

# Tratamiento combinado de leishmaniasis mucosa posterior a falla terapéutica con tratamiento convencional: reporte de caso clínico

Combined treatment of mucocutaneous leishmaniasis after therapeutic failure with conventional treatment, case report

Ernesto Rojas Cabrera<sup>1,a</sup>, David Paz<sup>2,b</sup>, Verduguez-Orellana Aleida<sup>1,c</sup>, Marisol Córdova Rojas<sup>1,c</sup>, José Miguel Guzmán Rivero<sup>1,d</sup>

## Resumen

La leishmaniasis tegumentaria clínicamente, son lesiones a nivel de la orofaringe, laringe y nariz. Las drogas de primera elección para el tratamiento son los antimoniales pentavalentes, aunque con una eficacia variable. La falta de respuesta a estas drogas, induce el empleo de drogas de segunda elección. Sin embargo en todos los casos existe la posibilidad de falla terapéutica. Este caso clínico muestra la remisión clínica de lesiones mucocutáneas usando un tratamiento combinado de antimonio, miltefosina e itraconazol, junto con zinc como suplemento nutricional en un paciente con el antecedente de falla terapéutica a diferentes esquemas de tratamientos con mono drogas. La remisión de la enfermedad alcanzada al final de la terapia probablemente es resultado de la acción simultánea de las drogas utilizadas y a la restauración de la respuesta inmune del paciente. En conclusión el paciente no mostró ninguna recidiva cinco años después de la intervención por lo cual el paciente fue considerado clínicamente curado.

**Palabras claves:** Leishmaniasis; falla terapéutica; zinc

## Abstract

The mucocutaneous leishmaniasis, clinically are lesions at level of oropharynx, larynx, and nose. The first election drugs for treatment of this type of leishmaniasis are the pentavalent antimony compounds although, with variable efficacy. The absence of effect of antimony compounds promotes the use of other drugs as a second election. However, in all cases there is the possibility of failure of the therapy. This report shows the clinical remission of mucocutaneous lesions using a combined treatment of antimony, miltefosine, and itraconazole together with zinc as nutritional supplement in one patient with the antecedent of therapeutic failure to different therapies. The remission of the disease achieved at end of the therapy probably is the result of simultaneous lytic action of drugs used, and also to the restoration of immune response of the patient. In conclusion, the patient didn't show any relapse in five years after intervention and he was considered clinically cured.

**Keywords:** Leishmaniasis; therapeutic failure; zinc.

La leishmaniasis mucocutánea en Bolivia es producida por *L. braziliensis*.<sup>1</sup> Clínicamente está caracterizada por lesiones en mucosa orofaringe, laringe y nariz.<sup>2</sup> La progresión de la enfermedad depende de la especie de leishmania implicada y el estado inmunológico del paciente.<sup>3</sup> Una desregulación de la respuesta inmune posibilita la cronicidad de la enfermedad.<sup>4</sup>

Las drogas en base a antimoniales pentavalentes, son consideradas como de primera elección, con una tasa de curación variable que en Latinoamérica es de 70 a 94 % en función de las especies de *Leishmania* involucradas en la infección.<sup>5</sup> Como segunda elección está la Anfotericina B (desoxicolato o liposomal), con una tasa de curación de 90 a 95% en inmuno-competentes.<sup>5</sup> Adicionalmente, también como segunda elección se han utilizado otras drogas tales como miltefosina para el tratamiento de leishmaniasis mucocutánea con una tasa de curación variable de 91% en dosis de 2,5 mg/kg peso/día durante 28 días en pacientes

sin antecedentes previos de otros tratamientos así como también en pacientes con falla terapéutica a los antimoniales y Anfotericina B respectivamente en India y Bolivia,<sup>6,7</sup> o Itraconazol (400 mg/día), empleado en el tratamiento de la leishmaniasis visceral con resultados prometedores en Kuwait durante 4 a 8 semanas,<sup>8</sup> y en Brasil durante 6 semanas.<sup>9</sup> El itraconazol igualmente ha demostrado eficacia in vitro frente a *Leishmania* mediante la inhibición de la desmetilación de su precursor lanosterol.<sup>10</sup>

Por otra parte, evidencias no relacionadas con el tratamiento de leishmaniasis, han demostrado la efectividad del Zinc como inmuno-modulador administrado como suplemento nutricional.<sup>11, 12</sup>

El interés en la presentación de este caso clínico de leishmaniasis mucocutánea con falla terapéutica a drogas de primera y segunda elección, es mostrar la remisión del cuadro, después de usar un tratamiento combinado con tres drogas: antimonio, miltefosina e itraconazol junto con una suplementación nutricional con gluconato de zinc.

## Presentación del caso

Paciente de 44 años de edad dedicado a la agricultura, que residió por varios años en Eterazama (área endémica para leishmania), municipio de Villa Tunari, departamento de

<sup>1</sup>Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

<sup>2</sup>Hospital dermatológico Jorochito. Santa Cruz, Bolivia. <sup>a</sup>Médico especialista en Medicina Tropical; <sup>b</sup>Médico dermatólogo; <sup>c</sup>Master en Inmunología; <sup>d</sup>PhD.

\*Correspondencia a: Ernesto Rojas Cabrera

Correo electrónico: ernesto.rojas.cabrera@gmail.com

Recibido el 25 de marzo de 2017. Aceptado el 15 de mayo de 2017.



Figura 1. Antes del inicio del tratamiento combinado. Compromiso mucoso: se observa lesiones ulcerativas en labios y paladar



Figura 2. En A: Seguimiento clínico, 5 años después de concluido el tratamiento combinado. Se observa: Presencia de cicatrices en paladar y ausencia de lesiones activas

Cochabamba, Bolivia; tiene el antecedente clínico de haber desarrollado una úlcera de 4,6 x 7 cm en pierna derecha el año 1988.

#### *Antecedentes terapéuticos*

El paciente en un periodo de dos años (1988-1989), recibió 20 y 60 ampollas de antimonio (Glucantime®), auto medicado y como tratamiento sistémico respectivamente alcanzando la cicatrización completa de la lesión cutánea. Dos años después (1991), el paciente desarrolló lesiones en la mucosa nasal, acompañado de edema en dorso, úlcera de tabique y obstrucción nasal. En esa ocasión, recibió doscientas ampollas de antimonio auto medicado (1 a 2 ampollas/día) en un periodo de 4 meses. Pocas semanas después de concluido ese tratamiento, se evidenció mayor afección de la mucosa. En 1992, recibió Stibogluconato de sodio (20 mg/kg peso/día) por 30 días proporcionado por el programa de leishmaniasis, con resultados similares al anterior tratamiento y con afectación de paladar, labios, úvula, y laringe. Doce años después (2004), el paciente recibió del programa de leishmaniasis 30 ampollas de antimonio y posteriormente miltefosina (3 tabletas/día) por 45 días con lo cual se alcanzó mejoría clínica pero sin remisión completa de las lesiones.

Dos años después (2006), recibió también del programa de leishmaniasis 8 frascos de Anfotericina B desoxicolato (dosis acumulada de 400 mg). El tratamiento fue interrumpido porque el paciente presentó efectos adversos severos. El mismo año volvió a recibir en el hospital de clínicas de la ciudad de La Paz, miltefosina (3 tabletas/día) por 45 días, alcanzando mejoría pero no se evidenció remisión completa de la enfermedad.

Dos años después (2008), el paciente fue tratado nuevamente con Anfotericina B desoxicolato (dosis acumulada 1.700mg), una vez más el tratamiento fue interrumpido por los efectos adversos severos.

#### *Uso de terapia combinada*

El paciente reaparece en 2010, con recidiva clínica y parasitológica por lo que se decidió internar al paciente (Figura 1) en el Hospital Dermatológico Jorochito (Santa Cruz, Bolivia).

Se utilizó el siguiente tratamiento combinado:

- Glucantime®: 20mg/kg peso día por 30 días, dosis diaria, en una aplicación.
- Miltefosina 150mg/día (tres veces por día) por 28 días.
- Itraconazol 100mg, (una vez por día) por 60 días.

Junto con el tratamiento combinado se administró por vía oral gluconato de zinc (correspondiente a 45 mg de Zinc elemental) como suplemento nutricional durante 60 días.

#### *Pruebas de laboratorio*

Se realizó pruebas de función renal y hepática en tres momentos: Antes del inicio del tratamiento, a los 15 y 30 días. Los valores de esos parámetros permanecieron en el rango de referencia (datos no disponibles).

#### *Seguimiento clínico*

Durante el tratamiento, el paciente presentó náuseas y vómitos, los mismos remitieron al concluir la administración de miltefosina.

A la finalización del tratamiento, el seguimiento clínico se realizó dos veces el primer año (cada 6 meses) y luego una vez por año durante los siguientes cinco años. La última evaluación clínica realizada en febrero de 2016, no encontró signos sugerentes de recidivas (Figura 2).

#### **Discusión**

El tratamiento recomendado para la leishmaniasis, es la aplicación sistémica de antimonio,<sup>5</sup> pero también se ha utilizado miltefosina,<sup>6,7</sup> y agentes anti fúngicos tales como ketoconazol, fluconazol,<sup>13</sup> e itraconazol,<sup>8,9</sup> aunque todos con variable éxito

terapéutico.<sup>5-7</sup> En el presente caso, con el antecedente de falla terapéutica a diferentes drogas, se realizó un tratamiento combinado con tres drogas y el uso de zinc como suplemento nutricional con lo cual se alcanzó la remisión completa de la enfermedad. El uso de tratamientos combinados, ha sido descrito previamente,<sup>14,15</sup> con resultados expectables atribuibles por los propios autores al potenciamiento sinérgico del efecto tóxico contra leishmania<sup>14</sup> y al rol inhibitorio de la pentoxifilina sobre la inflamación, posibilitando la acción más eficiente del antimonio.<sup>15</sup> El éxito terapéutico alcanzado en nuestro paciente con el tratamiento empleado más el suplemento nutricional zinc, responde en nuestra opinión a la acción parasiticida de cada una las drogas usadas, mediante sus mecanismos de acción particulares, tales como interferencia del metabolismo tiol-redox,<sup>16</sup> fragmentación del DNA nuclear<sup>17</sup> y la interferencia del metabolismo de lípidos.<sup>8</sup>

Finalmente, el uso del zinc como suplemento nutricional por su rol como inmuno-modulador<sup>11, 12</sup> en nuestra opinión contribuyó a la restauración de la respuesta inmune del paciente e indirectamente al control de la infección.

El paciente en el cual se utilizó una terapia combinada más suplementación nutricional con zinc, no mostró ninguna recidiva después de cinco años de seguimiento clínico. Sobre la base de estos hallazgos, nosotros consideramos que el paciente esta clínicamente curado.

En Bolivia, hay poca experiencia respecto al uso de terapias combinadas en leishmaniasis crónica resistente a mono drogas. Sin embargo estas no están publicadas. Por tanto, nosotros consideramos que la presentación de este caso clínico contribuye con evidencias en este sentido.

## Referencias bibliográficas

- García AL, Parrado R, Rojas E, Delgado R, Dujardin JC, Reithinger R. Leishmaniasis in Bolivia: Comprehensive review and current status. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80: 707 – 711. PMID: 19407110.
- Reithinger R, Dujardin J-C, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 581– 596. PMID: 17714672.
- Pearson RD, Sousa AQ. Clinical spectrum of Leishmaniasis. *Clin Infect Dis.*1996; 22:1–13. PMID: 8824958.
- Louzir H, Melby PC, Salah AB, Marrakchi H, Aoun K, Ismail RB, Dellagi K. Immunologic determinants of disease evolution in localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major*. *J Infect Dis.*1998; 177:1687–1695. PMID: 9607850.
- Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother.*2004; 10:307 – 315. PMID: 15614453.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fisher C, Junge K, Bryceson A, Berman J. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med.*2002; 347:1739–1746. PMID: 12456849.
- Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, Ardiles J, Soto P, Gomez A, Mollada F, Fuentelsaz C, Anders G, Sindermann H, Engel J, Berman J. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis.*2007; 44: 350–356. PMID: 17205440.
- al-Fouzan AS, al Saleh QA, Najem NM, Rostom AI. Cutaneous leishmaniasis in Kuwait. Clinical experience with itraconazole. *Int J Dermatol.* 1991; 30:519 – 521. PMID: 1663089.
- Amato VS, Padilha AR, Nicodemo AC, Duarte MI, Valentini M, Uip DE; Boulos M, Neto VA. Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: a pilot study. *Int J Infect Dis.*2000; 4:153 –157. PMID: 11179919.
- Hart DT, Lauwers WJ, Willemsens G, Vandenberg H, Opperdoes FR. Perturbation of sterol biosynthesis by itraconazole and ketoconazole in *Leishmaniamexicana* infected macrophages. *MolBiochemParasitol.*1989; 33:123 – 134. PMID: 2542790.
- Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch ImmunolTherExp.*2008; 56:15–30. PMID: 18250973.
- Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J ClinNutr.* 1998; 68:447S–463S. PMID: 9701160.
- Gonzalez U. Cochrane reviews on neglected diseases: the case of cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3: ED000055. doi:10.1002/14651858. ED000055. PMID: 23641479.
- Kirigi G, Mbuchi MW, Mbui JK, Rashid JR, Kinoti DM, Njoroge SN, Basive F, Magiri C, Wasunna MK. A successful treatment of a Kenyan case of unresponsive cutaneous leishmaniasis with combination of pentostam and oral allopurinol: case report. *East Afr Med J.*2010; 87:521 – 524. PMID: 23457863.
- Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimarães LH, Bang H, Ho JL, Carvalho EM. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis.*2007; 44:788 –793. PMID: 17304449.
- Wyllie S, Cunningham ML, Fairlamb AH. Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*. *J Biol Chem.*2004; 279:39925 – 39932. PMID: 15252045.
- Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J AntimicrobChemother.*2012; 67: 2576–2597. PMID: 22833634.