

Tratamiento de leishmaniasis cutánea andina con ketoconazol en dos zonas de alta incidencia del Departamento de Amazonas: Reporte de Casos.

CABREJOS PITA Jose Gabriel*, LISIGURSKI TEITELMAN Miriam, BRIONES GALLARDO, Jose*, CASTAÑEDA OCAMPO Williams*, PAIMA MESTANZA, Kety Marilú***, QUEZADA TIRADO Eduardo****

SUMMARY

To report the use of Ketoconazole as alternative treatment for Andean Cutaneous Leishmaniasis (ACL) in two high incidence zones in Amazonas Department. **Methods:** It was considered patients with confirmed diagnosis of ACL whom there were difficulties for the administration of Pentavalent Antimonials. It was not considered patients below 2 years old, pregnant or nursing woman and patients with wounds bigger than 5 cm. diameter. Patients above 12 years old received Ketoconazole 600 mg. daily for 28 days; patients below 12 years old received only 200 mg. It was made clinical follow-up weekly during the treatment. There were treated 2 patients above and 2 patients below 12 years old. The two younger and one of the older had not been received any previous medical treatment, the other one had been received two previous courses of Glucantime®. The treatment was successful in the 4 cases. It was made clinical follow-up for 3 months in the younger patients and it was observed complete healing and absence of new lesions.

Ketoconazole, 600 mg. daily for 28 days for below 12 years old patients and 200 mg. daily for above 12 years old patients could be considered an alternative treatment for ACL in Inguilpata and Yerbabuena Districts; in patients with or without previous Pentavalent Antimonials Treatments. (Rev Med Hered 2002; 13: 144-147)

KEY WORDS: Leishmaniasis, Ketoconazole, treatment
INTRODUCCIÓN

Las Leishmaniasis son un conjunto de enfermedades producidas por 21 especies de un Protozoario del Género *Leishmania*. La infección corresponde a una antrozoosis que llega al hombre por la picadura de insectos infectados, dando lugar a una enfermedad generalmente crónica. Los vectores principales

pertenecen a los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. La enfermedad se agrupa según su presentación en cutánea, muco cutánea y viseral, dependiendo de la especie causante de la infección (1). Las Leishmaniasis constituyen un enorme problema de Salud Pública por su impacto epidemiológico. En el Mundo se estima la ocurrencia de 1.5 a 2 millones de casos nuevos al año y casos de las formas cutánea y mucocutánea afectan a 24 países e América. Por estos aspectos la OMS la

* Médico-Cirujano DISA Amazonas.

** Obstetrix DISA Amazonas.

*** Medico Epidemiólogo. Oficina de Epidemiología DISA Amazonas.

considera una de las enfermedades tropicales de mayor importancia en términos de investigación para nuevos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento (2,3,4).

Infortunadamente no existe un tratamiento ideal para la Leishmaniasis Cutánea. El uso de Antimoniales Pentavalentes EV ó IM es probablemente, aún desde los 1940s, la mejor opción si la efectividad es importante. El uso de otros regímenes y/o agentes merece varias consideraciones. Las investigaciones más numerosas han sido desarrolladas en Colombia, predominantemente en el subgénero *Viannia*, contra el que se han obtenido tasas de curación del 90 al 95% con otros dos regímenes terapéuticos: Un curso corto de Pentamidina (intramuscular) y la combinación de Paromomicina-MBCI (uso tópico por 10 días) más Antimoniales (vía parenteral por 7 días). Estos dos regímenes además del uso de Antimoniales Pentavalentes (20 mg/Kg./día parenteral x 20 días) son considerados (en Colombia y para el subgénero *Viannia*) como tratamientos de primera línea. Sin embargo, dentro del subgénero *Viannia*, la infección causada por *L. (V) panamensis* es menos virulenta y puede responder mejor a agentes de segunda línea que *L. (V) braziliensis*.

El uso de otros regímenes y/o de agentes de segunda línea puede ser considerado en el tratamiento de lesiones relativamente benignas y cosméticamente poco importantes (si son causadas particularmente por *L. mexicana*). El tratamiento con Ketoconazol es controversial; no obstante, ha demostrado efectividad contra *L. mexicana* y *L. panamensis* (5-9) y el hecho de administrarse por vía oral a diferencia de los Antimoniales Pentavalentes mejora la adición al tratamiento.

En conclusión es importante resaltar que las diferencias existentes a nivel de la etiopatogenia de la Leishmaniasis enfatizan la necesidad de la especificación etiológica para elegir el mejor tratamiento para esta enfermedad (4-11).

En el Perú, la Leishmaniasis constituye la segunda epidemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmisibles. Durante el año 1999 la Oficina General de Epidemiología (OGE) reportó una incidencia acumulada para el país de 17.22 x 100,000 habitantes para la forma cutánea (12). Respecto a la especificación del agente etiológico en el Perú, Llanos-Cuentas (1992) describe 4 especies de *Leishmania*: *L. braziliensis*, *L. peruviana*, *L. guyanensis* y *L. mexicana*; reporta también que *L. peruviana* sería causante aproximadamente del 30% de casos en el país (13). A nivel del Departamento de Amazonas, Lucas (1998)

refiere la presencia de *L. amazonensis* en el norte, mientras que en el sur la *L. guyanensis* y *L. braziliensis* cobran importancia (14). Sin embargo, en este Departamento no existe una diferenciación clara de la especies por cada zonas y por tanto, no hay evidencia de la respuesta de dichos patógenos a fármacos de segunda línea. Dos distritos de alta incidencia de Leishmaniasis dentro del Departamento de Amazonas son Inguilpata y Hierbabuena, donde se han presentado incidencias de 1003 y 4720 casos x 100,000 habitantes hasta Octubre del 2001, respectivamente; haciéndose en ellos necesaria la individualización de los pacientes para su tratamiento, así como mayores investigaciones en cuanto a la prevención, diagnóstico y tratamiento (12,13,14).

El objetivo de la presente comunicación fue describir el uso de Ketoconazol como tratamiento alternativo en pacientes con Leishmaniasis Cutánea Andina (LCA), en los Distritos de Inguilpata y Yerbabuena, dos zonas de Alta incidencia del Departamento de Amazonas.

Caso N°1

Varón de 9 años y 11 meses de edad; residente del Distrito de Inguilpata, 19 Kg. de peso, con diagnóstico de paraparesia espástica de etiología no determinada, hiperactividad bronquial y desnutrición crónica, con lesiones ulcerativo-costrosas de dos años de evolución distribuidas en: una lesión en el ala de la nariz, de aproximadamente 1 cm de diámetro; 2 lesiones en el borde externo de la articulación de la muñeca derecha, de 2 cm de diámetro cada una; 2 lesiones en el tercio inferior de la cara interna del antebrazo derecho, de 2 cm de diámetro cada una y 3 lesiones en el tercio inferior de la cara posterior del brazo izquierdo, de 1 cm de diámetro cada una aproximadamente. Fue tratado previamente con infusiones de diferentes hierbas según costumbres de la zona y con el contenido ácido de la batería de un automóvil. Su madre se negó al tratamiento con antimoniales pentavalentes debido a la vía de administración parenteral del fármaco y la dificultad de trasladar diariamente hasta el Puesto de Salud (pobladores de un anexo a 1.5 horas). En vista de ello, se le administró ketoconazol, 200 mg/día durante 28 días.

Caso N°2

Niño 4 años y 5 meses de edad; residente del Distrito de Inguilpata, 15.8 Kg de peso, desnutrido crónico, con lesiones ulcerativo costrosas de dos años de evolución, distribuidas en: una lesión en el pabellón auricular izquierdo (hélix), de 2 cm. de diámetro aproximadamente y 1 lesión en el pabellón auricular

izquierdo (concha) de 1 cm. de diámetro aprox. sobre una lesión violácea en placa, fue tratado previamente con infusiones de diferentes hierbas según costumbres de la zona y con el contenido ácido de la batería de un automóvil. Su madre se negó al tratamiento con antimoniales pentavalentes debido a la vía de administración parenteral del fármaco. Se le administró Ketoconazol, 200 mg/día durante 28 días.

Caso N°3

Varón de 18 años de edad; residente del Distrito de Inguilpata, 60 Kg. de peso, sin otras condiciones médicas de importancia, con lesiones ulcerativo-costrosas de 10 meses de evolución, distribuidas en: una lesión en región malar izquierda, de 2 cm de diámetro aprox., 1 lesión en pabellón auricular izquierdo (concha) de 1 cm de diámetro aproximadamente y 1 lesión en el tercio inferior de la cara anterior de la pierna izquierda, de 3 cm de diámetro aproximadamente, fue tratado 7 meses antes del uso de ketoconazol, por la presencia de una lesión en la región malar con Glucantime® 15 cc IM diariamente por 10 días, después de los cual se evidenció persistencia de la lesión y positividad en el frotis, por lo que fue tratado 5 meses antes del uso de Ketoconazol con Glucantime®, 15 cc IM diariamente por 20 días, con persistencia de la lesión al final de dichos tratamientos y agregándose las otras dos lesiones frotis positivas, por lo que se cuestionó la administración de un nuevo ciclo de antimoniales. Se le administró Ketoconazol, 600 mg/día durante 28 días.

Caso N°4

Paciente de sexo femenino de 14 años de edad; residente del Distrito de Yerbabuena, 51 Kg de peso, sin otras condiciones médicas de importancia, con lesiones ulcerativo-costrosas de 4 meses de evolución, distribuidas como se detalla a continuación: dos lesiones en el tercio superior de la cara posterior del antebrazo derecho, de 0.5 cm de diámetro y 1 lesión en el tercio superior de la cara anterior del brazo derecho, de 2 cm de diámetro aproximadamente. No había recibido ningún tipo de tratamiento previamente y se negó a recibir tratamiento parenteral. Se le administró Ketoconazol, 600 mg/día durante 28 días.

Se completó el tratamiento de 4 pacientes, según las indicaciones previamente referidas, para cada uno de los casos. Se realizó un control clínico semanal durante el tratamiento. En todos los casos el tratamiento fue exitoso; las lesiones iniciaron su re-epitelización parcial, aplanamiento de las úlceras y disminución de los signos inflamatorios después de dos semanas de

tratamiento y evolucionaron favorablemente hasta el final del mismo. Al final de los 28 días del tratamiento la cicatrización fue parcial en los cuatro casos. Después del final de tratamiento se realizó el seguimiento clínico mensualmente por un periodo de 3 meses, después del cual se evidenció cicatrización completa y ausencia de nuevas lesiones.

Los pacientes no presentaron efectos adversos al medicamento excepto en el caso N°3, donde el paciente presentó malestar general, náuseas, hiporexia, mareos y somnolencia. Las molestias fueron de intensidad leve y remitieron de manera espontánea después de la segunda semana de tratamiento.

DISCUSIÓN

El Programa de Control de Enfermedades Transmisibles – Control de la Malaria y OEM (PCMOEM) en el Perú, norma la administración gratuita de antimoniales pentavalentes (20 mg/Kg./día parenteralmente durante 10 días o tópicamente de acuerdo a Protocolo) a los pacientes con diagnóstico confirmado de LCA; sin embargo el empleo de dicho fármaco tiene varias desventajas como su costo elevado, la vía de administración y los considerables efectos adversos, particularmente en las dos últimas semanas de tratamiento, donde se torna intolerable, especialmente para niños y ancianos.

En otros países de América y Asia se promueve el uso de otros regímenes y fármacos, sin embargo la desventaja de la mayor parte de ellos es que su uso aún no ha sido bien establecido. Existen varios estudios, desde los 1980s, del uso de Ketoconazol para Leishmaniasis Cutánea. Weinrauch (1983) describió una “mejora excelente tanto clínica como protozoológicamente” en un paciente de 17 años de edad con lesión de 8 meses de evolución en el pabellón auricular tratado con ketoconazol por 4 semanas (5); Viallet (1986) describió también una respuesta excelente en dos pacientes con enfermedades de 12 y 27 meses de evolución adquiridas en Arabia Saudita y Etiopía, tratados con 8 y 4 semanas de ketoconazol, respectivamente (6). Alsaleh (1995) en un estudio que incluyó a 33 pacientes del Hospital Al-Sabah de Kuwait, dividió en dos grupos a los que administró 600 y 800 mg de Ketoconazol, respectivamente por 6 semanas (o hasta que los pacientes fueran curados), obteniendo respuesta en el 80% del primer grupo y en el 82% del segundo; concluyendo que la terapia no solo debe ser efectiva, sino también conveniente, segura y con los menores efectos adversos posibles; y que el uso de ketoconazol a dosis de 600 mg por día por 4 a 6 semanas es un

tratamiento óptimo, altamente efectivo y seguro (7).

En el presente trabajo encontramos una respuesta favorable y evidenciable desde la segunda semana de tratamiento con Ketoconazol en los cuatro pacientes en los que existieron dificultades para la administración de antimoniales pentavalentes; sin embargo, no se halló en la revisión bibliográfica estudios en el Perú, que cuenten con un diseño adecuado y en los que se establezca definitivamente el uso de ketoconazol.

La especificación del agente etiológico tiene un énfasis importante en el tratamiento de LCA. Navin (1992) encontró que 30% de los pacientes infectados con *L. braziliensis* y el 89% de los pacientes infectados con *L. mexicana* que fueron tratados con ketoconazol (600 mg diariamente por 28 días) respondieron adecuadamente (8). Saenz (1990) comparó el uso de antimoniales (Pentostam®) y ketoconazol en el tratamiento de leishmaniasis cutánea producida por *L. braziliensis panamensis*, obteniendo tasas de curación del 68% y 76% respectivamente (9). Si bien puede asumirse que al sur del Departamento de Amazonas las especies de *Leishmania* pertenecen al subgénero *Viannia* (*L. peruviana*, *L. guyanensis* y menos probablemente *L. braziliensis*) y que ellas pueden responder adecuadamente al tratamiento con ketoconazol (14), tampoco se ha encontrado en la revisión bibliográfica estudios definitivos realizados en nuestro medio. De otro lado, aunque puede esperarse una remisión espontánea de la enfermedad; en el presente estudio como en los previamente citados, se describen tratamientos en pacientes con varios meses de enfermedad y que no habían presentado mejoría sin una terapia (2,8,9,13).

Finalmente, el PCMOEM clasifica al paciente al final del tratamiento y del seguimiento clínico correspondiente (3 meses) como FRACASO si luego de este periodo se evidencia la persistencia o reaparición de las lesiones y el abordaje terapéutico sólo contempla el uso de una nueva serie de antimoniales (12). El Programa no contempla para LCA la posibilidad de fármaco resistencia, de recidiva o recurrencia de la enfermedad o el uso de agentes de segunda línea en estos casos. Momeni (1995) concluye en un estudio con 25 pacientes con leishmaniasis cutánea recurrente, que el uso de allopurinol a dosis de 20 mg/Kg/día por 30 días más antimonio a 70 mg/Kg/día por 15 días, es un método efectivo en el tratamiento de leishmaniasis resistente a tratamientos usuales (15). En el presente trabajo, uno de los casos era un paciente con LCA con 10 meses de enfermedad, tratado con dos ciclos de Glucantime® IM, sin respuesta terapéutica, que respondió exitosamente al tratamiento con ketoconazol; sin embargo, tampoco

se halló referencias bibliográficas concluyentes al respecto, por lo que se hacen necesarias mayores investigaciones en nuestro medio.

Correspondencia:

Miriam Lisigurski Teitelman
Los Alamos 255 Dpto 201
San Isidro. Lima, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Botero D; Restrepo M. Parasitosis Humana. 2da edición. CIB. Colombia. 1992.
2. Leishmaniasis. Módulos Técnicos. Serie de Documentos Monográficos. Ministerio de Salud del Perú – OGE – INS. Perú, 2000.
3. Current Medical Diagnosis and Treatment 2001. Lange. USA, 2001.
4. Herwaldt B. Leishmaniasis. The Lancet 1999; 354:1191-1199.
5. Weinrauch, L. Cutaneous Leishmaniasis: Treatment with ketoconazole. *Cutis* 1983; 32(3):288-9.
6. Viallet, J. Response to ketoconazole in two cases of longstanding cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35(3): 491-5.
7. Alsaleh, Q. Ketoconazole in the treatment of cutaneous Leishmaniasis in Kuwait. *Int J Dermatol* 1995; 34(7): 495-7.
8. Navin, T. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus Ketoconazole for treating cutaneous Leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992; 165(3): 528-34.
9. Saenz, R. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous Leishmaniasis. *Am J Med* 1990; 89(2):147-55.
10. Harrison's Principles of Internal Medicine. 10ma Ed. McGraw-Hill. USA, 2000.
11. Berman, J. Treatment of New World cutaneous and mucosal Leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996; 14(5): 519-22.
12. Doctrina, Normas y Procedimientos para el control de la Leishmaniasis en el Perú. MINSAs – Dirección General de Salud de las Personas – Dirección del Programa de Control de Enfermedades Transmisibles – Control de Malaria y OEM. Perú 1995.
13. Llanos-Cuentas A. Epidemiological studies on andean cutaneous Leishmaniasis and their significance for designing a control strategy. En: Wijeyaratne, P. *Leishmaniasis Control Strategies: A Critical Evaluation of IDRC-supported research*. Ottawa. 1992. p. 286-303.
14. Situación de la Leishmaniasis en la DRS Amazonas. Oficina de Epidemiología – DRS Amazonas. Perú, 2001.
15. Momeni A. Treatment of recurrent cutaneous Leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1995; 34(2):129-33.