

Terapéutica de las Leishmaniasis Americanas. Nuevas recomendaciones

IVÁN DARÍO VÉLEZ, ALEJANDRA JIMÉNEZ, CATALINA LE CACHEUX, DANIEL VÁSQUEZ, LILIANA LÓPEZ

Resumen:

Durante más de 30 años el tratamiento de las diferentes formas de *leishmaniasis* tuvo como medicamento de elección los antimoniales pentavalentes (Glucantime® y Pentostam®), las dificultades asociadas al tratamiento, en ocasiones fatales, creó la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas tanto locales como sistémicas. En el 2010, durante la última reunión del Comité de Expertos de la OMS, dichas opciones fueron recogidas y adoptadas, se dejó en manos del médico tratante la decisión de que esquema terapéutico utilizar en su paciente, de acuerdo a las características clínicas de la enfermedad, la especie del parásito, el estado inmune del paciente y la disponibilidad de medicamentos, hasta en ocasiones no administrar ningún medicamento, como puede ser el caso de lesiones en proceso de cicatrización, sea en forma espontánea o por tratamientos empíricos y aun en pacientes con leishmaniasis atípica. En este artículo se describen las diferentes opciones de tratamiento sistémico y local, como también se orienta al clínico al tratamiento específico según la especie del parásito.

Palabras clave: *Leishmaniasis, Antiamoniales pentavalentes, Miltefosina, Anfotericina B, Isetionato de Pentamidina, Paromomicina, Termoterapia, crioterapia.*

Leishmaniasis Therapy. New Recommendations

Abstract:

For more than 30 years, the standard for treating the different forms of leishmaniasis were pentavalent antimonials (Glucantime and pentostam), the pitfalls associated to the treatment, sometimes leading to death, created the need to develop new therapeutic alternatives both local and systemic. In 2010, during the last meeting of the WHO executive board, those alternatives were gathered and implemented; they left to the clinician the decision of the treatment scheme to be used with each patient, according to the clinical characteristics of the disease, the parasite species, immune status of the patient and the availability of medication. In some cases they could decide not to administer any medication, as for example in scarring lesions, where the healing was spontaneous, or by empirical treatments, or in patients with atypical leishmaniasis. In this article the different treatments, local and systemic, will be described, and the clinician will be oriented towards a specific treatment according to the parasite species.

Key words: *Leishmaniasis, Pentavalent antimonials, Miltefosine, Amphotericin B, Pentamidine isethionate, Paromomycin, Thermo-therapy, cryotherapy.*

Introducción

Durante más de 30 años el tratamiento de las diferentes formas de leishmaniasis tuvo como medicamento de elección los antimoniales pentavalentes (Glucantime® y Pentostam®), con excepción de Venezuela donde el programa nacional estableció la inmunoterapia como primera línea de tratamiento.¹⁻³

Dificultades asociadas al tratamiento con antimoniales como son sus efectos adversos, a veces fatales, la vía de aplicación parenteral, la duración del tratamiento de 3 a 4 semanas, la poca disponibilidad en áreas endémicas, los costos y la aparición cada vez mayor de cepas resistentes, llevó a la búsqueda de alternativas terapéuticas tanto locales como sistémicas^{2,4}.

Para la leishmaniasis cutánea (LC), especialmente la producida por las especies *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis*, que además de producir leishmaniasis cutánea pueden ocasionar compromiso mucoso, se postuló y aceptó durante muchos años que el tratamiento debía ser por vía sistémica y prolongado (3 semanas). Investigaciones de campo demostraron que los tratamientos sistémicos y a altas dosis no logran eliminar completamente los parásitos del organismo, y que aun recibiendo estos esquemas completos no se garantizaba la no aparición ulterior de leishmaniasis mucosa (LM), ello, asociado a la toxicidad de estos medicamentos llevó a replantear los esquemas y considerar los tratamientos locales como una mejor opción⁵.

Los llamados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de organismos internacionales a buscar nuevos medicamentos para esta, una de las más olvidadas entre las enfermedades tropicales desatendidas, llevó al desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos, locales y sistémicos, los cuales fueron recogidos y adoptados por el Comité de Expertos de la OMS en su última reunión de mayo del 2010⁵.

Este Comité replanteo totalmente las recomendaciones de tratamiento para las diferentes formas clínicas y manifestaciones ocasionadas por las diferentes especies de *Leishmania* en el mundo y dejó en manos del médico tratante la decisión de que esquema terapéutico utilizar en su paciente, de acuerdo a las características clínicas de la enfermedad, la especie del parásito, el estado inmune del paciente y la disponibilidad de medicamentos. La OMS no estableció un ranking de prioridad en cuanto al tratamiento que debe utilizarse para la leishmaniasis cutánea, pero sí para la leishmaniasis visceral⁵.

El polimorfismo clínico de la leishmaniasis cutánea americana va desde las formas "atípicas" ocasionadas por *L. infantum*, muy frecuentes en Centroamérica y que cursan con lesiones nodulares, pequeñas, crónicas que prácticamente no deterioran la calidad de vida del paciente, pasando por las lesiones típicas, sean ulcerosas, en placa, verrugosas o vegetantes, producidas por múltiples especies, hasta la leishmaniasis cutánea diseminada, producidas principalmente por *L. panamensis* y *L. braziliensis* y la leishmaniasis difusa ocasionada principalmente por *L. amazonensis*, esta última produce una gran anergia específica contra el parásito y por lo tanto mala o poca respuesta terapéutica.

Ante este panorama tan variado el Comité de Expertos deja a consideración del médico tratante, el manejo del paciente, que puede ir desde no administrar medicamento, como puede ser el caso de lesiones en proceso de cicatrización, sea en forma espontánea o por tratamientos empíricos y aun en pacientes con

leishmaniasis atípica; el tratamiento local con la aplicación de termoterapia, crioterapia, antimoniales intralesionales o cremas que están en desarrollo como la paromomicina y la anfotericina B (Anfoleish 3%) o tratamiento sistémico oral o parenteral⁵.

A continuación se presenta una breve descripción de cada uno de estos.

Tratamientos locales

Termoterapia: En comunidades campesinas de muchos países es frecuente la aplicación de cáusticos en las lesiones, logrando en muchos casos la curación de la enfermedad. Dichas observaciones llevaron al desarrollo de la termoterapia como opción terapéutica.

En la actualidad se cuenta con un equipo (Thermomed®), que cuenta con un electrodo que al aplicarse en la piel produce ondas electromagnéticas que generan una temperatura de 50°C. Previa anestesia local con Xylocaina los electrodos se aplican sobre la lesión, en aplicaciones sucesivas de 30 segundos cada una, hasta cubrir toda el área, incluidos los bordes activos. El procedimiento se repite cada 4 a 7 días para un total de 2 a 4 aplicaciones. Posterior a cada sesión se debe continuar con la aplicación de un antibiótico tópico tres veces al día hasta una semana después de la última sesión y de gran importancia una adecuada asepsia de la herida y el retiro de costras^{6,7}.

Crioterapia: similar a la anterior, se aplica sobre las lesiones nitrógeno líquido, 1 o 2 veces por semana durante 4 a 6 semanas. Es un procedimiento doloroso pero simple, no requiere de anestesia local y no tiene efectos sistémicos. Cada sesión consiste en la aplicación del nitrógeno líquido (-195,8°C) dos veces en la lesión por un periodo de 10 a 15 segundos, con un intervalo de 20 segundos. Se debe tener cuidado con la piel sana perilesional y el procedimiento debe ser realizado por personal experto. Los cuidados posteriores son los mismos que los de la termoterapia⁸.

Antimoniales intralesionales: la dosis recomendada es de 1 a 5 ml por sesión cada 3 a 7 días, para un total de 1–5 sesiones. El procedimiento a seguir consiste en realizar una buena asepsia de la lesión y posteriormente se infiltra el medicamento con una aguja de pequeño calibre de forma intradérmica y subcutánea a partir de la piel sana, hasta palidecer los bordes de la lesión cubriendo la base de la misma⁸.

Cremas leishmanicidas: Actualmente se encuentran en fase de evaluación clínica y con resultados muy promisorios, la Paromomicina, desarrollada por el instituto Walter Reed de Washington y la Anfoleish®, una preparación con Anfotericina B al 3 % desarrollada en Colombia^{9,10}.

Tratamientos Sistémicos

Antimoniales pentavalentes (Sb⁵): Los antimoniales pentavalentes para el tratamiento de la leishmaniasis se están utilizando

desde 1947. En el mercado se encuentra el estibogluconato de sodio (Pentostam) y el antimonio de meglumina (Glucantime®). La vía de administración es parenteral, intramuscular (IM) o intravenosa (IV). Tiene una vida media de 8 horas en adultos y de 5 horas en niños; se elimina por excreción urinaria entre 24 y 76 horas después de la administración. La respuesta al tratamiento varía considerablemente dependiendo de la especie y cepa del parásito, estado inmunológico del paciente y la presentación clínica de la enfermedad. Los efectos adversos más comunes y principales responsables de la interrupción del tratamiento, son los relacionados con el sistema músculo esquelético, como mialgias y artralgias, en ocasiones severas, con mayor incidencia en pacientes mayores; trastornos cardíacos y hepáticos, en ocasiones fatales, además de cefalea, anorexia, náuseas y fiebre. El daño hepático puede llevar a aumento de la alaninoamino-transferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, y lipasa sérica; frecuentemente se presenta hiperamylasemia asociada o no a pancreatitis aguda, con náuseas y dolor abdominal; ocasionalmente han sido reportados disminución de la hemoglobina, leucocitosis e incremento de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico y de creatinina por disfunción tubular renal. En el electrocardiograma (ECG) se pueden encontrar cambios como aumento de la amplitud de la onda P, inversión de la onda T o disminución en su voltaje, elevación del segmento ST, y prolongación del intervalo QT, los cuales revierten al final del tratamiento. Los antimoniales no deben ser administrados en embarazo ni durante la lactancia materna.

La dosis recomendada para aplicación parental (Intramuscular o Intravenoso) es de 20 mg/kg/día (de la sal de antimonio), durante 20 días^{1, 2, 4, 11, 12}.

Miltefosina. Comercialmente conocido como Impavido® es un análogo de alquilofosfolina que fue desarrollado inicialmente como un agente para quimioterapia. Su actividad antiprotozoaria se descubrió en 1980 y en 1992 fue aprobada en India como el primer tratamiento oral disponible para la leishmaniasis visceral; también es útil en las formas cutáneas de la enfermedad. Los efectos adversos son principalmente gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea y pérdida del apetito, lo que disminuye la adherencia al tratamiento. Es teratogénico con vida media prolongada, por lo que en mujeres en edad fértil debe garantizarse una adecuada contracepción durante el tratamiento y por 3 meses después de terminado el mismo.

La presentación es en tabletas de 50 mg, la dosis es de 1.5 – 2.5 mg por kg de peso día (25 mg/d <25 kg; 50 mg/d 25-50 kg; 100 mg/d >50-70 kg, 150 mg/d >70 kg) durante 28 días, por vía oral.

A pesar que la miltefosina un medicamento indicado para la forma cutánea de la enfermedad, resultados contradictorios con respecto a la respuesta terapéutica en relación a la especie del parásito responsable de la enfermedad, limitan su uso, principalmente en infecciones causadas por *L. braziliensis* y *L. mexicana*¹³⁻¹⁶

Anfotericina B. Se recomienda como primera elección para el tratamiento de la LV. El mecanismo de acción contra la Leishmania es similar al de la actividad antifúngica, al actuar con los precursores de ergosterol en la membrana celular, formando poros que permiten el paso de iones al interior de las células. Una ventaja adicional es que no se ha presentado resistencia significativa durante casi 30 años de uso. Actualmente existen cuatro formulaciones diferentes siendo las dos principales^{11, 17}:

Anfotericina B deoxicolato (Fungizone). Es un medicamento altamente efectivo, con tasas de curación hasta del 98%, de uso limitado por su vía de aplicación intravenosa, velocidad de administración lenta, de uso intrahospitalario y con efectos adversos serios como nefropatías, hipocalcemia refractaria, miocarditis e incluso la muerte y otros no serios como anorexia, náuseas, vómito, fiebre y tromboflebitis en el sitio de la aplicación.

Es necesario realizar prueba de sensibilidad antes de la aplicación de la primera dosis, esta se realiza con 1 mg del medicamento por vía IV y si no se presentan efectos adversos, se puede administrar 4 horas más tarde la primera dosis. Se administra por vía intravenosa, en dextrosa al 5%, en 4 horas, a una dosis de 0.75-1.0 mg/kg/día o interdiario, para un total de 15 a 20 dosis en 30 a 40 días. La dosis total es de 25 mg/kg.

Anfotericina B liposomal (L-AMB) (Ambisome). Es una formulación lipídica de anfotericina B más fosfatidilcolina deshidrogenada de soya, distearoilfosfatidilglicerol y colesterol. Las pequeñas vesículas de lípidos que contienen el medicamento, son fagocitadas por los macrófagos, fusionándose a la membrana del fagosoma para liberar el medicamento directamente sobre el parásito.

Es el tratamiento de primera elección para la LV, con una eficacia superior al 98%. La dosis recomendada es de 2 a 3 mg/kg/día hasta 20 mg/kg de dosis total.

Sulfato de paromomicina (aminosidine). Es un antibiótico aminoglicósido que inhibe la síntesis de proteínas y altera la permeabilidad de la membrana del parásito. Sus efectos adversos son dolor en el sitio de la aplicación, ototoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. La dosis es de 15 mg/kg/día, IM, por 21 días^{5,9}.

Isetionato de Pentamidina. Es un derivado aromático de la diamidina que interactúa con el ADN del kinetoplasto, inhibiendo la topoisomerasa II e interfiere con la glicólisis. En ensayos clínicos para LC ha mostrado una tasa de curación de hasta el 98%. Sus efectos adversos son: hipotensión, diabetes mellitus, hipoglicemia severa, miocarditis y toxicidad renal.

Es un tratamiento recomendado en pacientes en los cuales los antimoniales están contraindicados como por ejemplo: falla renal o cardíaca. La dosis es de 2-4 mg/kg/ interdiario durante 7 días por vía intramuscular, en total de 3-4 dosis^{11,17}.

Tratamiento de la Leishmaniasis Mucosa. Para la leishmaniasis mucosa el Comité de Expertos recomienda tratamientos sistémicos con Antimoniales pentavalentes o Anfotericina B en cualquiera de sus dos presentaciones y para Bolivia la miltefosina, todos ellos en las dosis señaladas anteriormente.⁵

Tratamiento según especie de Leishmania. En caso de conocerse la especie de *Leishmania* que está ocasionando la enfermedad **y se desee dar tratamiento sistémico**^{3,5}, se hacen las siguientes recomendaciones:

Para LC producida por *L. mexicana*: Ketoconazol a la dosis para adultos de 600 mg VO diariamente por 28 días o Miltefosina: 2.5 mg/kg/día por 28 días.

Para LC producida por *L. braziliensis*: Antimoniales pentavalentes, Anfotericina B deoxicolato o Anfotericina B liposomal a las dosis anteriormente señaladas

Para LC producida por *L. amazonensis*, *L. peruviana* y *L. venezuelensis*: Antimoniales pentavalentes.

Para LC producida por *L. guyanensis* y *L. panamensis*: Isetionato de Pentamidina, Antimoniales pentavalentes o Miltefosina

En síntesis las nuevas recomendaciones de manejo de la leishmaniasis permiten al clínico disponer de un mayor arsenal terapéutico para decidir según las características clínicas y epidemiológicas de su paciente que tratamiento aplicar. ●

Referencias

- Almeida OL, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):497-506.
- Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2008;47(2):109-24.
- Ivan Dario Velez Bernal SMRR, Carolina Torres Gutierrez, Lina Maria Carrillo Bonilla, Liliana Lopez Carvajal, Carlos Enrique Muskus Lopez, Marcel Marin Villa, Monica Zuleta, Eugenia Maria Cardona Rivilla, Maria Angelica Contreras Gutierrez, Richard Hoyos Lopez, Karina Mondragon Shem, Horacio Cadena

Peña, Rafael Jose Vivero Gomez, Alejandro Valencia Tobon, Raul Leonardo Rocha Orjuela, Andres Velez Mira. Manual diagnóstico y control de la leishmaniasis en centroamérica. Medellín, Colombia: PECET; 2010. 209 p.

- Wise ES, Armstrong MS, Watson J, Lockwood DN. Monitoring toxicity associated with parenteral sodium stibogluconate in the day-case management of returned travellers with New World cutaneous leishmaniasis [corrected]. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(6):e1688.
- WHO. Control of the leishmaniasis, Report of a meeting of Expert Committee. Geneva, 22–26 March 2010. WHO, editor. Switzerland: WHO; 2010. 186 p.
- Vega JC, Sanchez BF, Montero LM, Montaña R, Mahecha MeP, Dueñas B, et al. The efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis in Colombia: a comparative observational study in an operational setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(7):703-6.
- López L, Robayo M, Vargas M, Vélez ID. Thermotherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trials.* 2012;13:58.
- Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, Naviáfar P, Moghiman T. Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(2):172-5.
- Santos AM, Noronha EF, Ferreira LA, Carranza-Tamayo CO, Cupolillo E, Romero GA. [Effect of a hydrophilic formulation of topical paromomycin on cutaneous leishmaniasis among patients with contraindications for treatment with pentavalent antimonials]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(5):444-8.
- Soto JM, Toledo JT, Gutierrez P, Arboleda M, Nicholls RS, Padilla JR, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396): phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(2):147-51.
- Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop.* 2011;118(2):87-96.
- Costa JM, Garcia AM, Rêbello JM, Guimarães KM, Guimarães RM, Nunes PM. [Fatal case during treatment of american tegumentary leishmaniasis with sodium stibogluconate bp 88 (shandong xinhua)]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(2):295-8.
- Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra L, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(2):351-6.
- Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, Ardiles J, et al. Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(3):387-9.
- Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1266-72.
- Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):210-1.
- Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Júnior RM, Guerra JA, Ferreira LC, et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol.* 2011;86(6):1092-101.

Colega Dermatólogo

Hoy en día la revista Dermatología Venezolana representa un medio de difusión académica moderno, abierto y amplio donde podemos publicar nuestros trabajos científicos, el acceso en la web permite que sus experiencias sean vistas en cualquier parte del mundo.

Lo invitamos a ingresar a www.revistadermatologiavenezolana.org, inscribirse como autor y revisor y enviar sus manuscritos on-line.