

Tratamiento Combinado en Leishmaniasis Cutánea con Falla Terapéutica

Combined Treatment in Cutaneous Leishmaniasis with Therapeutic Failure

Ernesto Rojas Cabrera^{1,a}, Jhonny Wilson Limachi Choque^{1,2,b}, Miguel Guzman-Rivero^{1,c}

Resumen

La leishmaniasis tegumentaria en Bolivia es producida mayoritariamente por *L. braziliensis*. Las manifestaciones clínicas son úlceras, que pueden generar lesiones satélites próximas a la inicial. 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 al empleo de otras, consideradas como de segunda elección. Sin embargo, en todos los casos existe la posibilidad de falla terapéutica. El presente caso muestra la remisión de las lesiones usando tratamiento combinado de pentamidina, miltefosina y paromomicina, en un paciente con antecedente de falta de respuesta a la monoterapia con Glucantime®. La remisión de la enfermedad alcanzada al final de la terapia, probablemente sea resultado de la acción lítica simultánea de las tres drogas utilizadas y a la restauración de la respuesta inmune del paciente. Hasta los 21 meses de control pos tratamiento, todas las lesiones se mantuvieron cicatrizadas y ausencia de otras nuevas.

Palabras claves: leishmaniasis; falla terapéutica; tratamiento combinado

Abstract

The tegumentary leishmaniasis in Bolivia is mainly caused by *L. braziliensis*. The clinical manifestations are ulcerative lesions which can generate satellite lesions close to the initial one. The first choice drugs for treatment are pentavalent antimonials; although with variable effectiveness. Lack of response to these drugs leads to the use of other alternatives, considered as second-choice drugs. However, in all cases there is the possibility of therapeutic failure. The present case shows the remission of the lesions using a combined treatment of pentamidine, miltefosine and paromomycin, in a patient with a history of lack of response to monotherapy with Glucantime®. The remission of the disease achieved at the end of combined therapy is probably the result of the simultaneous lytic action of the three drugs used and the restoration of the patient's immune response. Up to 21 months of post-treatment control, all the lesions remained healed and the absence of new ones.

Keywords: Leishmaniasis; therapeutic failure, combined treatment

La leishmaniasis en Bolivia es producida en un 85% por *L. braziliensis*¹, clínicamente caracterizada por lesiones cutáneas y mucocutáneas². La progresión de la enfermedad depende de la interacción de dos factores identificados como son, la especie de leishmania implicada y el estado inmunológico del paciente³. Una desregulación de la respuesta inmune posibilita la cronicidad de la enfermedad⁴.

Las drogas en base a antimoniales pentavalentes son consideradas como de primera elección, con una tasa de curación variable que en Latinoamérica oscila entre 70 a 94% en función de las especies de *Leishmania* involucradas en la infección⁵. Como droga de segunda elección está la Anfotericina B (desoxicolato o liposomal), con una tasa de curación de 90 a 95% en inmuno-competentes⁵, aunque también se ha utilizado como droga de segunda elección la miltefosina que tiene una tasa de curación superior al

90%, (dosis: 2,5 mg/kg peso/día por 28 días) en pacientes sin antecedentes previos de otros tratamientos en casos de leishmaniasis visceral⁶. Una experiencia previa sobre el empleo de miltefosina en leishmaniasis mucocutánea y en casos de falla terapéutica a los antimoniales y anfotericina B, evidenció una tasa de curación mayor al 75% con la dosis anteriormente descrita⁷. Finalmente, el empleo de cremas de uso dérmico con paromomicina al 15% en el tratamiento de la leishmaniasis cutáneas mostró resultados interesantes en estudios previos llevados a cabo en Panamá⁸, y Túnez⁹.

El empleo de tratamientos combinados de miltefosina con paromomicina¹⁰; miltefosina y antimoniales¹¹, así como también de antimoniales con allopurinol¹², demostraron la efectividad de estos tratamientos combinados con la disminución de la carga parasitaria al 100% en el sitio de las lesiones¹⁰⁻¹². Los resultados descritos resultan de mucho interés más aún si se tiene en cuenta factores relacionados al parásito, huésped, droga e inmunidad, que pueden llevar a la resistencia al tratamiento¹³. No obstante, no se conoce de experiencias previas de tratamientos combinados con el empleo de tres drogas antileishmania. En este sentido, el interés en la presentación de un caso clínico de leishmaniasis cutánea con falla terapéutica a antimoniales, es mostrar la remisión del cuadro, después de usar un tratamiento

¹Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia. <https://orcid.org/0000-0002-8959-9624>. ²Unidad de Epidemiología, Corporación del Seguro Social Militar (COSSMIL). Cochabamba, Bolivia. 0000-0002-1869-2362.

³Médico especialista en Medicina Tropical. ⁴Médico Master en Salud Pública y Salud Internacional. ⁵PhD.

*Correspondencia a: Ernesto Rojas Cabrera

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

Recibido el 02 de agosto de 2021. Aceptado el 09 de septiembre de 2021.



Figura 1 a y b. Paciente con lesiones múltiples de Leishmaniasis después del tratamiento con Glucantime® en la consulta en CUMETROP antes del tratamiento combinado (Pentamidina, Miltefosina y Paromomicina)
a=Lesiones activas en la frente; b=Lesion activa en region angular de la mandibula.

combinado con tres drogas con actividad antileishmania comprobada: pentamidina, miltefosina y paromomicina.

Presentación del caso

Paciente, varón de 55 años de edad, que reside en la localidad de Isinuta, Parque Isiboro Secure, Provincia Chapare, Cochabamba, Bolivia. Consultó en el Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP) el año 2019 por presentar múltiples lesiones ulcerativas en diferentes regiones anatómicas del cuerpo (Figura 1), compatibles con leishmaniasis cutánea. En esa oportunidad se solicitó un nuevo examen parasitológico directo. Muestras obtenidas de los bordes de las úlceras cutáneas, evidenciaron la presencia de *Leishmania spp.*

Antecedentes clínico-terapéuticos

Dos meses antes de haber recibido atención médica en CUMETROP, el paciente fue medicado con Glucantime® de acuerdo al esquema de tratamiento recomendado por el programa nacional de leishmaniasis, Bolivia (20 Kg/peso/

día por 20 días, aplicación vía intramuscular), de los cuales llegó únicamente a completar 18 días. Efectos adversos graves (astenia y adinamia), y falta de mejoría, obligaron interrumpir el tratamiento. A los pocos días de haber interrumpido el tratamiento, según refiere el paciente, se presentaron nuevas lesiones pequeñas en otras regiones anatómicas localizadas, una en antebrazo izquierdo, tres lesiones en cara, una en hombro izquierdo y otra en región dorsal (Figura 1). De todas ellas se aisló *leishmania spp.* Las nuevas lesiones aumentaron de tamaño, y se ulceraron en el lapso de un mes (tiempo de espera para la obtención del nuevo tratamiento para leishmaniasis), lo que generó angustia evidente en el paciente.

Intervención terapéutica con Pentamidina + Miltefosina + crema de Paromomicina

Se empleó como tratamiento triple combinado:

- Pentamidina (4 mg Kg/peso/dosis) EV, inter-diaria, 7 aplicaciones.
- Miltefosina (2,5 mg Kg/peso/dosis) tres veces al día, con las comidas por 28 días.



Figura 2. Paciente con lesiones múltiples de Leishmaniasis en proceso de epitelización a la finalización (28 días) del tratamiento combinado de tres drogas antileishmania.

Tabla 1. Resultados de parámetros hematológicos y bioquímicos durante el periodo de aplicación del tratamiento combinado.

	Parámetros	Rango de referencia	Día 1	Día 3	Día 6	Día 12	Día 14
Hemograma	Plaquetas (mm ³)	150x10 ³ -450x10 ³	207x10 ³	↔	188x10 ³	266x10 ³	292x10 ³
	Glóbulos rojos (mm ³)	3.9x10 ⁶ -6x10 ⁶	4.1x10 ⁶	↔	4.1x10 ⁶	4.7x10 ⁶	4.9x10 ⁶
	Hemoglobina (g/dL)	12.5-15	12.3	↔	12.1	14.2	14.5
	Hematocrito (%)	37-42	37	↔	38.4	41.8	42.9
	Glóbulos blancos (mm ³)	4.5x10 ³ -12x10 ³	5.4x10 ³	↔	5.4x10 ³	6.9x10 ³	6.3x10 ³
	Segmentados (%)	45-65	63	↔	53	68	58
	Linfocitos (%)	25-30	30	↔	47	32	42
	Eosinófilos (%)	0-4	7	↔	↔	↔	↔
	Tiempo de protombina	11-13.	12.7	↔	↔	↔	↔
	% de actividad	↔	85.8	↔	↔	↔	↔
	INR	↔	1.07	↔	↔	↔	↔
Química sanguínea	glicemia (mg/dL)	70-110	106	96	78	↔	↔
	Urea (mg/dL)	15-45	42	↔	↔	↔	42
	Creatinina (mg/dL)	0.3-1.3	1.1	↔	0.6	0.5	1.3
	Sodio (mmol/L)	135-148	143	142	↔	↔	↔
	Potasio (mmol/L)	3.5-5.3	4.3	4	↔	↔	↔
	Cloro (mmol/L)	88-107	108	108	↔	↔	↔
	Calcio (mmol/L)	8.5-11.5	10.5	11	12	↔	↔
	Bilirrubina Total (mg/dL)	0-1.0	0.4	↔	1	↔	↔
	Bilirrubina Directa (mg/dL)	0-0.2	0.2	↔	0.2	↔	↔
	Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	0-0.8	0.2	↔	0.8	↔	↔
	Transaminasa GOT (U/L)	0-38	21	24	23	21	21
	Transaminasa GPT (U/L)	0-41	18	20	31	18	19
	Fosfatasa Alcalina (U/L)	85-300	288	↔	310	↔	↔
	Colesterol Total (mg/dL)	0-200	121	↔	129	↔	↔
Triglicéridos (mg/dL)	0-200	535	↔	195	↔	↔	
Examen de orina	Volumen cc	1-20.	70	↔	↔	↔	↔
	Células Epiteliales/cM ^a	10-12.	09	↔	↔	↔	↔
	Leucocitos/cM	6-8.	4-6.	↔	↔	↔	↔
	Eritrocitos/cM	1-2.	0-2.	↔	↔	↔	↔

- Crema de Paromomicina (al 15%) aplicación diaria, dos veces al día por 28 días sobre las lesiones.

El manejo fue hospitalario, en el municipio de Villa Tunari. El cuarto día de tratamiento, el paciente presentó fiebre, probablemente por la administración rápida de la infusión de pentamidina, esto fue solucionada con el monitoreo.

Hallazgos Clínicos pos tratamiento

Al finalizar el tratamiento (28 días) se observó epitelización de todas las lesiones, incluyendo las más extensas de la región de la frente (Figura 2), y el miembro superior derecho (Figura 3). El control clínico en febrero de 2020 (sexto mes de evaluación post tratamiento), se evidenció cicatrización completa de todas las lesiones y ausencia de signos de actividad (Figura 4). Un último control clínico en julio de 2021 (un año y nueve meses post tratamiento) evidenció la presencia de cicatrices de todas las lesiones y ningún signo de actividad sugerente de reactivación de la leishmaniasis.

Pruebas de control de laboratorio

Se realizó pruebas de función renal y hepática durante 14 días, correspondientes al tratamiento con pentamidina, para identificar posibles daños renal y/o hepático, además de un hemograma y examen general de orina como exámenes complementarios (Tabla 1).

Discusión

El tratamiento recomendado para la leishmaniasis tegumentaria americana, es la aplicación sistémica de antimoniales⁵, pero también se ha empleado miltefosina^{6,7} y paromomicina^{8,9}, aunque todos con variable éxito terapéutico⁵⁻⁷. En el presente caso, con el antecedente de falla terapéutica a los antimoniales, se realizó un tratamiento combinado con Pentamidina, Miltefosina y Paromomicina, por un periodo de 28 días, con lo cual se alcanzó la remisión completa de la enfermedad. El uso de tratamientos combinados, ha sido descrito previamente^{14,15}, con resultados expectables

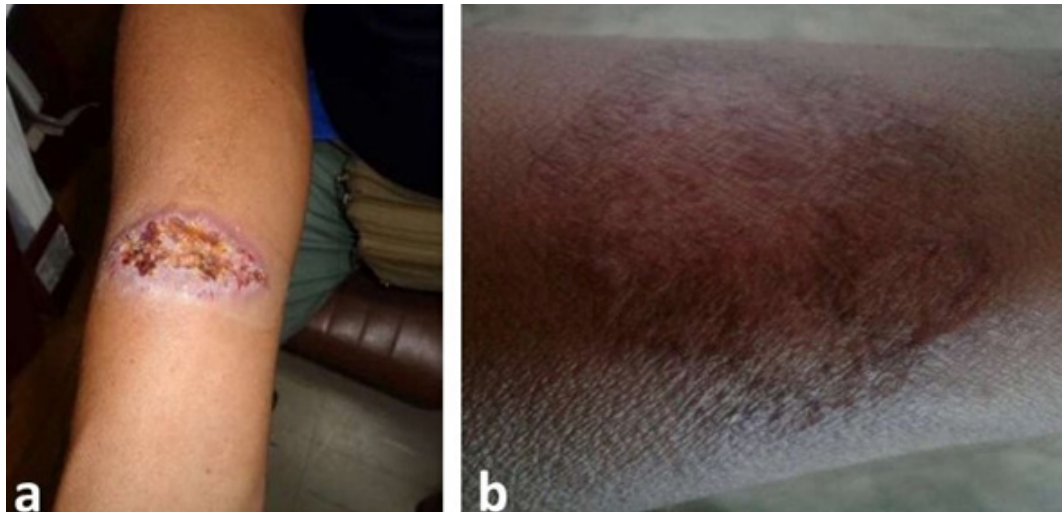


Figura 3 a y b. Lesión en antebrazo derecho antes y después del tratamiento combinado con Pentamidina, Miltefosina y Paromomicina. a= Antes del tratamiento combinado; b=Lesión cicatrizada completamente al primer mes pos tratamiento combinado.

atribuibles por los propios autores al potenciamiento sinérgico del efecto tóxico de las drogas empleadas contra leishmania¹⁴.

El éxito terapéutico alcanzado en este paciente con el tratamiento empleado (Pentamidina, Miltefosina y Paromomicina), responde en opinión nuestra a la acción parasiticida de cada una de las drogas usadas, mediante sus mecanismos de acción particulares, tales como interferencia del metabolismo tiol-redox¹⁶, fragmentación del DNA nuclear¹⁷ y la interferencia del metabolismo de lípidos⁸.

Conclusión

El paciente en el cual se utilizó una terapia combinada

de tres drogas antileishmania, no mostró ninguna recidiva después de 6 meses de seguimiento clínico y estos hallazgos se volvieron a confirmar en un último control clínico 21 meses (1 año y 9 meses) después de concluido el tratamiento. Sobre la base de estos hallazgos, se considera que el paciente está 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, la presentación de este caso clínico contribuye con evidencias documentadas en este sentido.



Figura 4 a, b, c. Lesión en antebrazo derecho antes y después del tratamiento combinado con Pentamidina, Miltefosina y Paromomicina. a= Antes del tratamiento combinado; b=Lesión cicatrizada completamente al primer mes pos tratamiento combinado.

Referencias bibliográficas

1. García AL, Parrado R, Rojas E, Delgado R, Dujardin JC, Reithinger R. Leishmaniasis en Bolivia: Comprehensive review and current status. *Am J Trop Med Hyg.* 2009, 80(5):704 – 711. doi:10.4269/ajtmh.2009.80.704.
2. Reithinger R, Dujardin J-C, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* 2007,7(9):581– 596. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70209-8.
3. Pearson RD, Sousa AQ. Clinical spectrum of Leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1996,22(1):1–13. doi: 10.1093/clinids/22.1.1.
4. 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(6):1687–1695. doi: 10.1086/515297.
5. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother.* 2004,10(6):307 – 315. doi: 10.1007/s10156-004-0348-9.
6. 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(22):1739–1746. doi: 10.1056/NEJMoa021556.
7. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: A randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010, 4(12) e912. doi: 10.1371/journal.pntd.0000912.
8. Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, Lawrence K, McCarthy WF, Adams RC, Scott C, Ransom J, Tang D, Grogl M. Topical paromomycin for new world cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019, 13(5):e0007253. doi: 10.1371/journal.pntd.0007253.
9. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, Zaatour A, Ben Alaya N, Bettaieb J, Gharbi A, Belhadj Hamida N, Boukthir A, Chlif S, Abdelhamid K, El Ahmadi Z, Louzir H, Mokni M, Morizot G, Buffet P, Smith PL, Kopydlowski KM, Kreishman-Detrick M, Smith KS, Nielsen CJ, Ullman DR, Norwood JA, Thorne GD, McCarthy WF, Adams RC, Rice RM, Tang D, Berman J, Ransom J, Magill AJ, Grogl M. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2013,368(6):524-532. doi: 10.1056/NEJMoa1202657.
10. Aguiar MG, Pereira AMM, Fernandes AP, Ferreira LAM. Reductions in skin and systemic parasite burdens as a combined effect of topical paromomycin and oral miltefosine treatment of mice experimentally infected with *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010,54(11):4699–704. doi:10.1128/AAC.00809-10.
11. Soto J, Soto P, Ajata A, Rivero D, Luque C, Tintaya C, Berman J. Miltefosine Combined with Intralesional Pentamidine for *Leishmania braziliensis* Cutaneous Leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2018,99(5):1153-1155. doi: 10.4269/ajtmh.18-0183.
12. 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(12):521 – 524. PMID: 23457863.
13. Ponte-Sucre A, Gamarro F, Dujardin JC, Barrett MP, López-Vélez R, García-Hernández R, Pountain AW, Mwenechanya R, Papadopoulos B. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017,11(12):e0006052. doi: 10.1371/journal.pntd.0006052.
14. 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(6):788-93. doi: 10.1086/511643.
15. Wylie 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(38):39925 – 39932. doi: 10.1074/jbc.M405635200.
16. Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* 2012,67(11): 2576–2597. doi: 10.1093/jac/dks275.