort E, Medina R. Tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana en su forma mucosa. *Derm Venez.* 1971.
- 4.- Schewach Millet M, Hashomer T, Fisher B, Semah D. Leishmaniasis recidivants treated with sodium Stibogluconate. *Cutis.* 1981; 28: 67-9.

- 5.- Rezzano S, Armas JA, Horend G, Scorza JR. Quimioterapia experimental. En: Leishmaniasis cutánea. Acción del Glucantime y del Humatin sobre leishmania garnhami y leishmania brasiliensis en hamsters. Acta C Cient Venez. 1984; 35: 394-403.
- 6.- Solano E, Hidalgo H, Zeledón R. Tratamiento intralesional exitoso de la Leishmaniasis por leishmania brasiliensis panamensis con glucantime. Med Ct ILA. 1984; 811: 1924.
- 7.- Belfort E, Medina R. Anfotericina B en el tratamiento de leishmaniasis tegumentaria americana. Derm Venez. 1962; 1-2: 317.
- 8.- Croft S, Davidson R, Thornton E. Liposomal anfotericin in the treatment of visceral leishmaniasis. J Antimicrob chemother. 1991; 28: 111-8.
- 9.- Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of Pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. Clin Infect Dis. 1993; 16: 417-25.
- 10.- Convit J, Rondón Lugo AJ. Comunicación personal.
- 11.- David M, Fuerman E. Cutaneous Leishmaniasis treated with trimethoprim sulfa methoxasol. Hare Fuah. 1977; 92: 334-5.
- 12.- Peters W, Killick T. The leishmaniasis in biology and medicine. Academic Press. 1987, vol II.
- 13.- Saenz R, Paz H, Berman J. Efficacy of Ketoconazole. Against 2 leishmania brasiliensis panamensis cutaneous leishmaniasis. Am J Med. 1980; 80: 147-55.
- 14.- Navin T, Arana B, Arana F. Placebo controlled clinical trial of sodium Stibogluconate versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis. 1992; 165: 528-34.
- 15.- Valda Rodríguez L, Calderón S. Itraconazol en el tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. Act Terap Dermatol. 1988; 11: 376-81.
- 16.- Sack D, Barral A, Neva F. Thermosensitivity patterns of old vs new world cutaneous strains of leishmania growing within mouse peritoneal macrophages in vitro. Am J Trop Med Hyg. 1983; 32: 300-4.
- 17.- Mutinga MJ, Mngola E. Alternate treatment of cutaneous leishmaniasis. East African Med J. 1974; 51(8): 78.
- 18.- Neva F, Petersen E, Corsey R, Bogaert H, Martínez D. Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 1984; 33: 800-4.
- 19.- Rondón Lugo A, Benzaquen S, Convit J, Aranzazu N. Uso de la termoterapia en leishmaniasis. Med Priv. 1989; 6(2): 53-56.
- 20.- Navin T, Arana B, Arana F, et al. Placebo controlled clinical trial of meglumine antimoniate vs localized controlled veat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. Am J Trop Med Hyg. 1990; 42: 43-50.
- 21.- Darouti AL, Rubaie S. Cutaneous leishmaniasis treatment with combined cryotherapy and intralesional Stibogluconate injection. Int J Derm. 1990; 29: 56-9.
- 22.- Babajev K, Babajev O, Korepanoy V. Treatment of cutaneous leishmaniasis using a carbon dioxide laser. Boll World Health Organ. 1991; 69: 103-6.
- 23.- Fournet A, Barrios A, Muñoz V, et al. Effect of natural naphthoquinones in Balb/c mice infected with leishmania amazonensis and L. venezuelensis. Trom Med Parasitol. 1992; 43: 219-22.
- 24.- Fournet A, Angelo A, Muñoz V, Roblot F. Biological and chemical studies of pera benensis a Bolivian plant used in folk medicine as treatment of cutaneous leishmaniasis. J Ethmo Pharmacol. 1992; 37: 159-64.
- 25.- Dogra J. A double blind study on the efficacy of oral dapsone in efficacy leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1991; 85: 212-3.
- 26.- Scorza JV, Hernández Ospino A, Araujo P. Comprobación clínica del sinergismo entre el Glucantime y la Gabromicina en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria del Edo. Trujillo, Venezuela. Bol Dir Malar y San Amb. 1988; 28: 23-6.
- 27.- Scorza IV. Comunicación personal.
- 28.- Delgado O, Romano E, Belfort E, Piñano F, Scorza JV, Rojas T. Dialyzable leucocyte extract therapy in immunodepressed patients with cutaneous leishmaniasis. Clin Immunol Immunopathol. 1981, 19: 351.
- 29.- Convit J, Rondón Lugo AJ, Ulrich M, Castellanos PL. Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis. Lancet. 1987; 401-5.
- 30.- Convit J, Castellanos PL, Ulrich M, Castés M, Rondón Lugo AJ. Immunotherapy of localized, intermediate and diffuse forms of american cutaneous leishmaniasis. The Journal Infect Dis. 1989; 160(1): 104-15.
- 31.- Convit J, Castellanos PL, Ulrich M, Rondón Lugo AJ. Situación actual de la inmunoterapia de leishmaniasis. Derm Venez. 1988; 26(1-2): 11-5.
- 32.- Convit J, Castellanos PL, Rondón Lugo AJ. Inmunoterapia. una alternativa en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea localizada. Act Derm Sifilig. 1987; 1: 83.