



## Leishmaniasis: Opciones terapéuticas en la población pediátrica

### Leishmaniasis: Therapeutic options in the pediatric population

Dra. Loretta Piccolo Johanning<sup>1</sup>, Dra. Eugenia Pérez Elizondo<sup>2</sup>, Dra. Laura Álvarez Morales<sup>3</sup>,  
Dra. Carolina Wang Zúñiga<sup>4</sup>, Dr. Mario Sancho Torres<sup>5</sup>

1. Médico residente de dermatología, UCR-CCSS.
2. Médico general, unidad de dermatología Hospital Nacional de Niños HNN
3. Médico asistente especialista en dermatología y pediatría, HNN
4. Médico asistente especialista en dermatología, HNN
5. Médico asistente especialista en dermatología y pediatría, Jefe del servicio de dermatología, HNN

Autor para correspondencia: Dra. Loretta Piccolo Johanning - [lorettapiccolo@yahoo.com](mailto:lorettapiccolo@yahoo.com)

Recibido: 29-I-2018

Aceptado: 01-III-2018

### Resumen

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria crónica endémica en muchas partes del mundo. La variabilidad de cepas, su clínica y respuesta a tratamiento ha hecho que se clasifique en dos grandes grupos: la leishmaniasis del Nuevo Mundo y la del Viejo Mundo. Según esto, varían las recomendaciones respecto a manejo y seguimiento. En esta revisión se hace énfasis a la leishmaniasis de nuestro medio, revisando opciones terapéuticas y posibilidades principalmente en la población pediátrica.

### Palabras clave

Leishmaniasis – Población pediátrica- especies de Leishmania – tratamiento en niños

### Abstract

Leishmaniasis is a chronic parasitic disease endemic in many parts of the world. The variability of strains, their clinic and response to treatment has led to their classification into two major groups: New World leishmaniasis and Old World leishmaniasis. According to this, the recommendations regarding management and follow-up vary. In this review, emphasis is placed





on leishmaniasis in our environment, reviewing therapeutic options and possibilities mainly in the pediatric population.

## Key words

Leishmaniasis - Pediatric population - Leishmania species - treatment in children

## Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria crónica causada por un protozoo del género *Leishmania* que se considera endémica en muchas regiones del mundo; 90% de todos los casos ocurren en Afganistán, Argelia, Brasil, Irán, Perú, Arabia Saudita y Siria.<sup>(1,5,14)</sup> Se considera endémica con su manifestación cutánea en regiones cercanas a la frontera entre México y Estados Unidos, a lo largo de Centroamérica y hacia la región de Rio de Janeiro.<sup>(15)</sup>

Presenta manifestaciones cutáneas, mucocutáneas y viscerales. Según el sitio geográfico, una forma específica de *Leishmania* puede estar causada por una cepa distinta de *Leishmania* spp.<sup>(1)</sup> Por ejemplo, en Centro y Suramérica se ha documentado la presencia de *L. mexicana* y *L. braziliensis* como causantes de enfermedad cutánea y mucocutánea, mientras que en el Medio Oriente las principales cepas causales son *L. tropica* y *L. major*. La leishmaniasis visceral es causada por *L. donovani* en India, Bangladesh, China, Nepal y Sudán, por *L. infantum* en Norteamérica y por *L. chagasi* en Latinoamérica.<sup>(1)</sup>

Se sabe que la evolución natural de las infecciones cutáneas por *L. panamensis* y *L. braziliensis* es autorresolutiva en un periodo mayor a los 12 meses, sin embargo de un 1-3 % de los casos podrían metastatizar a la mucosa nasal y oral (enfermedad mucosa) en un periodo variable de meses a años; los casos por *L. mexicana* curan más rápidamente y no ocasionan metástasis mucosas.<sup>(15)</sup>

En Costa Rica se ha reportado la presencia de varias formas clínicas: cutánea, mucosa, mucocutánea y cutánea atípica; esto varía según la especie de leishmania y el estado inmunológico del huésped. El agente etiológico más frecuente es la *Leishmania panamensis*, aunque también se ha demostrado la presencia de la *L. braziliensis*.<sup>(2)</sup>

Los compuestos antimoniales se han considerado como la primera línea de tratamiento para todas las formas de leishmania por más de 60 años<sup>(1,3,11)</sup>. Los pocos estudios que se han realizado en población pediátrica demuestran que niños con leishmaniasis cutánea tienen una menor tasa de respuesta a estos medicamentos, y una mayor tasa de eliminación en comparación con la población adulta, y aún así todavía son de primera elección.<sup>(18)</sup> Segundas líneas de tratamiento





comúnmente utilizadas incluyen la pentamidina y la anfotericina B<sup>(1,3,11)</sup>. Recientemente se ha aprobado el uso de miltefosina como el primer tratamiento vía oral contra la leishmaniasis, utilizado tanto en pacientes que responden a los antimoniales como los que no lo hacen<sup>(1)</sup>.

Existen varios medicamentos en el tratamiento contra la leishmaniasis cutánea, pero son accesibles o efectivos sólo a un porcentaje de la población afectada. Los niños presenta una constelación de desafíos: se ha demostrado una mayor patogenicidad de la infección por *Leishmania* en comparación con los adultos, son más propensos a tener lesiones en cara, dependen de los adultos para tener acceso a la atención médica, la información farmacológica en este grupo etáreo es limitada, y es probable que la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos contra la leishmania sea distinta.<sup>(18)</sup>

### Antimoniales

Los antimoniales pentavalentes fueron desarrollados en 1945<sup>(11)</sup> y han sido considerados como el tratamiento de elección para todas las formas de leishmaniasis<sup>(1,3,5,8,9,11)</sup> con rutas de administración intravenosa, intramuscular e intralesional<sup>(1,3,13)</sup>. Su utilidad se ha demostrado principalmente en regiones de África, América del Sur, Bangladesh, Nepal e India a una dosis de 20mg/kg/día del antimonio puro por 28-30 días (mínimo por 20 días)<sup>(1,3)</sup> del antimonial puro. A esta dosis se ha documentado una tasa de curación en India del 81%, que aumenta a 97% si se extiende por 40 días.<sup>(1)</sup>

En nuestro medio se utiliza el antimoniato de meglumina (Glucantime®). Su presentación es en ampollas; cada ampolla de 5mL corresponde a 405mg de antimonio pentavalente puro; cada mL por lo tanto contiene 81mg de antimonio pentavalente. Una ampolla de 5mL corresponde a 1.5g de antimoniato de meglumina ya incluyendo los excipientes, por lo que se aclara que la dosis recomendada sería de 70mg/kg/día de la ampolla del Glucantime® (que equivale a los 20mg/kg/día del antimonial puro). En nuestra experiencia, se recomienda que no se debería de usar más de una ampolla de Glucantime® en población pediátrica por día.

Se recomienda no administrar más de 3 ampollas en una sola aplicación<sup>(13)</sup> en adultos. La vía intravenosa no requiere dilución para la aplicación. La administración se realiza con aguja fina (ej. calibre 25), y debe ser lenta (mínimo 5 minutos).<sup>(13)</sup>

Existe una variación clínica de respuesta al antimonial pentavalente stibogluconato de sodio (Pentostam®) y al antimoniato de meglumina (Glucantime®). *L. donovani* y *L. braziliensis* parecen ser 3-5 veces más sensibles al Pentostam que *L. major*, *L. tropica* y *L. mexicana*<sup>(1)</sup>. Un estudio controlado en Guatemala documentó una mayor tasa de curación con Pentostam® en pacientes con *L. braziliensis* (96%) que aquellos con lesiones por *L. mexicana* (57%).





En Costa Rica, se recomienda el uso de antimoniales pentavalentes por lo menos 20 días como evidencia tipo B y C en pacientes infectados por *L. braziliensis* y *L. panamensis*.<sup>(8)</sup> En pacientes con *L. panamensis* se ha sugerido además su combinación con ketoconazol 600mg/día por 28 días o combinado con alopurinol por 15 días.<sup>(8)</sup>

Para lesiones cutáneas, si no se logra una cicatrización completa en un periodo de 12 semanas después de terminado el tratamiento administrado vía parenteral, deberá repetirse el esquema, prolongándose a 30 días. En caso de fallo terapéutico, se recomienda usar medicamentos de segunda línea<sup>(13)</sup>.

Actualmente no se recomienda el uso de tratamiento intralesional como monoterapia en pacientes con leishmaniasis del Nuevo Mundo dada la posibilidad de tener una enfermedad diseminada a la hora del diagnóstico<sup>(8)</sup>. En nuestra experiencia se puede utilizar como tratamiento complementario la vía intralesional siempre y cuando haya completado tratamiento sistémico a las dosis adecuadas y por el tiempo recomendado (por lo menos 21 dosis).

Recientemente se ha incluido a los niños como grupo etario en estudios comparativos, demostrando una menor tasa de respuesta y mayor tasa de eliminación de los antimoniales en comparación con adultos, principalmente aquellos menores de 7 años de edad.<sup>(9)</sup>

Algunos estudios indican que los niños pueden llegar a tener una menor tasa de curación con respecto a los adultos<sup>(5)</sup>. Un estudio realizado en Mashhad (Irán) donde *L. tropica* es endémica demostró una menor tasa de curación en pacientes menores de 15 años luego de 20 días de tratamiento a dosis de 20mg/kg/día de antimonial puro, con una falla terapéutica de 64.7% a los 45 días versus 36.7% en adultos<sup>(5)</sup>.

Un estudio realizado en Pakistán en 60 pacientes adultos con leishmaniasis cutánea causada por *L. tropica* comparó la tasa de respuesta al tratamiento utilizando diversas formas de administración. Un grupo fue sometido a tratamiento intramuscular con dosis de 20mg/kg/día de antimonial puro (máximo 850mg) por 21 días con una tasa de curación del 55%. Otro grupo fue sometido a tratamiento intralesional (0.5mL, 45.5mg) junto con tratamiento intramuscular a dosis similares por 21 días con una tasa de curación del 75%. El último grupo fue el grupo control, con un 10% de curación espontánea.<sup>(6)</sup>

En India se ha documentado una alta resistencia al tratamiento con antimoniales. Se cree que esto se da por el uso indiscriminado del tratamiento dado que está disponible de venta libre. Además, ha sido una práctica común el iniciar a bajas dosis e ir la incrementando gradualmente. Se emplean también periodos libres de tratamiento con el fin de prevenir la toxicidad renal. En muchas ocasiones, la dosis diaria total del medicamento se divide en dos para ser administrada dos veces al día. Estas prácticas presuntamente exponen a los parásitos al medicamento, ocasionando una tolerancia progresiva.<sup>(1)</sup>





La probabilidad de respuesta al tratamiento con antimoniales disminuye una vez que se documenta recaída al tratamiento inicial.<sup>(1)</sup> La curación se determina al observar una apariencia de curación a los dos meses, no haber tenido recaída a los 12 meses, y al no desarrollar una enfermedad mucosa posterior.<sup>(17)</sup>

Los principales efectos adversos documentados son: dolores musculoesqueléticos, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, anorexia, astenia, fatiga, fiebre, exantema, eritema y urticaria<sup>(3,13)</sup>. La administración vía intramuscular se ha asociado con dolor leve- moderado en el sitio de aplicación, por lo que se recomienda alternar los sitios de aplicación, de preferencia en la región glútea<sup>(3,13)</sup>. Las reacciones locales más frecuentemente reportadas en casos administrados vía intravenosa son el desarrollo de tromboflebitis, flebitis y edema. En casos de uso intralesional las principales molestias son dolor, eritema o edema en el sitio de aplicación<sup>(3,13)</sup>.

Los efectos adversos cutáneos se han visto relacionados con las altas concentraciones de plomo, cadmio y arsénico presentes en los viales<sup>(3)</sup>.

Los efectos adversos de laboratorio más frecuentes documentados son un leve a moderado aumento en las transaminasas y enzimas pancreáticas. Sin embargo, raramente lo suficiente como para requerir suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos documentados son: elevación de creatinina y de fosfatasa alcalina, deterioro de la función renal, eosinofilia, leucopenia y trombocitopenia. Todos estas alteraciones cuando ocurren suelen ser de manera transitoria y retornan a lo normal al final del tratamiento.<sup>(3)</sup>

Las alteraciones de la función cardíaca son dosis-dependientes y generalmente reversibles<sup>(13)</sup>. Las anomalías al electrocardiograma más frecuentes son la prolongación del intervalo QTc, y alteraciones en la repolarización ventricular.<sup>(3,13)</sup> En tres estudios distintos se ha documentado el desarrollo de arritmias en uno o dos pacientes que requirió la suspensión del tratamiento; todos los casos fueron atribuidos al uso concomitante de tiazidas que causan una reducción en niveles séricos de potasio durante el tratamiento. Se recomienda realizar EKG semanales y suspender el tratamiento si el QTc es mayor de 450 ms.<sup>(3)</sup> En nuestro medio se recomienda, debido a la limitación de recursos, en caso de no contar con el recurso del equipo necesario para realizar un EKG, realizar un seguimiento clínico con frecuencia cardíaca, y en caso de alteraciones en la frecuencia cardíaca suspender el tratamiento y realizar un EKG de urgencia.

Algunas contraindicaciones del uso de antimoniales pentavalentes incluyen: pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento, pacientes con daño renal, cardíaco o hepático, mujeres embarazadas o en lactancia, en enfermedades pancreáticas, en pacientes con VIH avanzado, en desnutrición severa, en hipertiroidismo y en tuberculosis activa. Se debe tener precaución a la hora de administrar el medicamento dado que este medicamento contiene sulfitos





que pueden inducir o agravar las reacciones anafilácticas<sup>(13)</sup>. Se recomienda además evitar el embarazo por dos meses luego de finalizado el tratamiento.<sup>(17)</sup>

### Miltefosina

La miltefosina (hexadecylfosfocolina) es un fármaco alquilfosfocolina desarrollado inicialmente como tratamiento antineoplásico utilizado principalmente vía tópica en pacientes con metástasis cutáneas de cáncer de mama.<sup>(7,8)</sup> Es un inhibidor de una proteína quinasa B involucrado en sobrevida celular, causando una muerte celular tipo-apoptosis.<sup>(7)</sup>

No presenta un metabolismo oxidativo a través de ninguna isoenzima del citocromo P450, si no que su metabolismo parece ser mediado por fosfolipasas. Esto teóricamente conllevaría a bajas tasas de interacciones medicamentosas, sin embargo no hay estudios en humanos que lo demuestren.<sup>(7)</sup>

Es el primer tratamiento administrado vía oral contra la leishmaniasis visceral, asociando altas tasas de curación aún en pacientes sin respuesta al tratamiento con antimoniales.<sup>(1)</sup> Fue aprobado inicialmente en India en el 2002 para el tratamiento de la leishmaniasis visceral,<sup>(7)</sup> con tasas de curación demostradas >95%.<sup>(15)</sup>

El esquema terapéutico sugerido es de 100mg/kg/día por 28 días en adultos que pesan más de 50kg, de 50mg/kg/día en los que pesan menos, y de 2.5mg/kg/día en niños (dosis máxima 100mg/día)<sup>(1)</sup>. El extender el tratamiento por 4-6 semanas en pacientes con enfermedad mucocutánea no pareciera ofrecer beneficio adicional<sup>(7)</sup>.

La miltefosina vía oral es bien tolerada y eficaz contra algunas pero no todas las cepas de leishmaniasis visceral y leishmaniasis cutánea<sup>(9)</sup>. El uso tópico no pareciera ser beneficioso en leishmaniasis cutánea, sin embargo faltan estudios<sup>(7)</sup>.

El mecanismo de acción exacto de su capacidad leishmanicida está poco claro<sup>(3,7)</sup>, pero la acumulación intracelular del medicamento parece ser un paso clave. Se ha visto que puede inducir muerte celular tipo-apoptosis en *L. donovani*. Pareciera además inducir una serie de respuestas inmunológicas y antiinflamatorias en macrófagos<sup>(3)</sup>, además de inhibir la biosíntesis de fosfolípidos y esteroides de los tripanosomidos.<sup>(15)</sup>

Un estudio en edad pediátrica observó una mejor respuesta al tratamiento con miltefosina en el grupo etéreo de niños menores de 7 años; aquellos mayores a dicha edad parecen responder mejor tratamiento con antimonio de meglumina. Esto fue demostrado en un estudio colombiano donde participaron 116 niños de 2 a 12 años, con presencia de *L. panamensis* en 51.7% de los pacientes y de *L. guyanensis* en 26.6%. Se demostró además que pacientes infectados por *L. panamensis* tuvieron una mayor tasa de fallo terapéutico con antimonio de meglumina que con miltefosina (36.8% versus 8.3%; P = .06).<sup>(9)</sup> Faltan estudios en edad pediátrica que corroboren esta información.







Otro estudio colombiano realizado entre 2006 y 2008 incluyó 288 pacientes adultos con leishmaniasis cutánea divididos en dos grupos: aquellos que recibieron miltefosina (50mg/día tres veces al día por 28 días) versus aquellos a los que se les administró antimonio de meglumina (a dosis de 20mg/kg/día del antimonial puro por 20 días). Se documentó una tasa de curación de 69.8% en pacientes sometidos a tratamiento con miltefosina versus 85.1% en el grupo tratado con antimonio de meglumina. En el grupo de pacientes con antimonio de meglumina, se demostró la presencia de *L. panamensis* en 38.1% y de *L. braziliensis* en 61.9%. En el grupo tratado con miltefosina se documentó la presencia de *L. panamensis* en 37% versus *L. braziliensis* en 63%. Se concluyó entonces que la tasa de respuesta al antimonio de meglumina fue de 71.9% para *L. panamensis* versus 65.4% para *L. braziliensis*; y para miltefosina de 60% para *L. panamensis* y de 49% para *L. braziliensis*.<sup>(10)</sup>

Las principales preocupaciones de su uso son su potencial teratogénico<sup>(1,10,11)</sup> y su vida media larga (aproximadamente 150 horas) que puede facilitar el surgimiento de resistencia<sup>(1)</sup>. En mujeres en edad reproductiva se recomienda evitar un embarazo durante el tratamiento y por lo menos por dos meses luego de terminado el tratamiento<sup>(1,7)</sup>.

En regiones de Colombia donde *L. panamensis* es común, se ha reportado una tasa de curación de hasta 91% comparado con placebo,<sup>(8,15)</sup> similar a la respuesta documentada con antimonio de meglumina<sup>(8)</sup>. Un estudio en Bolivia comparó la tasa de respuesta de miltefosina oral por 28 días versus antimonio de meglumina a dosis usuales por 20 días en pacientes con leishmaniasis cutánea causada por *L. braziliensis*, demostrando una tasa de curación estadísticamente similar en ambos (36 de 41 evaluados con miltefosina y 15 de 16 evaluados con antimonial); sin embargo el antimonial curó más rápidamente: al mes de tratamiento el 100% de los pacientes en tratamiento antimonial habían curado, en comparación con el 70% de los pacientes con miltefosina<sup>(12)</sup>.

En regiones en Guatemala donde *L. braziliensis* y *L. mexicana* son comunes, se reporta una tasa de curación del 53% versus 21% con placebo. Esto es inferior a >90% demostrado con antimonio de meglumina en la región<sup>(8,12,15)</sup>.

Se realizó un estudio en Irán en el 2005 en pacientes con leishmania cutánea zoonótica por *L. major* para comparar efectividad de tratamiento del antimonio de meglumina (20mg/kg/día por 14 días) versus miltefosina (2.5mg/kg/día por 28 días). Luego de dos semanas de tratamiento, la media en disminución del tamaño de las lesiones fue de un 62.5% en los pacientes con miltefosina versus un 42% en pacientes bajo tratamiento con el antimonial. A los tres meses luego de finalizado el tratamiento, 92.9% de los pacientes tratados con miltefosina se encontraban curados, en comparación con 83.3% de aquellos tratados con el antimonial<sup>(4)</sup>.

Existe una gran variabilidad en la susceptibilidad a la miltefosina según especies de *Leishmania*. Esto correlaciona con las tasas de respuesta clínica observada. Comparando *L. donovani*, *L.*





*aethiopica*, *L. tropica*, *L. panamensis*, *L. mexicana* y *L. major*, pareciera que *L. donovani* es la que es más susceptible al medicamento<sup>(7)</sup>. Sin embargo se ha demostrado una tasa de respuesta variable según región aún en la presencia del “mismo” parásito, por ejemplo, se ha demostrado que la miltefosina actúa mejor en *L. braziliensis* en Bolivia que *L. braziliensis* en Guatemala; es por esto que se debe valorar el enfoque terapéutico según cada región<sup>(12)</sup>.

La OMS recomienda su uso para leishmaniasis cutánea solo en pacientes con enfermedad por *L. mexicana*, *L. guyanensis* y *L. panamensis*<sup>(7)</sup>.

Los principales efectos adversos se relacionan con su administración oral afectando el tracto gastrointestinal y se relacionan directamente con la dosis administrada: vómitos, náuseas, cefalea, y diarrea<sup>(3,7)</sup>. Su administración concomitante con comidas grasas reduce los efectos gastrointestinales sin afectar la biodisponibilidad del medicamento<sup>(7)</sup>. Se ha demostrado además que puede causar una leve elevación de transaminasas y niveles de creatinina<sup>(3)</sup>.

Estudios en ratas demostraron además atrofia testicular y disminución de la fertilidad, ambas alteraciones reversibles<sup>(7)</sup>.

#### Pentamidina

La pentamidina es una diamidina con actividad anti-parasitaria, ampliamente utilizada en el tratamiento de tripanosomiasis Americana<sup>(14)</sup>. Su mecanismo de acción antiprotozoario no está claro. Puede utilizarse en pacientes intolerantes al tratamiento con antimoniales o en aquellos con falla terapéutica a los mismos<sup>(8)</sup>. Se ha utilizado a dosis de 2-4mg/kg/día aplicado de dos a cuatro dosis, o a 7mg/kg una dosis<sup>(3)</sup>.

En pacientes con leishmaniasis cutánea por *L. braziliensis* en Perú se ha reportado una tasa de curación del 35% en pacientes tratados con pentamidina versus 78% tratados con antimonio de meglumina, y se considera la primera línea de tratamiento para pacientes con *L. guyanensis* en la Guyana Francesa en quienes se documenta >90% de resistencia a los antimoniales<sup>(8)</sup>. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son: dolor musculoesquelético, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, cefalea, astenia y fatiga. Dolor leve a moderado en el sitio de aplicación ocurre en aproximadamente 20%, y se ha documentado además alteración en el sentido del gusto con sabor amargo o metálico, e hipotensión<sup>(3)</sup>.

#### Anfotericina B

La anfotericina B es un agente antifúngico que induce la formación de esporas al unirse al ergosterol de la membrana del hongo; tiene la capacidad además de inducir daño oxidativo.<sup>(16)</sup>

Se ha utilizado como segunda línea de tratamiento para leishmaniasis visceral desde 1960s, con altas tasas de curación (>90-95%) documentadas en casos de leishmaniasis visceral en India<sup>(1)</sup>.







En Brasil, el deoxicolato de anfotericina B es la primera línea de tratamiento en mujeres embarazadas y es de segunda línea cuando no hay respuesta al tratamiento con antimoniales o cuando su uso está contraindicado<sup>(3)</sup>.

Dado su efectos adversos potencialmente peligrosos debe de ser administrado en un ambiente hospitalario<sup>(1)</sup>. Sus principales inconvenientes son su administración prolongada (0.75mg/kg/día por 15 días) y sus efectos adversos frecuentes, como aquellos asociados a la infusión (fiebre, escalofríos), nefrotoxicidad e hipocalcemia<sup>(1)</sup>.

### Paramomicina

La paramomicina (aminosidina) es un aminoglicósido con actividad leishmanicida que en India ha demostrado tasas de respuesta de hasta 94.6% en leishmaniasis visceral<sup>(1)</sup>. Puede utilizarse vía tópica o sistémica con uso intramuscular.

No se recomienda su uso tópico en el Nuevo Mundo excepto en pacientes con *L. mexicana*, dado el bajo riesgo de desarrollo de enfermedad mucocutánea<sup>(8)</sup>.

Requiere de inyecciones intramusculares diarias por 21 días, y dado que es un aminoglicósido, es posible que surja resistencia rápidamente si se utiliza como monoterapia<sup>(1)</sup>.

Sus principales efectos adversos son: aumento de transaminasas, ototoxicidad y dolor en sitio de inyección<sup>(1)</sup>.

### Imidazoles/ Triazoles

Se ha investigado el uso de compuestos azólicos para el tratamiento de leishmaniasis cutáneas. Estos antifúngicos estudiados incluyen imidazoles como el ketoconazol y triazoles como fluconazol e itraconazol.<sup>(8)</sup>

Un estudio en Guatemala donde participaron 120 pacientes adultos utilizando 600mg/ día de ketoconazol por 28 días lograron una tasa de curación del 30% en pacientes infectados por *L. braziliensis* y de 89% en aquellos infectados por *L. mexicana*<sup>(8)</sup>.

Un pequeño estudio con 8 pacientes adultos en Belice demostró una tasa de curación del 100% tras 28 días de 800mg/ día de ketoconazol en pacientes con *L. mexicana* versus 25% en aquellos con *L. braziliensis*<sup>(8)</sup>.

Un estudio realizado en Panamá en 1990 con 40 pacientes adultos afectados por leishmaniasis cutánea demostró una tasa de respuesta del 76% en *L. panamensis* tratados con 600mg/día de Ketoconazol por 28 días versus 68% de los tratados con antimoniales pentavalentes<sup>(8)</sup>.

Estos estudios demuestran la poca efectividad que tiene el ketoconazol para el tratamiento de *L. braziliensis*. Esto, aunado a las altas dosis requeridas y su bien conocido potencial hepatotóxico hace que este medicamento esté en desuso como parte de los regímenes actuales, y no se recomienda. No hay estudios que demuestren la utilidad de fluconazol o itraconazol en la leishmaniasis del Nuevo Mundo<sup>(8)</sup>.





### Métodos físicos/ terapia local

Métodos físicos como la crioterapia, aplicación de calor tópico, curetaje, electrodisecación, y escisión quirúrgica también se han utilizado en casos de leishmaniasis cutánea temprana y con pocas lesiones. Sin embargo, esto no se recomienda como terapéutica única en el caso de la leishmaniasis del Nuevo Mundo excepto en casos por *L. mexicana* donde el riesgo de progresión a leishmaniasis mucocutánea es casi nulo<sup>(8)</sup>.

## CONCLUSIONES

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria endémica de muchas regiones del mundo. Debe considerarse como una reticuloendoteliosis, siendo el tratamiento de primera línea sistémico; esto principalmente en el Nuevo Mundo donde las cepas tienen posibilidad de realizar metástasis mucosas. Se debe considerar la vía de administración intralesional como una opción terapéutica secundaria o coadyuvante, y no como monoterapia.

Está demostrado y documentado que son distintas las cepas causales de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en el Nuevo Mundo en comparación aquellas con el Viejo Mundo, por lo que no se pueden extrapolar los estudios del Viejo Mundo a nuestro medio dado que además existen distintas sensibilidades documentadas a los medicamentos recomendados.

La leishmaniasis del Nuevo Mundo presenta un comportamiento más agresivo, con mayor tendencia a provocar enfermedad visceral y con mayor resistencia terapéutica, provocando fallo a terapias convencionales.

Los antimoniales pentavalentes en la actualidad se siguen considerando como el tratamiento de elección para todas las formas de leishmaniasis, y la vía de administración de primera elección sigue siendo la vía intramuscular. En Costa Rica se ha utilizado el Glucantime® como monoterapia, por lo que es con lo que se tiene experiencia y no se recomienda su uso asociado a otros tratamientos (incluidos alopurinol o ketoconazol) dado que esto no solo no ha demostrado mayor beneficio, sino que aumenta riesgo de efectos adversos.

La cantidad máxima recomendada de Glucantime® es de una ampolla al día a nivel pediátrico. No se recomienda realizar un tratamiento escalonado, fraccionado, ni subterapéutico porque se ha demostrado que induce a falla terapéutica por inducción de resistencia y tolerancia con posterior difícil manejo.





Se ha demostrado una respuesta adecuada con el uso del Glucantime® intramuscular, y hasta el momento no se ha logrado demostrar un beneficio superior al utilizarlo vía intravenosa (ni existen amplios estudios que lo utilicen). Excepción a esto son casos donde la vía intramuscular no se recomienda: anticoagulados, hemofílicos, lipodistrofias, entre otros.

Con respecto a los tratamientos alternativos o complementarios, se ha demostrado que *L. donovani* y *L. braziliensis* parecen ser 3-5 veces más sensibles al Pentostam que *L. major*, *L. tropica* y *L. mexicana*. Por lo tanto, en Panamá país vecino, se usa más; sin embargo, dado que en nuestro medio no se encuentra disponible, faltan estudios que lo validen.

La crioterapia (u otro método físico) se puede considerar como terapéutica de segunda elección en casos de mujeres embarazadas, o en casos de fallo terapéutico posterior a tratamiento sistémico.

No hay evidencia suficiente para poder recomendar el miltefosine en edad pediátrica. Hasta el momento, un estudio parece indicar que niños menores de 7 años son los que responden mejor al tratamiento con dicho medicamento, sin embargo, faltan estudios que lo validen.

En adultos se ha demostrado un mayor riesgo de efectos adversos al uso de miltefosina, principalmente respecto a teratogenicidad y fertilidad por lo que se debe utilizar con cautela.

## Bibliografía

1. Haldar, A.; Sen, P., Roy, S. *Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status and Future Directions*. Molecular Biology International, 2011. Doi:10.4061/2011/571242
2. Jaramillo-Antillón, O.; Espinoza-Aguerre, A.; Lobo-Philp, R. *Estado actual de la leishmaniasis en Costa Rica*. Acta Médica Costarricense; 51(3):2009.
3. Oliviera, L.; Schubach, A.; Martins, M.; et al. *Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World*. Acta Tropica 118(2011): 87-96.
4. Mohebbali, M.; Fotouhi, A.; Hooshmand, B.; et al. *Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis by a randomized clinical trial in Iran*. Acta Tropica 103(2007): 33-40.
5. Layegh, P.; Rahsepar, S.; Ali, A. *Systemic Meglumine Antimoniate in Acute Cutaneous Leishmaniasis: Children versus Adults*. Am J Trop Med Hyg, 84(4), 2011: 539-542.





6. Munir, A.; Janjua, S.; Hussain, I. *Clinical Efficacy of Intramuscular Meglumine Antimoniate Alone and in Combination with Intralesional Meglumine Antimoniate in the Treatment of Old World Cutaneous Leishmaniasis*. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16(2):60-64.
7. Dorlo, T.; Balasegaram, M.; Beijen, J.; et al. *Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis*. *J Antimicrob Chemother*. doi:10.1093/jac/dks275
8. Mitropoulos, P.; Konidas, P.; Durkin, M.; Konidas, M. *New World cutaneous leishmaniasis: Updated review of current and future diagnosis and treatment*. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:309-22.
9. Rubiano, P.; Miranda, M.; Muvdi, S.; et al. *Noninferiority of Miltefosine versus Meglumine Antimoniate for Cutaneous Leishmaniasis in Children*. *JID* 2012:205.
10. Vélez, I.; López, L.; Sánchez, X.; et al. *Efficacy of Miltefosine for the Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis*. *Am J Trop Med Hyg* 83(2), 2010: 351-356.
11. Tiunan, T.; Santos, A.; Ueda-Nakamura, T.; et al. *Recent advances in leishmaniasis treatment*. *International Journal of Infectious Diseases* 15 (2011):e525-e532.
12. Soto, J.; Rea, J.; Balderrama, M.; et al. *Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis*. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:210-1.
13. Prospecto de Glucantime®, Sanofi- Aventis. Junio 2012
14. Nunes, E.; De Oliveira, J.; Talgari, C.; et al. *Efficacy and safety of a single dose pentamidine (7mg/kg) for patients with cutaneous leishmaniasis caused by L. guyanensis: a pilot study*. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):807-13.
15. Soto, J.; Arana, B.A.; Toledo, J.; et al. *Miltefosine for New World Cutaneous Leishmaniasis*. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1266-72.
16. Mesa-Arango, A.; Scorzonii, L; Zaragoza, O. *It only takes one to do many Jobs: AMphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug*. *Front Microbiol* 2012;3(286):1-10.
17. Markle, W.; Makhoul, K. *Cutaneous Leishmaniasis: Recognition and Treatment*. *Am Fam Physician* 2004;69:455-60.





18. Blanco, V.; Cossio, A.; Martinez, J.; Gore, N. *Clinical and Epidemiologic Profile of Cutaneous Leishmaniasis in Colombian Children: Considerations for Local Treatment*. Am J Trop Med Hyg 2013;89(2):359-364.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.

