

Leishmaniasis cutánea resistente al antimonio de meglumina intramuscular

Resistance to Intramuscular Meglumine Antimoniate in Cutaneous Leishmaniasis

Héctor Ruben Caballero Castro*, Blanca A. Panting**, Gloria B. Erazo**

RESUMEN

La leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos protozoarios del género *Leishmania*. Se clasifica como: cutánea, mucocutánea y visceral. De las anteriores, la Leishmaniasis cutánea (LC) es la forma más común a nivel mundial, transmitida a humanos por la picadura del mosquito hembra, el cual pertenece a la familia Phlebotominae y Lutzomyia. La cutánea generalmente se manifiesta clínicamente por presentar una pápula ulcerada con exudado seroso, con fondo limpio de aspecto granular y bordes hiperémicos y engrosados. Presentamos el caso de un adolescente de 16 años de edad, procedente de Aldea Peña Blanca Norte, San Pedro Sula, con lesión eritemato-costrosa, tumefacta no dolorosa de 2 meses de evolución, en pabellón auricular derecho. El paciente fue visto en consulta externa de Dermatología Pediátrica del Instituto Hondureño de Seguridad Social Regional del Norte (I.H.S.S.), recibiendo tratamiento con antibióticos sistémicos y tópicos (trimetoprim sulfametoxazol, mupirocina ungüento), por 7 días. Previamente había recibido varios tratamientos sistémicos orales y parenterales (amoxicilina/ácido clavulánico, dicloxacilina, penicilina benzatínica, y aplicación tópica de ácido fusídico) sin obtener mejoría clínica alguna; se le envió a realizar microscopía directa con tinción de Giemsa de frotis obtenido de la lesión en el Centro de Salud “Miguel Paz Barahona”, demostrando la presencia de amastigotes. Se inició al antimonio de meglumina según esquema establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a razón de 20 mg/kg/día intramuscular por 30 días.

Debido a la falla de tratamiento se decide utilizar itraconazol durante 3 meses con buena respuesta y sin efectos adversos.

Palabras claves: Leishmaniasis Cutánea, Antimonio de Meglumina, Itraconazol

ABSTRACT

Leishmaniasis is a disease caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania*. It is classified as: cutaneous, mucocutaneous and visceral. Of the above, cutaneous leishmaniasis (CL) is the most common form worldwide, transmitted to humans by the bite of the female mosquito, which belongs to the Phlebotominae and Lutzomyia family. The skin generally manifests clinically by presenting an ulcerated papule with serous exudate, with a clean, granular-looking background and hyperemic and thickened edges.

We present the case of a 16-year-old adolescent, from Aldea Peña Blanca Norte, San Pedro Sula, with an erythematous-crust, non-painful swelling lesion of 2 months' duration, in the right ear. The patient was seen in the Pediatric Dermatology outpatient clinic of the Honduran Institute of Northern Regional Social Security (I.H.S.S.), receiving treatment with systemic and topical antibiotics (trimethoprim sulfamethoxazole, mupirocin ointment), for 7 days. He had previously received several oral and parenteral systemic treatments (amoxicillin/clavulanic acid, dicloxacillin, benzathonic penicillin, and topical application of fusidic acid) without obtaining any clinical improvement; he was sent to perform direct microscopy with Giemsa stain of a smear obtained from the lesion at the “Miguel Paz Barahona” Health Center, demonstrating the presence of amastigotes. Meglumine antimoniate was started according to the scheme established by the World Health Organization (WHO) at a rate of 20 mg/kg/day intramuscularly for 30 days.

* Dermatólogo Pediatra, IHSS-HRN

** Médico y Cirujano General

Correspondencia a: h_caballerocastro@hotmail.com

Fecha de entrega: 14/04/2022

Fecha de aprobado 28/04/2022

Due to treatment failure, it was decided to use itraconazole for 3 months with a good response and no adverse effects.

Keyword: Cutaneous Leishmaniasis, Meglumine Antimoniate, Itraconazole

INTRODUCCIÓN

La Leishmaniasis es una enfermedad causada por el protozoo Leishmania y es comúnmente transmitida por flebótomos infectados. Históricamente se ha generalizado en climas tropicales en varios continentes, incluidos: África, Asia, América y Europa. Se encuentra en 90 países y en todo el mundo se producen anualmente de 1.5 a 2 millones de casos nuevos, causando aproximadamente 70,000 muertes por año^{1,2,3}. En humanos, estos parásitos se replican a nivel intracelular y se presentan clásicamente como una enfermedad cutánea, mucocutánea y viscera¹. La leishmaniasis cutánea, se caracteriza por presentar pápula ulcerada con exudado seroso, con fondo limpio de aspecto granular y bordes hiperémicos y engrosados.

En relación con el tratamiento para la leishmaniasis cutánea, la enfermedad a menudo se resuelve clínicamente en forma espontánea, dejando como única secuela una cicatriz. Sin embargo; la enfermedad puede ser destructiva, aumentar la predisposición a infecciones secundarias o dejar cicatrices incapacitantes permanentes. Las opciones de tratamiento de primera línea para la enfermedad cutánea limitada incluyen: aplicación intralesional o intramuscular de antimoniales pentavalentes, incluidos el antimonio de meglumina y el estibogluconato de sodio⁴.

Durante más de 5 décadas, el tratamiento de primera línea para todos los grupos de edad han sido los fármacos antimoniales parenterales cuya eficacia varía según las regiones, grupos de edad y especies de leishmania. El éxito del tratamiento con estos medicamentos puede ser tan bajo como el 25 % en niños menores de 5 años. Un estudio de cohorte en Colombia reportó que la tasa estimada de fracaso con antimonio de meglumina fue del 22%⁵. El siguiente reporte forma parte de los casos con falla terapéutica a los antimoniales y al prometedor uso de Itraconazol y otros azoles en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 16 años de edad, residente de Aldea Peña Blanca Norte, localizada en las cercanías de la cordillera El Merendón, San Pedro Sula, Cortés, quien acude a consulta externa del IHSS el 21 de agosto del 2021, con lesión eritemato-costrosa tumefacta, no dolorosa en pabellón auricular derecho de aproximadamente 2 x 2.5 cm de diámetro (Figura No. 1). El paciente fue tratado previamente con antibióticos sistémicos orales y tópicos, sin obtener mejoría clínica. Además; el paciente contaba con antecedentes familiares de leishmaniasis cutánea, siendo su madre diagnosticada y tratada anteriormente con antimonio de meglumina con resultados positivos y cura clínica completa.

Dado los antecedentes, características de la lesión y a la falta de respuesta a los antibióticos sistémicos y tópicos, se sospechó leishmaniasis cutánea, por lo que se remitió al Centro de Salud “Miguel Paz Barahona”, obteniéndose resultado positivo para leishmaniasis, con identificación de amastigotes a la microscopía directa. Previamente antes de iniciar el tratamiento, se realizaron pruebas de función hepática (transaminasas y fosfatasa alcalina), para dar inicio al antimonio de meglumina según esquema establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a razón de 20 mg/kg/día intramuscular por 30 días. A su reevaluación, se observa que no hay mejoría clínica. Se concluye que la lesión es resistente al antimonio de meglumina. Se decide tratamiento alternativo con antimicótico vía oral y previo a su inicio, se realiza nuevamente pruebas de función hepática (transaminasas y fosfatasa alcalina) con resultados favorables para utilizar Itraconazol 200 mg vía oral, dos veces al día por 1 mes.

En su cita subsiguiente, se observó disminución de la inflamación, eritema y secreción; por lo que se decide continuar el tratamiento con reajuste de dosis a 100mg dos veces al día, hasta lograr una respuesta clínica completa (en nuestro caso fue de 3 meses). No se utilizó estibogluconato de sodio por no tenerlo disponible en la ciudad en ese momento. Actualmente, paciente con evolución y resultado clínico satisfactorio donde se observa pabellón auricular derecho completamente sano, sin recidivas ni complicaciones. (Figura 2-4)

Figura No. 1

Falla de tratamiento con maleato de meglumina, intramuscular.



Fuente: Expediente Clínico

Figura No. 4

3er y último mes de tratamiento con itraconazol



Fuente: Expediente Clínico

Figura No. 2

Día de inicio del tratamiento con itraconazol vía oral.



Fuente: Expediente Clínico

Figura No. 3

Posterior a 2 meses de tratamiento



Fuente: Expediente Clínico

DISCUSIÓN

En el viejo mundo se utilizaba el estibogluconato de sodio para el tratamiento de leishmaniasis cutánea, actualmente la mayoría de los pacientes son tratados con el antimoniato de meglumina.⁶ Los mecanismos anti-leishmaniasis de el antimoniato de meglumina están relacionados con la acción de inhibir tanto la glucólisis como la oxidación de los ácidos grasos e induce la disminución de la biosíntesis energética del amastigote, una de las fases en el ciclo vital de la leishmania; sin embargo, el uso tradicional de este fármaco ha llevado a su resistencia, por lo cual se ha utilizado en la mayoría de los casos los azoles.

Otros tratamientos disponibles son: pentamidina, la cual se abandonó por sus múltiples efectos adversos; azoles, como el fluconazol, el cual ha demostrado una eficacia del 60% con riesgo de efectos secundarios como hepatotoxicidad y cardiotoxicidad; láser CO₂ y termoterapia, aplicando calor sobre el tejido infectado causando daño al parásito y acelerando la curación; crioterapia con una eficacia del 95%.^{6,7}

Otros fármacos que se han descrito para el tratamiento de leishmaniasis son: interferón Gamma, paromomicina, miltefosina y anfotericina B. Estos se encuentran indicados en lesiones de larga duración (>6 meses), formas localizadas o múltiples.

Entre los tratamientos más aceptados para la leishmaniasis cutánea se encuentra el antimoniato

pentavalente, crioterapia o combinación de ambos, la cual crea una mayor respuesta.^{7,8}

En este caso, se optó por la administración de itraconazol, el cual es un tratamiento con excelente resultado para esta patología. El mecanismo de acción que conduce a la destrucción del parásito leishmania en humanos sigue siendo desconocido, Consigli et al.⁹ Teorizan que la membrana citoplasmática del parásito puede estar compuesta en parte por ergosterol y otros lípidos relacionados que se ven afectados por el itraconazol, lo que lleva a una alteración letal sobre el microorganismo. Además, Mayor Moro et al.¹⁰ realizaron una revisión bibliográfica de 2006 a 2016, donde se describe el uso de imidazoles orales con acción anti leishmania, entre ellos el itraconazol, reportando una tasa de curación de 44 a 88%. El itraconazol es más aceptado por los pacientes y tiene menos efectos secundarios. Sin embargo, la duración del tratamiento es relativamente larga, y la eficacia está vinculada a la duración del tratamiento (por lo general se necesitan más de seis semanas de tratamiento para evaluar clínicamente la eficacia del fármaco).¹¹

Hasta la fecha no existe vacuna, más que tener estrategias de control de los vectores y detección precoz, ya que un diagnóstico tardío prolongará el tiempo de recuperación de la lesión. El control de los vectores (eliminación de reservorios, uso de insecticidas en aerosol, mosquiteros, control del medio ambiente y protección ante cualquier exposición), ayuda a disminuir la transmisión de la enfermedad, reduciendo la cantidad de flebótomos.¹¹ El objetivo es la mejoría clínica y parasitológica, lograr minimizar el daño local y acelerar la curación, reducir su recurrencia local y disminuir el riesgo de leishmaniasis mucocutánea.^{12,13}

La leishmaniasis cutánea crea dificultades diagnósticas para clínicos y patólogos. Para diagnosticar una lesión se debe tener en cuenta la procedencia del paciente y el curso natural de la lesión. Si se considera LC, debe diagnosticarse y tratarse con el método más eficaz para reducir la progresión y controlar la propagación de la enfermedad.¹⁴

Ante la resistencia al antimonio de meglumina y la pobre disponibilidad del tratamiento de primera línea en nuestro medio, la búsqueda de opciones terapéuticas contra leishmaniasis es importante. El uso de Itraconazol como presentamos en nuestro caso ha resultado efectivo ante leishmaniasis cutánea, con curación completa, tolerancia apropiada y sin efectos adversos, pudiendo considerarse como una alternativa accesible y segura para el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maxfield L, Crane J. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online].; 2021 [cited 2022 April 11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531456/>.
2. Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez A, Newman S, Ramanan P, et al. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Trop Med Rep*. 2021; 8(2): p. 121-32.
3. Handler M, Patel P, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz R. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(6): p. 911-28.
4. De Vries H, Reedijk S, Schalling H. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16(2): p. 99-109.
5. Castro M, Cossio A, Velasco C, Osorio L. Risk factors for therapeutic failure to meglumine antimoniate and miltefosine in adults and children with cutaneous leishmaniasis in Colombia: a cohort study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017; 11(4): p. e0005515.
6. Roatt B, de Oliveira Cardoso J, De Brito R. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020; 104: p. 8965-8977.
7. Ponce Barahona O, Caballero Castro H. Leishmaniasis cutánea. *Acta Pediátrica Hondureña*. 2015; 5(1): p. 365-69

8. Abadías-Granado I, Diago A, Cerro P, Palma-Ruiz A, Gilaberte Y. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea. *ACTAS Dermo-Sifiliográficas*. 2021 July-August; 112(7): p. 601-18.
9. Consigli J, Daniello C, Gallerano V, Papa M, Guidi A. Cutaneous leishmaniasis: successful treatment with itraconazole. *Int J Dermatol*. 2006 Jan;45(1):46-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02429.x. PMID: 16426375.
10. Mayor-Moro M, Avances en la terapia oral de la leishmaniasis, Universidad Complutense de Madrid, 2016.
11. Castaño MB et al. Leishmaniasis cutánea con buena respuesta al tratamiento con itraconazole, *Med Cutan Iber Lat Am* 2017; 45 (2): 134-136 www.medigraphic.com/medicinacutanea
12. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2022 [cited 2022 Abril. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.
13. Navarrete-Dechent C, Cevallos C, Jercic M, Saldias-Fuentes C, González S, Labarca J. Leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania braziliensis* y uso de anfotericina B liposomal. Comunicación de un caso clínico importado. *Rev chil infectol*. 2018 Mayo; 35(5): p. 612-16.
14. Gurel M, Tekin B, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. *Clinics in Dermatology*. 2020 March-April; 38(2): p. 140-151.