

Anfotericina B Liposomal, Tratamiento Pediátrico en Leishmaniasis Cutánea con Falla Terapéutica

Liposomal Amphotericin B, Pediatric Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with Therapeutic Failure

María Luz Huanca Huanca^{1a}, María Elena Calderon Lopez^{1b}, Ernesto Rojas Cabrera^{2c}, Carmen Rocío Saavedra Borda^{3d}

Resumen

La leishmaniasis cutánea en Bolivia, es menos frecuente en niños. Su presencia probablemente responde a la domesticación del vector en áreas de asentamientos humanos. La anfotericina B, está indicada para el tratamiento de la leishmaniasis en adultos, sin respuesta a los antimoniales pentavalentes o sin una cura clínica de las úlceras. Esta serie de casos, tiene por objetivo compartir experiencias del empleo de anfotericina B liposomal en pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea y falla terapéutica a los antimoniales. Seis pacientes con estas características ingresados al servicio de Infectología del Hospital Pediátrico Manuel Asencio Villarroel, recibieron Anfotericina B liposomal 2 a 3 mg/Kg peso día, en un periodo promedio de 18 días. Se observó remisión progresiva de las úlceras durante el tratamiento y cicatrización completa a los tres meses post tratamiento. Ninguno presentó efectos adversos y las pruebas bioquímicas renales y hepáticas, se encontraban dentro de valores normales.

Palabras claves: leishmaniasis cutánea, anfotericina B, eficacia, resultado del tratamiento.

Abstract

The cutaneous leishmaniasis in Bolivia is less frequent in children. Its presence probably responds to the domestication of the vector in areas of human settlements. Amphotericin B is indicated for the treatment of leishmaniasis in adults, without response to pentavalent antimonials or without a clinical cure for ulcers. The objective of this series of cases is to share experiences of the use of liposomal amphotericin B in paediatric patients with cutaneous leishmaniasis and therapeutic failure of antimonials. Six patients with these characteristics admitted to the Infectology service of the Manuel Asencio Villarroel paediatric hospital, received liposomal Amphotericin B, 2 to 3 mg / kg weight day, in a mean period of 18 days. Progressive remission of the ulcers was observed during treatment and complete healing at three months of post-treatment. None had adverse effects, and the kidney and liver biochemical tests were within normal values.

Keywords: leishmaniasis cutaneous, amphotericin B, efficacy, treatment outcome.

La leishmaniasis tegumentaria americana, es una enfermedad muy frecuente en varones adultos, que por motivos laborales invaden el hábitat natural de vectores y reservorios, posibilitando la transmisión en humanos^{1,2}. En los últimos años se ha incrementado el número de casos en niños como resultado de la domesticación del vector en áreas selváticas con asentamientos humanos^{2,3}. Es muy posible que la información de la totalidad de enfermos no sea real, en parte por el deficiente sistema de información⁴.

De las cinco especies de leishmania presente en Bolivia, *L. braziliensis*, es responsable del 85% de los casos⁵ atendidos en la consulta médica. La evolución a la cronicidad depende principalmente del estado inmunológico del paciente y las variaciones genéticas de los parásitos de

leishmania, importantes para el desarrollo de resistencia a los medicamentos^{6,7}.

En Bolivia la aplicación de los medicamentos y el seguimiento en pacientes con leishmaniasis deben ser realizados el personal de salud. Según protocolo del Ministerio de Salud, existen medicamentos de primera línea (antimoniales) cuyo tratamiento es ambulatorio durante todos los días de administración, siendo 20 días en leishmaniasis cutánea (LC) o de 30 días en leishmaniasis mucosa (LM), salvo situaciones especiales donde requiera la evaluación especializada. Los antimoniales son las drogas anti leishmaniasis de primera línea desde hace más de 70 años, están disponibles en el mercado bajo la forma de estibogluconato de sodio y el antimoniato de meglumina, hoy en día la resistencia a los antimoniales es un problema creciente principalmente con las especies de Leishmania. La Anfotericina B es medicamento para tratamiento de segunda línea debido a que su manejo requiere de cuidado por los efectos adversos¹⁶

En Latinoamérica, el tratamiento de la leishmaniasis se realiza con compuestos de antimonio, con una tasa de curación entre 70 y 85%, dependiendo de factores asociados al parásito y al huésped⁸. Se emplea la anfotericina B, con

¹Hospital pediátrico Manuel Asencio Villarroel Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3659-5459>. <https://orcid.org/0000-0003-4898-3109>. ²Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0000-0002-8959-9624>.

³Universidad de la República Udelar, Montevideo, Uruguay. ⁴Médico Pediatra. <https://orcid.org/0000-0002-7445-6495>. ⁵Médico Pediatra e Infectóloga. ⁶Médico especialista en Medicina Tropical.

⁷Médico posgrado en Salud Pública, Epidemiología; Residente en Infectología

*Correspondencia a: María Luz Huanca Huanca

Correo electrónico: luzbiomed@hotmail.com

Recibido el 28 de octubre de 2021. Aceptado el 28 de noviembre de 2021.

Tabla 1. Antecedentes clínicos y tratamientos previos con Glucantime® de pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea. Datos presentados como frecuencias (%).

Variables		Pacientes	
		Tx - 1 (n=6)	Tx - 2 (n=6)
Región anatómica comprometida	Rostro: Mentón	3 (33.3)	3 (33.3)
	Rostro: Región malar	1 (33.3)	1 (33.3)
	Extremidades superiores	1(16.7)	1(16.7)
	Región Glútea	1(16.7)	1(16.7)
Evolución de las lesiones	Cicatrización parcial	6 (100.0)	6 (100.0)
	Cicatrización completa	∩	∩

Tx - 1 y Tx - 2= Primer y segundo tratamientos con Glucantime (20 mg/kg/Peso/día por 20 días)

una tasa de curación de 90-95%, sobre todo en casos de falla terapéutica a los compuestos de antimonio⁸.

En Bolivia no existe registro, previo a este documento, sobre el empleo de anfotericina B en pacientes pediátricos, en ese sentido, el interés con la presente serie de casos es comunicar la experiencia del empleo de anfotericina B liposomal en pacientes pediátricos que no curaron con la terapia de compuestos antimoniales.

Presentación de los casos

Fueron internados en el Hospital de Niños Manuel Asencio Villaruel de la ciudad de Cochabamba para recibir Anfotericina B liposomal, seis pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea que no curaron con el empleo de

compuestos de antimonio (Glucantime®) intramuscular a la dosis 20mg/Kg peso 20 días (Tabla 1).

Como datos epidemiológicos tenemos que el lugar probable de infección, de cinco de ellos fue en los Yungas (Norte y Sud) del departamento de La Paz y uno en la población de Nicolás Suarez en el departamento de Pando, lugares donde se encuentra el vector que transmite la enfermedad. La distribución por edad de los pacientes fue: uno de 10 meses, cuatro entre 3 y 5 años y uno de 7 años respectivamente; cinco de sexo femenino y uno de sexo masculino. El diagnóstico se realizó en las ciudades de La Paz y Cochabamba.

La clínica de presentación inicial consistía en úlceras o cicatrización incompleta de las mismas, en diferentes regiones anatómicas del cuerpo, después de recibir dos ciclos de



Figura 1. Evolución de las úlceras cutáneas por leishmania de los pacientes pediátricos 1 y 6 durante el tratamiento con Anfotericina B liposomal. a=inicio del tratamiento; b=en algún momento durante el tratamiento; c=al final del tratamiento.

Tabla 2. Evaluación de la función renal y hepática y otros parámetros, bioquímico / hematológicos de los pacientes pediátricos con leishmaniasis cutánea durante el tratamiento con Anfotericina B liposomal. Datos presentados como Promedio (DS).

Parámetros bioquímicos	Pacientes (n=6)		
	Antes del Tx.	Mitad del Tx.	Fin del Tx.
<i>Función renal</i>			
Urea (mg/dL)	24.7 (8.2)	28.5 (5.8)	29.5 (7.6)
Creatinina (mg/dL)	0.5 (0.1)	0.6 (0.1)	0.6 (0.04)
<i>Función hepática</i>			
GOT (UI/L)	38.5 (12.0)	39.5 (13.0)	36.5 (4.8)
GPT (UI/L)	27.5 (11.6)	41.0 (34.4)	33.5 (3.1)
Bilirrubinas	Total (mg/dL)	0.7 (0.8)	0.8 (1.0)
	Directa (mg/dL)	0.3 (0.1)	0.4 (0.5)
	Indirecta (mg/dL)	0.4 (0.5)	0.4 (0.5)
Albumina (mg/dL)	4.0 (0.3)	4.3 (0.3)	3.9 (0.2)
Glucosa (mg/dL)	80.0 (2.0)	82.0 (2.8)	90.5 (7.4)
<i>Medio interno</i>			
Sodio (mEq/L)	135.2 (2.2)	139.2 (4.2)	139.5 (2.9)
Potasio (mEq/L)	4 (0.4)	3.9 (0.6)	3.7 (0.3)
Cloro (mEq/L)	100.0 (3.4)	105.5 (6.4)	101.8 (4.1)
Calcio (mg/dL)	1.2 (0.1)	1.2 (0.1)	1.1 (0.1)
<i>Parámetros hematológicos</i>			
Hemoglobina (mg/dL)	13.0 (0.8)	12.6 (0.7)	11.8 (2.1)
Hematocrito (%)	35.5 (4.3)	37.5 (3.3)	34.8 (5.9)
Plaquetas (Nº. Células/mm ³)	300500.0 (84445.5)	310500.0 (84145.7)	331333.0 (34610.2)
Leucocitos (Nº. Células/mm ³)	7500.0 (1538.5)	7100.0 (1838.5)	8863.0 (1391.4)
Leucocitos segmentados (%)	37.5 (0.9)	34.5 (0.7)	56.3 (9.4)
Linfocitos (%)	60.0 (1.2)	64.0 (1.4)	42.0 (8.8)

tratamiento con Glucantime® (Antimoniato de meglumina), con intervalos de tres meses entre tratamiento. (Tabla 1). Antes de iniciar el tratamiento, de todas las úlceras se obtuvieron amastigotes de *Leishmania* spp. mediante el raspado del borde de las lesiones⁹.

Previo al inicio del tratamiento con anfotericina B liposomal se procedió a la evaluación del estado nutricional mediante el uso de tablas nutricionales de la OMS¹⁰, encontrándose los pacientes en rango normal de nutrición. Se realizó la determinación de pruebas de función renal, hepática y exámenes complementarios (Tabla 2), al inicio, mitad de tratamiento y al final del mismo. En todos los momentos estos parámetros se encontraban dentro del rango considerado normal en pediatría.

Para la administración de Anfotericina B liposomal entre 2 a 3 mg/kg/día¹¹⁻¹⁴ (promedio de 2,5 mg/Kg/ día), se tomó como referencia la edad del paciente, el lugar y el diámetro de la úlcera. La dosis acumulada alcanzada por paciente fue entre 30 a 58 mg/kg, con un promedio de 42 mg/Kg. La aplicación del medicamento fue hospitalaria por vía endovenosa entre 14

a 20 días y un promedio de 18 días.

La cicatrización de las úlceras cutáneas fue progresiva desde el inicio del tratamiento hasta lograr una completa curación (Figura 1).

El control de posibles efectos adversos al medicamento se evaluó antes, durante y después del tratamiento mediante evaluación clínica, bioquímica y hematológica (Tabla 2), encontrándose todos ellos dentro de valores pediátricos normales.

Antes de iniciar el tratamiento, las lesiones tenían una media de diámetro de 25 mm, el primer mes de control post tratamiento, presentan un diámetro menor a 10 mm, pero a los tres meses post tratamiento la cicatrización fue completa en todas las úlceras (Figuras 2a y 2b).

Discusión

En Bolivia, la infección por leishmania en niños es reportado con menor frecuencia¹⁵, probablemente como consecuencia de las falencias del sistema de reporte de casos⁴. Aunque los

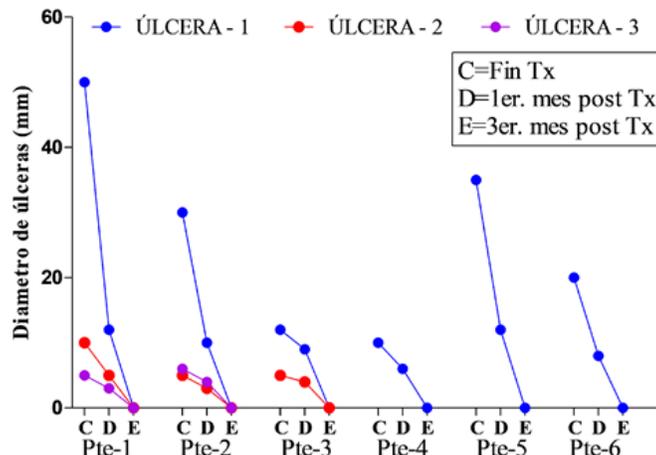


Figura 2a. Seguimiento clínico de las úlceras cutáneas por leishmania de pacientes pediátricos desde el momento de finalización del tratamiento con anfotericina B liposomal hasta los tres meses post tratamiento. Datos del diámetro en mm presentados de forma individual por cada paciente. Pte.=Paciente.

mismos responden satisfactoriamente al tratamiento con Glucantime® (Antimoniato de meglumina)⁸, llamó la atención, la falta de respuesta a la aplicación de dos series del tratamiento con Glucantime® en los seis niños atendidos en el Hospital de Niños Manuel Asencio Villarroel de la ciudad de Cochabamba que se presenta en este reporte de casos y que tuvieron que ser tratados con anfotericina B, identificado como de segunda línea de acuerdo con la normativa boliviana¹⁶.

El empleo de anfotericina B desoxicolato y liposomal está documentado en población adulta que presentan falla terapéutica, La dosis oscila entre 1 a 3 mg/kg peso^{8,17,18} en periodos de administración variables. A pesar de ello, se recomienda evaluar en cada país, la dosis a emplear tomando en cuenta aspectos clínicos y epidemiológicos además de las características inherentes a las cepas de leishmania circulantes a nivel local¹⁷.

La administración de anfotericina B a pacientes pediátricos que presentan falla terapéutica al Glucantime®, de acuerdo con experiencias previas, se aplica en dosis variables de 0,5 a 1 mg/Kg peso/día cuando se emplea Anfotericina B

desoxicolato¹⁸ y entre 2 a 5 mg/Kg peso/día, si se emplea Anfotericina B liposomal¹¹, la mayor dosis de este último responde a su tolerabilidad por parte de los pacientes. La administración de anfotericina B liposomal, descrita en este reporte de casos, es la primera experiencia documentada en Bolivia del empleo de este medicamento en pediatría para la resolución de leishmaniasis post falla terapéutica al tratamiento con Glucantime®.

La dosis diaria administrada a los pacientes, osciló entre 2 y 3 mg/Kg peso día de acuerdo a la edad de los niños, como dosis empíricas, las mismas que se encuentra dentro del rango de dosis administradas por otros autores^{11,12,13,19}.

En el presente reporte de casos, no se encontró ningún efecto adverso de la administración de las dosis de Anfotericina B señaladas previamente, sobre la función renal, hepática, cardíaca ni tampoco otras manifestaciones adicionales como fiebre, escalofríos o vómitos que sugieran una posible acción toxica del medicamento en las dosis empleadas. Tales hallazgos son similares a los reportados en estudios previos^{11-13,19}. Por tanto, se puede asumir que hubo buena tolerabilidad a la



Figura 2b. Cicatriz de las úlceras cutáneas por leishmania de los pacientes pediátricos 1 y 6 a los tres meses post tratamiento con anfotericina B liposomal. e=tres meses post tratamiento.

anfotericina B en estos niños con leishmaniasis, sin embargo, se deberá continuar con la evaluación de las dosis empleadas en un número mayor de niños para tener mayor certeza sobre la tolerabilidad del medicamento en las dosis empleadas.

Con las dosis empleadas de anfotericina B liposomal en los seis pacientes se pudo observar una respuesta clínica favorable a partir del séptimo día de aplicación, la cual se hace más evidente al primer mes post tratamiento y la remisión completa es perceptible a los tres meses posteriores a la conclusión del tratamiento. Los reportes previos de otros autores, no indican un seguimiento post tratamiento sin embargo señalan proceso de remisión de las úlceras a la conclusión del tratamiento con anfotericina B liposomal, aplicada en diferentes dosis y tiempos^{11,19}. Tal situación, sugiere que se logra la curación clínica de las úlceras por leishmania por acción de la anfotericina B independientemente del tiempo y dosis empleadas siempre y cuando se alcance una dosis acumulada que resulte tolerable para el paciente y que no supere el umbral señalado por los estudios de farmacocinética (pico máximo entre 83 y 100 µg/ml) para una dosis diaria de anfotericina liposomal de 10mg/Kg peso^{20,21}, límite al que no se llegó en la presente serie de casos, cuya dosis máxima fue de 3 mg/Kg peso/día y que se encuentra en el rango de dosis administradas por otros autores^{11-13,19}. Así mismo, la dosis acumulada en la presente serie de casos se encuentra próxima a 50mg/Kg peso¹¹ y muy por debajo de la dosis acumulada de 1g/Kg peso¹⁹ reportadas previamente en el tratamiento de leishmaniasis cutánea en niños en los cuales se alcanzó la cicatrización de sus úlceras.

La norma Boliviana de tratamiento de la leishmaniasis cutánea indica el empleo de anfotericina B liposomal en casos de falla terapéutica a los compuestos de antimonio[16], sin embargo, las dosis de anfotericina B señaladas en dicha norma no hace diferenciación entre población adulta y población pediátrica con leishmaniasis recidivante posterior al tratamiento con Glucantime®, se tomó en cuenta artículos de revisión que fueron escasos, también se acudió al vademécum pediátrico donde se obtuvo un rango de 2 a 3 mg/kg/día. Además tomamos en cuenta la severidad de la lesión y la edad de estos pacientes pediátricos con leishmaniasis

cutánea recidivante del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel. Los pacientes evolucionaron de forma favorable sin presentar efectos secundarios, por lo cual la información obtenida en la presente reporte de casos se constituye en la primera experiencia de aplicación de este medicamento en población pediátrica en Bolivia.

Conclusión

Los resultados obtenidos en la presente serie de casos, permiten concluir que la Anfotericina B liposomal dio resultado eficaz en el tratamiento de leishmaniasis cutánea post tratamiento con Glucantime® de los seis pacientes pediátricos, evidenciándose el proceso de remisión de las úlceras a partir del séptimo día de tratamiento y la completa cicatrización a los tres meses posteriores al tratamiento.

La dosis empleada (2 a 3 mg/Kg peso/día) resulto ser segura y tolerable para los niños, ya que la evaluación permanente no evidenció la aparición de signos compatibles con posible daño renal, hepático, cardíaco ni otras manifestaciones como fiebre, escalofríos o vómitos que sugieran una posible acción tóxica del medicamento.

Si bien, la norma boliviana referente al tratamiento de la leishmaniasis no diferencia la dosis de anfotericina B para población adulta y población pediátrica, la experiencia desarrollada en el hospital pediátrico Manuel Ascencio Villarroel, se constituye en la primera experiencia documentada y puede servir como referencia para futuros tratamientos con anfotericina B liposomal en población pediátrica en Bolivia.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a los médicos de guardia, personal de enfermería e internos del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel, por el apoyo logístico brindado durante el tratamiento de los pacientes. Los autores expresan igualmente su agradecimiento al Dr. Miguel Guzmán-Rivero y la Dra. Aleida Verduguez-Orellana, del Centro Universitario de Medicina Tropical, por las observaciones y sugerencias en la redacción del manuscrito que permitieron mejorar el mismo.

Referencias bibliográficas

- Murback ND, Hans Filho G, Nascimento RA, Nakazato KR, Dorval ME. American cutaneous leishmaniasis: clinical, epidemiological and laboratory studies conducted at a university teaching hospital in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1):55-63.
- Da-Silva LMR, Cunha PR. Urbanization of American Cutaneous Leishmaniasis in Campinas - Sao Paulo (SP) and region: problems and challenges. *An Bras Dermatol*. 2007; 82:515-519.
- Guerra Jorge Augusto de Oliveira, Barbosa Maria das Graças Vale, Loureiro Adalgisa Câmara de Sá Peixoto, Coelho Candisse Pinheiro, Rosa Gilmar Garcias, Coelho Leila Inês de Aguiar da Câmara Raposo. Leishmaniose tegumentar americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23(9):2215-2223. doi: 10.1590/S0102-311X2007000900029.
- Eid D, Guzman-Rivero M, Rojas E, Goicolea I, Hurtig AK, Illanes D, San Sebastian M. Assessment of a Leishmaniasis Reporting System in Tropical Bolivia Using the Capture-Recapture Method. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 98(1):134-138. doi: 10.4269/ajtmh.17-0308.
- 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.
- Pearson RD, Sousa AQ. Clinical spectrum of Leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(1):1-13.
- 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.
- Singh S, Sivakumar R. Challenges and new

- discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother.* 2004; 10:307 – 315.
9. Torrico Rojas MC, Parrado R, García AL. Manual de normas y procedimientos técnicos para leishmaniasis. (Documento técnico) Ministerio de Salud, Bolivia. 2010.
10. WHO. Patrones de crecimiento infantil. www.who.int/childgrowth/standards/height_for_age/es/ consultado: 5 de mayo de 2021.
11. del Rosal Rabes T, Baquero-Artigao F, Gomez Fernandez C, Garcia Miguel MJ, de Lucas Laguna R Treatment of cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73(2):101–11. doi:10.1016/j.anpedi.2010.05.014.
12. Seibel NL, Shad AT, Bekersky I, Groll AH, Gonzalez C, Wood LV, Jarosinski P, Buell D, Hope WW, Walsh TJ. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liposomal Amphotericin B in Immunocompromised Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(2): 01477-16. doi: 10.1128/AAC.01477-16.
13. Tollemar J, Klingspor L, Ringdén O. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 2:68-79. doi: 10.1111/j.1469-0691.2001.tb00012.x.
14. Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. *Drugs.* 2016; 76(4):485-500. doi: 10.1007/s40265-016-0538-7.
15. Mollinedo Z, Mollinedo S. Leishmaniasis en Bolivia. *Rev. Méd. La Paz.* 2020; 26(1): 50-66. www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582020000100009&lng=es.
16. Ministerio de Salud, Bolivia: Programa Nacional de Vigilancia y Control de la Leishmaniasis. Norma Nacional y Manual de Procedimientos Técnicos de Leishmaniasis. 2015;
17. López Carvajal L, Higueta-Gutiérrez LF, Cardona-Arias JA. Eficacia de Anfotericina B y Rifampicina en el Tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea: Metanálisis. *Arch Med.* 2016; 12(4):7. doi: 10.3823/1330 2016.
18. Berman J. Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2003; 16(5):397-401. doi: 10.1097/00001432-200310000-00005.
19. Gutiérrez ME, Caballero RI, Montalbán E, Hernández R, Verne E. Leishmaniasis cutánea. *An Pediatr (Barc).* 2010; 72(2):154-6. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.09.014.
20. Pacifici GM. Clinical pharmacology of four formulations of amphotericin B in infants and children. *Clin Med Invest.* 2020; 5. doi:10.15761/CMI.100022.
21. Lestner JM, Groll AH, Aljayyousi G, Seibel NL, Shad A, Gonzalez C, Wood LV, Jarosinski, PF, Walsh TJ, Hope WW. Population Pharmacokinetics of Liposomal Amphotericin B in Immunocompromised Children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(12):7340-7346. doi: 10.1128/AAC.01427-16.