

**UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS
EMPRESARIALES**



DIRIGIDA I

LEISHMANIASIS

ELABORADO POR: JOSELIN VILCHEZ QUEZADA

XOCHILT MAIRENA ZELEDON

PROF: Dr. ALVARO BACHS

MANAGUA, FEBRERO, 2011

No. Reg. 6058/11
Fecha de ingreso
17/Mar/2011

DEDICATORIA

Este trabajo es parte de mi vida y comienzo de otra etapa, por esto y mas lo dedico primeramente a Dios todo poderoso fuente de inspiración en mis momentos de angustias, esmero, dedicación aciertos, reveses, alegrías y tristezas que caracteriza el transitar por este camino que veo realizado; cuyo empuje no hubiese sido posible.

A mi mama (Blanca Zeledón), mis hermanos (Bertha, Ricardo, Thelma y Kenneth) mis tías (Audely Bravo, Zoila Marengo) y mi prima Ericka Castrillo, personas cuyas presencias en mi existencia; ratifican la dicha que he tenido de pertenecerles. Gracias por su perseverancia y confianza.

A mis hermanos, quiero que siempre tengan en cuenta que todo lo que nos proponamos en la vida podemos lograrlo si trabajamos continuamente con dedicación y esmero. Sigán adelante para que mis éxitos de hoy sean los suyos mañana. Gracias por ser mis hermanos.

A mis compañeros de clase, en especial a mi grupo personal de estudio Anielka Obando, Emmanuel Núñez, Josseling Vílchez, Mayela Cruz, Meyling Busto, gracias por ofrecerme siempre esa mano amiga en los momentos más difíciles de nuestra carrera, a pesar de nuestras diferencias, espero que siempre sean mis amigos. Los extrañare mucho, les deseo éxito en la vida y que Dios los cuide.

Definitivamente a UCEM (Universidad Centroamericana de Ciencias Empresariales), por ser mi máxima casa de estudios y ofrecerme la oportunidad de prepararme como toda una profesional, ser apto para enfrentar la vida de una manera moral, digna y sobre todo aplicando los conocimientos adquiridos en este templo de gran sabiduría. Gracias por todo y que Diosito santo todo omnipotente, me los proteja y derrame bendición.

AGRADECIMIENTO

Doy gracias a Dios, que me ha conservado con vida, salud, inteligencia y me ha guiado cuidadosamente hasta el día de hoy; llenando mi vida de dicha y bendiciones gracias a las personas que puso en mi camino. A mi familia le agradezco su confianza, apoyo a mis años de estudio, en especial a mis tías Audely Bravo, Zoila Marengo, Ninoska Zeledón y mi prima Ericka Castrillo.

A los maestros les doy mi gratitud, en especial ala Lic. Renata Castaña porque cual velita encendía; consumiendo así mismo, para darnos la luz de su conocimiento. Gracias por vuestra paciencia, simpatía, comprensión; recordándoles que lo que ustedes han sembrado durante estos años pasados, pronto darán sus mas exquisitos frutos.

A mis compañeros de clase, gracias a cada uno de ellos por vuestra simpatía y amistad, por sus bromas que cada día le daban un matiz cálido a nuestra vida estudiantil en especial a Josseling Vílchez, que fue mi compañera en la materia de Dirigida 1. Gracias UCEM (Universidad Centroamericana de Ciencias Empresariales) por acogernos bajo sus brazos como niños que necesitaban ser arrullados.

A mis jefes Wendy Palma y Jorge Caldera, porque continuamente me ofrecieron apoyo y orientación. Los aprecio mucho, gracias por todo.

Gracias a todos, por cuanto hicieron por mí.

Que Dios los Bendiga y los guarde en su corazón.

DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico a mi familia, ya que ellos han sido el pilar y motor de que haya iniciado y concluido mi carrera, y de manera especial a mis padres quienes son los principales promotores de que este sueño sea realidad.

JOSELIN VILCHEZ QUEZADA

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, mis padres, mi hermana y a todas las personas que de una u otra manera me apoyaron para que lograra una carrera y poder desarrollarme como una profesional.

JOSELIN VILCHEZ QUEZADA

INDICE

CONTENIDO

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

- A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- B. JUSTIFICACION
- C. OBJETIVOS
 - C.1. GENERAL
 - C.2. ESPECIFICOS

CAPITULO II

MARCO TEORICO

- A. GENERALIDADES SOBRE LAS LEISHMANIASIS
 - A.1. ANTECEDENTES HISTORICOS DE LAS LEISHMANIASIS
 - A.2. HISTORIA

B. INFORMACION GENERAL

B.1. AGENTE ETIOLÓGICO

- B.1.1. biológicas
- B.1.2. bioquímicas
- B.1.3. inmunológicas

B.2. IDENTIFICACIÓN DE DIFERENTES ESPECIES

- B.2.1. Leishmania (V) brasiliensis;
- B.2.2. Leishmania (V) guyanensis;
- B.2.3. Leishmania (V) peruviana;
- B.2.4. Leishmania (V) lainsoni;
- B.2.5. Leishmania (L) amazonensis.

B.3. SUBGÉNERO LEISHMANIA

B.3.1. Leishmania (Leishmania) chagasi

B.3.2. Subgénero Viannia

B.3.2.1. Leishmania (Viannia) brasiliensis

B.4. CICLO BIOLÓGICO DE LA LEISHMANIA

B.4.1. EL VECTOR

B.4.2. RESERVORIO

B.4.3. TRANSMISIÓN

B.4.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

B.4.5. INCIDENCIA

B.4.6. FISIOPATOLOGÍA

B.4.6.1. Inmunología

B.4.6.2. Histopatología

C. INFORMACION SUSTANTIVA

C. 1. TIPOS DE LEISHMANIASIS MÁS FRECUENTES

C.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

C.2. LEISHMANIASIS CUTÁNEA

C.3. LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA

C.4. LEISHMANIASIS CUTÁNEA DIFUSA

C.5. LEISHMANIASIS VISCERAL

C.6. DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS

C.6.1. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

C.6.2. CUADRO CLÍNICO

C.6.3. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

C.6.4. MÉTODOS DIRECTOS O PARASITOLÓGICOS

C.6.5. INVESTIGACIÓN DE AMASTIGOTES

C.6.6. EN LAS LESIONES MUCOSAS

C.6.7. INVESTIGACIÓN DE PROMASTIGOTES

C.6.8. MÉTODOS DE CULTIVO

C.6.8.1. AISLAMIENTO PRIMARIO DE LAS LESIONES CUTÁNEAS

C.6.8.2. AISLAMIENTO PRIMARIO DE LAS LESIONES MUCOSAS.

C.6.9. MÉTODOS INMUNOLÓGICOS

C.6.9.1. INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA (IFI) Y PRUEBAS ENZIMÁTICAS ELISA

C.6.9.2. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

C.6.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

D. MANEJO TERAPEUTICO DE LA LEISHMANIASIS

D.1. LEISHMANIASIS CUTÁNEA ANDINA O UTA

D.1.1.DROGA DE ELECCIÓN

D.1.2. DROGAS ALTERNATIVAS

D.1.3. DAPSONA

D.2. LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA O ESPUNDIA

D.2.1. DROGA DE ELECCIÓN

D.2.2.DROGA ALTERNATIVA

D.3. LEISHMANIASIS VISCERAL

D.3.1. ANTIMONIALES

D.3.2. AMINOSIDINA

D.3.3. MILTEFOCINA

D.3.4. TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIOSIS VISCERAL

D.3.5. INTERFERÓN GAMA

D.4. TRATAMIENTO DE ORIGEN NATURAL

E. MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EVITAR COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

CAPITULO III

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

CAPITULO I INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis, es una enfermedad parasitaria producida por un protozoo llamado *Leishmania infantum*, también por *L. tropica*, *L. aetiopica*, *L. mayor* y *L. donovani*.

Afecta a varias especies animales como perros, ratas, zorros, lobos y en ocasiones al hombre.

Se contagia mediante la picadura de un mosquito del género *Phlebotomus* (vulgarmente llamados beatillas), que una vez que ha picado a un animal enfermo transporta en su interior las leishmanias y la transmite a otro animal sano cuando le pica. No se transmite por contacto directo, secreciones (saliva, etc), heridas, orina ni heces.

Los afectados pueden presentar algunos de los siguientes síntomas:

- Adelgazamiento progresivo
- Apatía, debilidad
- Atrofia muscular progresiva
- Lesiones cutáneas como úlceras, heridas que no cicatrizan, piel seca, caspa, pérdida de pelo, depilaciones alrededor de los ojos.
- Hemorragias nasales
- Inflamación de ganglios linfáticos, hígado y bazo.
- Cojeras
- Lesiones oculares etc.

Algunos pueden ser asintomáticos durante periodos de tiempo variable. Los síntomas pueden tardar en aparecer desde varias semanas a varios meses, dependiendo del sistema inmunitario.

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

El diagnóstico se realiza mediante un análisis de sangre, biopsia de piel o citología de la médula ósea, tratamiento o eutanasia. Esta enfermedad tiene tratamiento y este es más eficaz cuanto más precozmente se instaure.

Por el momento la única prevención consiste en desparasitar al paciente externamente con frecuencia y no mantenerle a la intemperie desde el atardecer hasta el amanecer, horas a las que vuelan los vectores.

En el hombre, mas específicamente, el contagio puede ocasionar leishmaniasis visceral, cutánea y mucosa por infección de los macrófagos del sistema mononuclear-fagocítico de la piel y de la mucosa nasofaríngea. Las leishmanias se transmiten cuando un mosquito hembra (género *Phlebotomus*) portador pica una persona. Los protozoos en estado de promastigote penetran en la piel del huésped y se fijan a receptores de macrófagos siendo fagocitados y transformados en los lisosomas de los macrófagos en la forma de amastigote, no flagelado. Después de la ruptura de los macrófagos infectados, los amastigotes son fagocitados por otros macrófagos. Si son ingeridos por un mosquito hembra, los amastigotes recuperan la forma de promastigote en un plazo de 7 días, siendo esta la forma infectiva. El presente estudio aborda el manejo terapéutico de la leishmaniasis tomando en cuenta algunas medidas de prevención de complicaciones o bien de enfermedades asociadas a este problema de salud.

A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leishmania es una enfermedad parasitaria con un amplio rango de sintomatología clínica, pudiendo aparecer como enfermedad cutánea, cutáneo-mucosa, cutáneo-difusa y visceral.

Siendo esta un grupo de enfermedades de distribución mundial causada por especies de parásitos protozoos diminutos del género *Leishmania*, cuyo ciclo de vida parasitaria incluye al jején o flebótomo y a un huésped apropiado como el hombre, entre otros. Esta enfermedad conocida comúnmente como «úlcera del chiclero» o «picadura de la mala mosca» es causada por un protozoario de la familia *Trypanosomatidae* (género *Leishmania*) que afecta, en el medio, principalmente al perro y al hombre; y se transmite por la picadura de hembras de mosquitos chupadoras de sangre pertenecientes a la familia *Psychodidae*. Tomando en cuenta lo antes planteado es necesario que se dé respuesta a las interrogantes siguientes: **¿Cuáles son los tipos de leishmaniasis más frecuentes? Partiendo de la descripción antes mencionada ¿cuál es el tratamiento aplicado en cada uno de los tipos de leishmaniasis? ¿Qué medidas de prevención se pueden tomar para evitar mayores complicaciones y problemas asociados?**

B. JUSTIFICACION

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria que puede presentarse en dos formas cutánea o visceral. La cutánea afecta la piel y algunas mucosas. Genera úlceras que pueden ser abiertas o cerradas.

En tanto que la visceral (su forma más grave) afecta el hígado, el bazo, los ganglios y otros órganos. Los signos clínicos son fiebre de larga duración, anemia, pérdida de peso y debilidad progresiva.

Aun cuando este problema de salud pública sea ya de vieja data el diagnóstico temprano y el manejo terapéutico oportuno son los pilares fundamentales para la realización de este pequeño estudio, tomando en cuenta que es necesario que el promotor de salud tenga conocimiento sobre cada una de las medidas que deben de tomarse en cuenta en este problema.

En lo particular este trabajo servirá como una fuente de información para abordar adecuadamente el problema de la leishmaniasis, no solo para dar un tratamiento farmacológico, tomando en cuenta desde la farmacocinética y farmacodinamia e interacción de este, y de igual manera la forma más adecuada de evitar complicaciones y por último y no menos importante; la manera de cómo evitar la propagación.

C. OBJETIVOS

C.1. GENERAL

Describir el manejo terapéutico de leishmaniasis tomando en cuenta los diferentes tipos, las más frecuentes y algunas medidas de prevención.

C.2. ESPECIFICOS

- Establecer los diferentes tipos de leishmaniasis mas frecuentes en Nicaragua
- Describir el tratamiento administrado en cada uno de los tipos de leishmaniasis tratados con mayor frecuencia.
- Determinar medidas para evitar complicaciones y enfermedades asociadas.

CAPITULO II
MARCO TEORICO

A. GENERALIDADES SOBRE LAS LEISHMANIASIS

A.1. ANTECEDENTES HISTORICOS DE LAS LEISHMANIASIS

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoflagelados del género *Leishmania*. La enfermedad es transmitida por insectos dípteros hematófagos, que corresponden a diferentes especies de flebótomos o lutzomyias, y el reservorio son animales vertebrados. Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la piel, mucosas y vísceras, según la especie de leishmania y la respuesta inmune del huésped. Son enfermedades crónicas de patogenicidad baja y morbilidad relativa.

La leishmaniasis es una enfermedad de prevalencia alta en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo, tales como el este y sureste de Asia, Oriente Medio, norte y este de África, el sur de Europa (cuenca del Mediterráneo) y América Central y Sudamérica¹. Es endémica en 88 países en áreas tropicales, 72 de los cuales están en vías de desarrollo. Descrita en 24 países de América, extendiéndose desde el sur de Estados Unidos (Texas) hasta el norte de Argentina. Se estima que la leishmaniasis afecta a 12 millones de personas en el mundo, con 1,5 a 2 millones de nuevos casos cada año². Existen 350 millones de personas expuestas al riesgo de infección. La distribución geográfica de la leishmaniasis está limitada por la distribución del vector. El número de casos de leishmaniasis está aumentando debido principalmente a los cambios del medio ambiente generados por el hombre, lo que aumenta la exposición humana al vector³.

¹ Vidyashankar C, Noel GJ. Leishmaniasis. *eMedicine Journal* 2002; 3:1-19

² Neyra D. Las leishmaniasis en Nicaragua. *Folia Dermatologica* 1997; 8:51-5

³ Vidyashankar C, Noel GJ. Leishmaniasis. *eMedicine Journal* 2002; 3:1-19

Las primeras descripciones de la presencia de la leishmaniasis en el continente americano se hacen en 1586, cuando Fray Rodrigo de Loayza hace mención de la existencia de una enfermedad que afectaba la mucosa nasal de los pobladores de las regiones rurales y de los españoles de las regiones de los Andes, y hace referencia que la ocupación, el medio geográfico e, inclusive, la inmunidad racial podrían estar asociados con la enfermedad. Diego de Morales (1602), Reginaldo Lizárraga (1605), Bartolomé de la Vega y el médico cronista Cosme Bueno hablan de la existencia de esta enfermedad apareció en el Antiguo Perú⁵. Cosme Bueno, en 1764, e Hipólito Ruiz, en 1777, identifican el rol que tienen los flebótomos en la transmisión de la enfermedad. Cosme Bueno, habla de una llaga corrosiva, que se llama UTA, localizada especialmente en la cara, de difícil curación originada por un insecto. Estas descripciones las realizó en las zonas de Canta (Lima) y en otras provincias frías. El médico José Julián Bravo (1852) asemeja la UTA al botón de Aleppo; le sigue la tesis (1886) de Minaya, Ugaz, Matto, las observaciones de Villar (1892), Barrós (1895) y Leonidas (1901)⁶.

A finales del siglo XIX se identifica la leishmaniasis americana en el botón de Oriente (Bravo, en 1852, y Cerqueira, en 1885). Cunningham (1885), en la India, fue el primero en observar el microorganismo en los mononucleares de los casos de kala-azar. Firth, en 1891, confirmó este descubrimiento. Tamayo (1908) parece haber sido el primero en identificar lesiones características de UTA, denominación de la leishmaniasis cutánea andina en las cerámicas de culturas centroamericanas preinca. En 1900 y 1903, Leishman y Donovan descubren, con coloración de Giemsa, un parásito ovalado en macrófagos de pacientes con leishmaniasis visceral. Wright (1903) describe el primer caso de infección por *Leishmania trópica*; Roger (1904) cultiva por primera vez una leishmania a partir del bazo de un paciente con leishmaniasis visceral; Presat (1905), por primera vez, sugiere que los flebótomos serían los transmisores del botón de Oriente; Nicolle (1908)

⁵ Sánchez L, Sáenz E, Chávez M. Leishmaniasis en el Perú. En: Sociedad panamericana de Dermatología: Infectología y Piel.: Mad Corp Editores e Impresores, 2000:201-7.

⁶ Pesce H. Tropicales: Leishmaniasis tegumentaria. Separatas. 1995. 1-13.

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

cultivó *L. infantum* y *L. trópica* en el medio NNN (Nicolle Novy MacNeal) y, posteriormente, en el medio semisólido para leptospiros de Noguchi. Nicolle y Moncuex (1909) inician inoculaciones experimentales en monos, perros, ratas, pericotes y zorros, Lindenberg (1909) encontró leishmanias en úlceras de pacientes en Sao Paulo (Brasil). Nicolle y Sergent sugieren que el perro sería el reservorio.

Gaspar Vianna (1910) sugiere que la terapia con antimoniales es efectiva para el tratamiento de la leishmaniasis en el Brasil. Splendore (1911) diagnostica la forma mucosa de la enfermedad y obtiene cultivos positivos a partir de lesiones mucosas. Vianna (1911) propone el nombre de *Leishmania brasiliensis* para denominar al agente que produce la leishmaniasis tegumentaria americana, así la diferencia de la *L. trópica*. Pedroso, en Brasil (1913), reporta por primera vez un perro infectado por leishmania. Montenegro, en 1924, demuestra la hipersensibilidad a la inyección intradérmica de una suspensión de leishmanias.

En Centroamérica, Escobel, en 1911, fue el primero que halló leishmanias en un caso de espundia y, en 1913, la Comisión de la Universidad de Harvard concluye que la UTA es una leishmaniasis de variedad cutánea y la espundia, una de tipo mucocutáneo. Herrer y Battistine producen la primera infección experimental en perros. En 1940, Geiman publica los hallazgos de *Leishmania brasiliensis* en pacientes peruanos que presentaban UTA y la inoculación en un perro reproduce la típica lesión. Walton y col., en 1977, caracterizan como *Leishmania brasiliensis* spp. a una cepa aislada de un paciente procedente de la región este del continente americano que presentaba espundia. Lumbreras y Guerra (1985) escriben que la *L. brasiliensis* y la *L. brasiliensis guyanensis* son los agentes que causan la espundia. Llanos Cuentas y col. (1986) reportan la identificación de *Leishmania brasiliensis brasiliensis* en pacientes con espundia. Lucas y col., en 1994, aíslan en el Perú la *Leishmania (viannia) lainsoni*. Otros investigadores peruanos que han contribuido en el estudio de la leishmaniasis han sido Palma,

Monge, Arce, Rebagliati, Escomel, Almenara, Pesce y Weiss. En la actualidad, diversos investigadores de América del Sur están caracterizando las áreas endémicas de leishmaniasis.

B. INFORMACION GENERAL

B.1. AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico de la leishmaniasis es un protozoo dimórfico del género *Leishmania*, que pertenece al reino Protista, subreino Protozoa, orden Kinetoplastida y a la familia Trypanosomatidae. En la actualidad, el género *Leishmania* se divide en dos subgéneros, según su desarrollo en el intestino de los flebótomos vectores: *Leishmania*, en el intestino medio o anterior, y *Viannia*, en el intestino posterior, medio y anterior de los flebótomos⁷. Morfológicamente las distintas especies de leishmania no se pueden identificar. Para llegar a la clasificación de las especies del género leishmania se debe considerar ciertas características:

B.1.1. biológicas: morfología, tipo de desarrollo en el flebótomo vector, crecimiento en los medios de cultivo, desarrollo en el hospedador vertebrado;

B.1.2. bioquímicas: electroforesis de isoenzimas, análisis del ADN del núcleo y del cinetoplasto;

B.1.3. inmunológicas: reactividad del parásito con anticuerpos monoclonales y serotipificación del factor de excreción y taxonomía numérica para definir mejor la evolución molecular y la relación filogenética de los parásitos del género leishmania.

Las leishmanias se presentan bajo dos formas diferentes. Una, promastigota, que es móvil y flagelada, comúnmente encontrada en el vector invertebrado, libre, alargada, de 10 a 14 por 1,5 a 3,5 μ m, se multiplica en el vector y migra a la parte anterior del mosquito y está allí hasta ser inoculada. Y la otra, amastigota, es

⁷ Bonfante R, Barruela S. Leishmanias y Leishmaniasis en América con especial referencia a Venezuela. Caracas: Tipografía y Litografía Horizonte C.A. 2002

inmóvil, intracelular, dentro de los macrófagos y otras células del sistema reticuloendotelial del huésped vertebrado, redondeada u ovoide, de 2,5 a 5,0 por 1,5 a 2,0 μm ⁸.

B.2. En el continente americano se han identificado cinco especies de leishmania:

- B.2.1.** Leishmania (V) brasiliensis;
- B.2.2.** Leishmania (V) guyanensis;
- B.2.3.** Leishmania (V) peruviana;
- B.2.4.** Leishmania (V) lainsoni;
- B.2.5.** Leishmania (L) amazonensis.

En la amazonía se reconocen tres especies como agentes causantes de leishmaniasis llamada también leishmaniasis selvática o espundia: L. (L) amazonensis, L. (V) guyanensis y L. (V) brasiliensis. Esta última es la de mayor importancia en esta región..

Entre los 600 y 2 000 msnm (Ayacucho, Pasco, San Martín, Huánuco) se ha reportado la presencia de L. (V) lainsoni⁹. La forma cutánea andina, llamada UTA, es causada por la L. (V), que se desarrolla entre los 600 y 3 000 msnm.

En América Latina, los subgéneros de Leishmania y Viannia contienen numerosas especies de las que sólo algunas infectan al hombre:

B.3. Subgénero Leishmania

B.3.1. Leishmania (Leishmania) chagasi *

L. (L) enrietti

L. (L) mexicana*

⁸ Hall BF, Gramiccia M, Gradoni L, et al. Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defenses. *Parasitol Today*. 1991;12: A22-A27.

⁹ Lucas CM, Franke ED, Cachay MI, et al. Leishmania (viannia) lainsoni: first isolation in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51:533-7.

- L. (L) pifanoi*
- L. (L) hertigi
- L. (L) amazonensis*
- L. (L) deanei
- L. (L) aristidesi
- L. (L) garhami*
- L. (L) venezuelensis*
- L. (L) forattinii

B.3.2. Subgénero Viannia

B.3.2.1. Leishmania (Viannia) brasiliensis*

- L. (V) peruviana*
- L. (V) guyanensis*
- L. (V) panamensis*
- L. (V) lainsoni*
- L. (V) shawi
- L. (V) naiffi*
- L. (V.) colombiensis
- L. (V.) equatorensis

* Especies que infectan al hombre¹⁰

B.4. CICLO BIOLÓGICO DE LA LEISHMANIA

Todas las leishmanias presentan un ciclo de vida similar y es importante conocer cada una de las etapas para poder entender y aplicar ciertas medidas de control. La leishmania es heterogénea y completa su ciclo biológico usando dos huéspedes. Se pueden producir diferentes ciclos: Uno, principalmente silvestre, en el que la leishmania circula entre los reservorios naturales, y mantiene el ciclo con la participación de los vectores propios de la zona endémica. En un segundo ciclo,

¹⁰ Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Perú. 2000:08-83.

los vectores infectados pueden atacar al hombre y a los animales domésticos o peridomésticos. Se puede producir un tercer ciclo, en el que el propio enfermo con leishmaniasis se constituye en reservorio.

El ciclo empieza cuando el vector toma sangre de un vertebrado infectado, para alimentarse, e ingiere macrófagos infectados con amastigotes presentes dentro de la piel. La transformación del amastigote a promastigote ocurre dentro de las siguientes 24 a 48 horas. Los promastigotes se multiplican activamente por división binaria longitudinal. Algunos quedan libres desde el inicio en el lumen intestinal; otros se adhieren a la pared por hemidesmosomas. La localización del parásito en el intestino varía de acuerdo a cada especie de vector y de leishmania. Después de la replicación en el intestino, los promastigotes migran al esófago y la faringe. En el tubo digestivo de la hembra del vector, los promastigotes son estructuras piriformes o fusiformes que presenta la extremidad posterior más delgada que la anterior, su cuerpo es flexible y se mueve por la acción de un flagelo libre situado en la parte posterior que es casi de igual tamaño que el cuerpo; el núcleo se localiza en el centro de la célula y el cinetoplasto entre el núcleo y la extremidad anterior somática; el rizonema parte del cinetoplasto y se continúa con el flagelo libre¹¹.

Cuando el vector infectado pica a un huésped le inocula entre 10 y 100 promastigotes presentes en la proboscis y que penetran en la dermis. La saliva del mosquito tiene un rol en el establecimiento de la infección, debido a que reduce la producción del óxido nítrico por los macrófagos activados. En los vectores excesivamente infectados, la proboscis está congestionada, lo que hace difícil alimentarse, por lo que el mosquito realiza múltiples picaduras e inoculaciones. Los promastigotes no migran activamente hacia los macrófagos, permanecen en el espacio intercelular y activan el complemento por una vía alternativa, que inicia la acumulación de neutrófilos y macrófagos. Aunque muchos promastigotes son

¹¹ De Gopugui MR, Ruiz R. Leishmaniasis: a re-emerging zoonosis. *Int J Dermatol* 2003; 37:801-14.

destruidos por los leucocitos polimorfonucleares, unos pocos se transforman en amastigotes en las células del sistema reticuloendotelial, en un periodo de 3 a 4 horas en promedio¹², permanecen en estadio estacionario por 36 horas aproximadamente y, luego, empiezan a reproducirse.

La adhesión entre el parásito y los macrófagos es una etapa fundamental para la invasión de las células del huésped. Sobre la superficie de la *Leishmania* han sido identificados numerosos receptores, entre los más importantes la glicoproteína 63 (gp63) y el lipofosfoglicano (LPG), que son usados por los parásitos para adherirse a los macrófagos. Las especies de *Leishmania* han desarrollado varios mecanismos para resistir la actividad digestiva y antimicrobiana de las células fagocíticas. Los amastigotes son más resistentes que los promastigotes a los mecanismos antimicrobianos inducidos por citoquinas dependientes del oxígeno, lo que refleja una adaptación al crecimiento intracelular.

El amastigote tiene forma ovalada o redondeada, carece de flagelos y de membrana ondulante y, por tanto, es inmóvil. En los preparados teñidos con Wright y Giemsa se observa una membrana citoplasmática, que le sirve de sostén y envoltura; un citoplasma azul claro y, ocasionalmente, un cariosoma central o excéntrico. En el citoplasma está incluido el núcleo de color rojo púrpura, de localización excéntrica, dirigido un poco hacia la extremidad posterior. El cinetoplasto, que se tiñe intensamente de rojo y que se ubica cerca y delante del núcleo, es una estructura mitocondrial especializada que contiene una cantidad sustancial del ADN extranuclear, contiene el corpúsculo parabasal y un blefaroplasto puntiforme. El axonema o rizonema es un filamento que parte del cinetoplasto y se dirige a la membrana celular.

¹² Hall LR, Titus RG. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophage functions that inhibit killing of *Leishmania* major and nitric oxide production. *J Immunol* 1995; 155:3501-6.

Los amastigotes se multiplican por fisión binaria dentro de vacuolas parasitóforas de los macrófagos. Primero, inician la división del cinetoplasto, uno de los fragmentos conserva el rizonema, mientras que el otro forma su propia estructura flagelar. Luego, sigue la división del núcleo por mitosis y concluye con la del citoplasma, en sentido anteroposterior. La cantidad de amastigotes puede llegar hasta 200, lo que ocasiona la distensión y ruptura del macrófago. Los amastigotes libres entran en nuevas células del sistema fagocitario mononuclear, donde se multiplican de nuevo. El ciclo se reanuda cuando el flebótomo pica a un huésped para alimentarse de sangre.

B.4.1. EL VECTOR

La leishmaniasis es transmitida por la picadura de flebótomos, pequeñas moscas que abundan todo el año en las zonas tropicales y en el verano, en las zonas templadas. Se reconocen cinco géneros de flebótomos principales: *Phlebotomus*, *Sergentomya*, *Lutzomyia*, *Warileya* y *Brumptomya*. Pero, se reconocen como vectores de la leishmania solo a dos: En Europa, Asia y África, el género *Phlebotomus*, y en América, el género *Lutzomyia*.

En diferentes países centro y sur americanos, a la *Lutzomyia* se la conoce con el nombre de 'manta blanca' o 'titira'. Puede habitar en áreas desérticas, en la floresta y en áreas peridomésticas. Sin embargo, prefiere los lugares húmedos oscuros, en los que existe abundante vegetación. Descansa de día en los rincones, anfractuosidades de las piedras, muros o troncos de los árboles, y vuela al atardecer. Las hembras son las únicas hematófagas y más activas a la caída del día. La *Lutzomyia* es un mosquito pequeño, de 1,5 a 3 mm de tamaño, su cuerpo está cubierto de pelos y tiene las alas erectas en forma de 'V'. Su forma de vuelo es muy particular, a manera de brincos o saltos y mantiene un vuelo bajo y silencioso. El área de su vuelo puede abarcar hasta 200 m de donde se cría; sin embargo, puede ser transportado por el viento a distancias mayores. Son, por lo

general, de aparición vespertina entre las 18 y 20 horas y desaparecen progresivamente hacia la noche.

En el continente americano se han descrito 131 especies de *Lutzomyia*, de las cuales cinco son vectores de la leishmaniasis tegumentaria. La especie que predomina es la *Lutzomyia peruensis*, que es vector de la leishmania en las provincias de Huarochirí, Otuzco y Bolognesi; *L. ayacuchensis*, en las provincias de Lucanas y Parinacochas; *L. verrucarum*, en las provincias de Bolognesi y Huarochirí, *L. tejadai*, en las provincias de Ambo y Huánuco; *L. pescei* se correlaciona geográficamente con algunas áreas de leishmaniasis¹³.

B.4.2. RESERVORIO

Existe una gran variedad de animales silvestres y domésticos que han sido implicados como reservorios de las especies de *Leishmania* en América. Es evidente la relación ecológica estrecha que existe entre los vectores de un parásito y su animal reservorio.

En las áreas rurales, se ha encontrado infectado naturalmente al perro doméstico (*Canis familiaris*), *Didelphys albiventis* y a una gran variedad de roedores, que incluye a la rata (*Rattus rattus*), entre otros. Se ha encontrado, en algunos estudios, que los parásitos aislados en el hombre y en la rata pertenecen a la misma especie. En las áreas boscosas, aún no se ha podido determinar los reservorios.

En Brasil se ha encontrado como reservorios de la *L. (L) amazonensis* a los marsupiales y principalmente a los roedores *Proechymis* y al *Oryzomys*; de la *L. (V) guyanensis*, al perezoso (*Choloepus didactylus*), tamandúa (*Tamandua*

¹³ Salazar R, Salazar J, Durand W, y col. Distribución geográfica (Diptera: Psychodidae) en el ámbito de la Dirección Regional de Salud Ancash 2000-2001. Rev Per Med Exp Salud Pública 2002; 19-S17.

tetradáctila), marsupiales y roedores; de la *L. (V) brasiliensis*, a animales domésticos como perros, equinos, mulas y roedores domésticos.

B.4.3. TRANSMISIÓN

Todas las especies de *Lutzomyia* pueden ser potencialmente vectores de las leishmanias y dependerán de sus preferencias por alimentarse. Las especies que pican al hombre para alimentarse son las que pueden transmitir la enfermedad, mientras que las especies que nunca o solo ocasionalmente pican al hombre pueden ser muy importantes en el mantenimiento de las leishmanias en los reservorios animales. La mayoría de las especies es silvestre y solo ataca a los hombres que penetran en su hábitat. Existen algunas especies que muestran una antropofilia acentuada y se adaptan al domicilio y peridomicilio humano. Las hembras son las responsables de la transmisión de la enfermedad.

B.4.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La leishmaniasis es una enfermedad de amplia distribución geográfica en el mundo, y abarca zonas áridas, tropicales y subtropicales. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, hasta en un 500%, según la OMS¹⁴. Ocurren alrededor de 1,5 millones de nuevos casos de leishmaniasis cutánea cada año, de los cuales más del 90% se da en Afganistán, Argelia, Irán, Irak, Arabia Saudita y Siria, y en América, en Brasil y Perú. La leishmaniasis cutánea americana es endémica en América Central y América del Sur, con excepción de Chile y Uruguay.

En el país, la leishmaniasis es endémica y constituye un grave problema de salud pública. La incidencia anual de todas las manifestaciones clínicas de leishmaniasis americana aumentó de 7,6 por 100 000 a 24,7 por 100 000, entre 1979 y 1989, según el Ministerio de Salud. Existen las formas cutáneo y la mucocutánea o

¹⁴ World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Leishmaniasis control home page www.who.int/health-topic/leishmaniasis.htm

selvática, que son endémicas en algunos departamentos del País; primariamente en los lugares rurales sobre poblados. La población en riesgo es aproximadamente de 1 800 personas. La mayoría de los casos en el País es causada por *L. brasiliensis* y, ocasionalmente, por *L. peruviana* procedente del Perú.

La frecuencia es mayor en los adolescentes y adultos jóvenes. La forma cutánea afecta predominantemente a los menores de 15 años en especial, a los niños menores de 5 años y la forma mucocutánea, al grupo mayor de 15 años. La leishmaniasis es considerada como una enfermedad ocupacional en las personas que se trasladan por motivo de trabajo a las áreas endémicas. En las áreas de transmisión de la forma cutánea hay una rápida incorporación de menores de 15 años a actividades de desbroce y preparación del terreno de cultivo, y a la transmisión intra y peridomiciliaria. La transmisión de la forma mucocutánea se relaciona con la migración intermitente y la colonización de áreas poco exploradas de las zonas boscosas y mineras, asociadas a actividades de extracción y explotación de oro, petróleo, madera y construcción de carreteras¹⁵.

No existe predilección por alguna raza ni sexo. Sin embargo, la incidencia es más alta en los hombres, posiblemente como resultado del contacto ocupacional.

B.4.5. INCIDENCIA

En el año 2009 fueron reportados 4,318 casos de leishmaniasis cutánea en el País, la mayoría procedía de los pueblos y zonas rurales, y 327 casos de leishmaniasis mucocutánea, en su mayoría de zonas mineras, seguida de de zonas boscosas. La tasa de incidencia acumulada nacional es de 23,62 por 100 000 habitantes, para la leishmaniasis cutánea, y de 1,22 por 100 000 habitantes, para la mucocutánea¹⁶.

¹⁵ Neyra D. Las leishmaniasis en el País. *Folia Dermatol* 1997; 8:51-5

¹⁶ Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2003;12.

B.4.6. FISIOPATOLOGÍA

B.4.6.1. Inmunología

La inmunidad en la leishmaniasis depende de la forma clínica y la respuesta del huésped. Se ha descrito un espectro de fenotipos que se correlacionan con la intensidad de la respuesta inmune. La inmunidad mediada por células tiene una influencia dominante en la determinación de la enfermedad¹⁷.

Tanto el parásito como el huésped intervienen en el desarrollo de la infección causada por la leishmania. Las leishmanias poseen una serie de estrategias complejas para atacar, infectar y sobrevivir dentro de los macrófagos. El huésped falla para controlar la enfermedad debido a la habilidad que tienen algunas cepas de resistir a la acción microbicida de los macrófagos activados y a la caída de la respuesta inmunoprotectora del huésped. En el humano hay fenotipos sensibles y resistentes. Las lesiones que curan espontáneamente están asociadas con una respuesta positiva de las células T antígeno específicas; las formas viscerales y cutáneas difusas, con una respuesta débil o ausente, y la forma muco cutánea, con una hiper respuesta de las células T.

Los promastigotes cuando son inoculados, para escapar de la respuesta inmune inespecífica del huésped, penetran en los macrófagos. Los promastigotes no migran hacia los macrófagos, sino que permanecen en el espacio intercelular y activan el complemento por la vía alterna, e inician la acumulación de neutrófilos y macrófagos.

La adhesión entre el parásito y los macrófagos es fundamental para la invasión de las células del huésped. La proteína sérica C3 del complemento se deposita en la superficie del protozoario y reconoce ciertos receptores de membrana del macrófago. Se han identificado otros receptores sobre la superficie de la

¹⁷ Diaz NL, Zerpa O, Ponce LV. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterization of the lesion. *Exp Dermatol* 2002;11:34-41.

leishmania, como la glicoproteína 63 (gp63) y el lipofosfoglicano (LPG), que son usados por los parásitos para adherirse a los macrófagos. Una vez que los promastigotes se fijan al macrófago son englobados en una vacuola parasitófora, que se une a los lisosomas y contienen enzimas proteolíticas que pueden matar y digerir las leishmanias.

Sin embargo, las leishmanias se diferencian y se transforman en amastigotes que resisten a la agresión y se multiplican dentro de estas vacuolas hasta que los macrófagos infectados ya no pueden contener más leishmanias y las células mueren y liberan amastigotes que van a infectar otras células. Las leishmanias destruidas por los macrófagos liberan antígenos que son expresados en la membrana de los macrófagos y presentados a los linfocitos T CD4+ leishmania específicos. La actividad leishmanicida es debida al aumento de la capacidad de los macrófagos de producir oxígeno tóxico y radicales de nitrógeno en respuesta al interferón gama (IFN- g).

Los análisis del perfil de citoquinas sugieren que el sistema inmune del huésped tiene un rol inmunorregulatorio en la expresión de la enfermedad. Así, en la leishmaniasis cutánea localizada, las principales citoquinas producidas son la IL-2 e IFN- g, y en la mucocutánea y la cutánea difusa, la IL-4 e IL-10. Esto se correlaciona con los estudios en modelos murinos en los cuales la producción de IL-2 e IFN-g (Th1) interviene en la curación de la enfermedad, mientras que las IL-4, IL-5 e IL-10 (Th2) están asociados con la progresión y diseminación de la enfermedad. Así dos subpoblaciones de células T helper en el sistema inmune murino son críticos en la inducción de la resistencia o la susceptibilidad a la infección¹⁸.

¹⁸ Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar. 1997-2000. Tesis para obtener Título de Segunda Especialización en Dermatología. Facultad de Medicina.. 2002:1-60.

La importancia de la piel como sitio inmunorregulatorio en las tres formas clásicas de leishmaniasis y la vía de señal epidermal es crucial en la determinación de la respuesta inmune relacionada al tipo de citoquinas generado contra los parásitos de leishmania.

La resolución de la infección y la protección contra la reinfección en humanos y ratones están reguladas por la expansión de las células T helper CD4+ leishmania específicas tipo Th1 que producen IFN- γ . El IFN- γ activa a los macrófagos para la destrucción intracelular de los amastigotes. La IL-12 tendría un importante rol en promover el desarrollo de la respuesta Th1 protectora. En modelos de ratones, las células CD8+ leishmania específica secretan IFN- γ , que contribuye a la resolución de la infección por *L. donovani*.

En estudios de modelos en ratas se ha demostrado que durante las infecciones sistémicas progresivas hay expansión de células T CD4+ del tipo Th2 que secretan IL-4, pero no IFN- γ o IL-2 en respuesta a antígenos leishmaniales. La IL-4 suprime el desarrollo de la respuesta Th1 y la activación de los macrófagos por el IFN- γ . En pacientes con leishmaniasis visceral, la IL-10, más que la IL-4, es responsable de la supresión de la respuesta Th1. Las células CD8+ leishmania específicas han sido implicadas en la estimulación de la secreción de IL-10 por las células mononucleares de la sangre periférica. La naturaleza crónica de la leishmaniasis cutánea parece ser debida a la respuesta Th2 dominante en el sitio de infección de la piel.

El mayor mecanismo de defensa inmune que tiene el huésped frente a la leishmania es la activación de los macrófagos por el IFN- γ derivado de las células T CD4+. La ausencia de IFN- γ es responsable del desarrollo de la leishmaniasis visceral y la leishmaniasis cutánea difusa. En la leishmaniasis cutánea americana, los linfocitos T producen IFN- γ , en respuesta a antígenos de las leishmanias, y activan el macrófago para destruir a las leishmanias. Es posible que el desarrollo

de la enfermedad depende de la desregulación transitoria de la respuesta de las células T durante la fase inicial de la infección¹⁹.

Recientes estudios están descubriendo la importancia de las interacciones entre los microorganismos y las células dendríticas (CD) y el rol central de estas células en la iniciación y regulación de la respuesta inmune antimicrobial. Las CD inmaduras en la piel captan el antígeno y lo procesan para su presentación a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Posteriormente, las CD migran por los nódulos linfáticos transportando el antígeno procesado a las áreas de las células T, diferenciándose en CD maduras con capacidad para estimular las células T en reposo, que da lugar a la producción de citoquinas, como IL-1, IL-6 o IL-12, las que modulan el desarrollo del tipo de respuesta de células T. En la leishmaniasis, los protozoarios son fagocitados por macrófagos, CD, neutrófilos y fibroblastos. Solo las CD migran por los nódulos linfáticos y transportan el antígeno desde la piel infectada hacia las áreas de las células T y son capaces de proporcionar la principal señal para la iniciación de la respuesta primaria de las células T leishmania específica. Además, las CD retienen los antígenos del parásito de una forma inmunogénica por periodos prolongados, debido al aumento de la estabilidad de complejos péptidos del MHC de clase II, y así permitir la estimulación sostenida de las células T parásito específicas, que mantiene la inmunidad protectora frente a las leishmanias. Estos hallazgos sugieren que la interacción de la leishmania con las CD es enfocada como iniciadores y reguladores de la respuesta inmune específica. Se ha determinado que la IL-12 en un estadio temprano de la infección es crucial para la determinación de la inmunidad innata, la actividad de las células natural killer (NK) para producir IFN- γ y la respuesta adaptativa del huésped vía inducción selectiva de la diferenciación de las células Th1. Este hallazgo es la clave de las CD como reguladores de la inmunidad antiinfectiva y para la elaboración de estrategias para la obtención de vacunas.

¹⁹ Pearson RD, De Quiroz Sousa A. Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infect Dis 1996;22:1-13.

B.4.6.2. Histopatología

El patrón histológico, tanto en la forma cutánea como en la mucocutánea, es el de una reacción inflamatoria granulomatosa crónica, y el aspecto microscópico varía de acuerdo a la antigüedad de las lesiones y a los factores del huésped. Las lesiones tempranas muestran un infiltrado granulomatoso dérmico intenso de linfocitos, macrófagos parasitados, células epitelioides, algunas células gigantes, células plasmáticas y, a veces, eosinófilos. En la dermis superior, el número de neutrófilos es variable. La epidermis muestra hiperqueratosis, acantosis y, a veces, atrofia, ulceración y abscesos intraepidérmicos. Las lesiones más antiguas muestran un granuloma de células epitelioides e histiocitos con células gigantes ocasionales y el número de macrófagos parasitados es reducido. La hiperplasia pseudocarcinomatosa aparece en las lesiones de larga duración²⁰.

C. INFORMACION SUSTANTIVA

C. 1. TIPOS DE LEISHMANIASIS MÁS FRECUENTES

C.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS

Las manifestaciones clínicas son variables y están relacionadas a la cepa de leishmania infectante, el medio ambiente y a la respuesta inmune del hospedador.

Se describen cuatro formas clínicas:

- leishmaniasis cutánea;
- leishmaniasis mucocutánea;
- leishmaniasis cutánea difusa y
- leishmaniasis visceral

En el País, se reportan la forma cutánea andina o 'UTA' y la forma mucocutánea o 'espundia'. Se estima que el 75% a 80% de los casos reportados corresponde a la forma cutánea y el 10% a 25%, a la forma mucocutánea.

²⁰ Weedon D, Strutton G. Infecciones por protozoarios. En: Weedon, Piel Patología Ed. Madrid: Original Marban libros S.L. 2002: 2:605-610.

C.2. LEISHMANIASIS CUTÁNEA

La aparición de las lesiones cutáneas algunas veces se encuentra asociada con la picadura del insecto vector en sujetos que viven en áreas endémicas, penetran y permanecen en el nicho ecológico por breves días y, luego, presentan la enfermedad. En promedio, se puede hablar de un periodo de incubación entre 2 y 3 semanas (de 2 semanas a 2 meses o más). Después aparece una pequeña lesión inicial frecuentemente visible, pero no siempre, que tiene asiento en las partes descubiertas, principalmente en la cara y en las piernas. El aspecto típico de la lesión inicial es un leve enrojecimiento circunscrito, frecuentemente pruriginoso, seguido, a los pocos días, por una leve infiltración papulosa de unos 3 mm de diámetro y con mucha frecuencia con una o dos diminutas vesículas; puede dar lugar a una diminuta excoriación por el rascado, que se transforma en una exulceración y posible punto de partida de un proceso ulcerativo. Pero, algunas veces, la lesión regresa espontáneamente y origina una fase de silencio sintomático algo prolongado. Un trauma local puede activar una infección latente²¹.

Se ha observado como signo precoz en los casos de leishmaniasis cutánea la aparición de nódulos linfáticos, en la región correspondiente. El inicio de los signos linfáticos puede aparecer antes, al mismo tiempo o después de la ulceración, y, en casos muy raros, puede ser el único signo de infección de leishmaniasis. Más raros, son diminutos cordones linfáticos infiltrados, perceptibles a la palpación, entre la lesión primaria y el ganglio infartado. Esto puede considerarse como un 'complejo primario' que la mayoría de veces pasa desapercibido por su escasa intensidad, o sea una verdadera, pero diminuta, úlcera primaria acompañada por la infiltración linfática regional correspondiente. Algunas veces se ha observado una lesión modular de tipo subdérmico, sin lesión cutánea visible como punto de partida de un infarto ganglionar manifiesto. Esto indica que el complejo ganglionar es la regla en la enfermedad, aunque no siempre pueda ser evidenciable.

²¹ Pesce H. Tropicales: Leishmaniasis tegumentaria. Separatas. 1995; 1-13.

Después de varios días, la lesión inicial se ulcera espontáneamente y se cubre de un exudado amarillento y adherente, que dará lugar a la costra. Debajo de la costra, la lesión se extiende en superficie y profundidad. Pueden aparecer lesiones satélites que al unirse a la inicial, originan una úlcera grande. La úlcera característica de la leishmaniasis es redondeada, indolora, con bordes bien definidos levantados y cortados en forma de sacabocado e indurada que recuerda la imagen de un cráter. Cuando se desprende la costra se observa un fondo granuloso, limpio, con exudado seroso no purulento, sin tendencia al sangrado, de color rojizo, a veces amarillento cuando hay depósito de fibrina. No hay signos inflamatorios, como edema o calor local. Si hay una infección bacteriana sobre agrega dable, la úlcera se torna dolorosa, exudativa y purulenta. La piel alrededor de la lesión presenta aspecto y coloración normales²²

La localización de la úlcera es más frecuente en las partes expuestas del cuerpo, especialmente las extremidades y cara. En los primeros meses de evolución, la úlcera tiende a crecer hasta un tamaño máximo que está en función de la respuesta inmune del huésped y de la especie de *Leishmania* infectante. Pasan varios meses antes que la úlcera alcance varios centímetros de diámetro. Con frecuencia son afectados los ganglios linfáticos y se producen linfangitis y linfadenitis regionales. Las lesiones se estabilizan y a medida que empieza a prevalecer la respuesta inmune del huésped, la enfermedad tiende a evolucionar a la curación espontánea, en un periodo de seis meses a tres años. Solo un escaso porcentaje tiene recidivas cutáneas o complicaciones mucosas de aparición más o menos tardía.

Las especies de *leishmania* infectante y la respuesta inmune del huésped determinan las características clínicas y la cronicidad de las lesiones. Las lesiones causadas por *L. (L) mexicana* tienden a ser pequeñas y menos crónicas que las

²² Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. 2000:08-83.

causadas por *L. (V) brasiliensis*. La *L. (V) peruviana* presenta principalmente formas papulofoliculares y nodulares dérmicas; en la leishmaniasis causada por *L. (V) brasiliensis* predomina la forma ulcerosa franca²³. La leishmaniasis causada por *L. (V) guyanensis* origina úlceras múltiples, que sin tratamiento pueden extenderse por la cadena linfática de forma similar a la esporotricosis; en un porcentaje bajo muestra tendencia a la forma mucocutánea. La *L. (V) panamensis* produce lesiones ulcerosas que no tienden a la curación espontánea y afectación linfática en forma de rosario. La leishmaniasis producida por la *L. (L) amazonensis* rara vez produce enfermedad en el hombre y tiende a producir leishmaniasis cutánea difusa resistente a la curación. La *L. (V) lainsoni* produce principalmente lesiones cutáneas.

Se ha descrito diversas formas clínicas de lesiones no ulceradas de leishmaniasis, como la papulosa, impetiginosa verrucosa, nodular, vegetante y mixtas.

La leishmaniasis cutánea andina produce usualmente sólo lesiones cutáneas. Sin embargo, las membranas mucosas pueden estar ocasionalmente comprometidas, directamente relacionadas a la contigüidad de una lesión con la mucosa, en el caso de lesiones producidas en la cara.

C.3. LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA

Las manifestaciones clínicas de la forma mucocutánea se presentan muchos meses o años después haber cicatrizado la forma cutánea; ocasionalmente aparecen cuando todavía existen las manifestaciones en la piel. Frecuentemente el enfermo ya no se encuentra en la zona donde contrajo la enfermedad. rosita, en siuna y bonanza en la parte de la RAAS en el país, encontró que el 48,8% de las manifestaciones mucosas se inició uno a dos años después de iniciada la enfermedad cutánea; el 24%, a los dos años, y 20%, entre los 3 y 5 años²⁴. (Al

²³ Pesce H. Tropicales: Leishmaniasis tegumentaria. Separatas. 1995; 1-13.

²⁴ Tejada A. Leishmaniasis tegumentaria en el Perú. Investigación epidemiológica-clínica de la leishmaniasis tegumentaria en Cusco y Madre de Dios. Tesis de Doctorado. 1973.

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES

MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

igual que en el Perú, lugar que dio origen a uno de los tipos de leishmaniasis cutánea) Masaya y Granada, afirman que el 70% de las lesiones surge en los primeros 5 años después de la aparición de la lesión cutánea. Se describe aparición de lesiones mucosas entre los 20 y 30 años después de la resolución de la lesión primaria. En un tercio de los casos, las manifestaciones mucosas son primarias, sin antecedente de lesión cutánea. Posiblemente la infección primaria ha sido inaparente o se ha manifestado como una lesión mínima que pasó desapercibida para el paciente.

Las lesiones mucosas se inician principalmente a nivel del tabique nasal cartilaginoso (septum cartilaginoso) y, raramente, en el piso de la nariz. Pero, pueden comenzar en otras partes de las vías aéreas superiores. Al inicio solo se aprecia una discreta secreción de moco, como si el enfermo tuviera una rinitis o un resfriado. Luego, se produce la inflamación de la mucosa, que se vuelve eritematosa, edematosa y dolorosa; la lesión se profundiza y produce una pericondritis. Hay hipertrofia vascular y de los orificios pilosebáceos, que produce abundante seborrea. Cuando las lesiones están avanzadas, se presenta exudación y ulceración de la mucosa. Luego, se compromete el cartilago y se produce la perforación del tabique, que si destruye parcial o totalmente el tabique determinará la caída de la punta de la nariz. El eritema, edema y la infiltración producen aumento del volumen de la punta de la nariz y el ala, que puede sobrepasar el surco nasogeniano. A esta nariz grande de la leishmaniasis se la conoce con el nombre de 'nariz de tapir'. La perforación del tabique nasal y el achatamiento de la nariz sin ulceración son propias de la leishmaniasis mucocutánea (espundia) y no son observadas en la leishmaniasis cutánea andina, en la que, de preferencia, las alas de la nariz son carcomidas.

Los pacientes con compromiso nasal presentan, como sintomatología, catarro nasal, ardor, prurito y respiración forzada. Al examen, se aprecia la mucosa nasal congestionada, una costra hemorrágica o una úlcera granulomatosa infiltrada. Si

hay infección sobreagregada, la secreción es purulenta. Si la enfermedad progresa y se profundiza, el proceso se extiende del vestíbulo al labio superior, paladar, pilares, úvula y la garganta. El labio superior suele ulcerarse y destruirse poco a poco y compromete parte de la nariz. Las lesiones del paladar son más frecuentemente proliferativas que destructivas; la úvula suele hipertrofiarse, ulcerarse o destruirse; pero, las lesiones linguales son muy raras. Cuando se afecta la garganta, la voz es ronca y hay dificultad para respirar y deglutir los alimentos. También se puede hallar compromiso gingival e interdentario. Las lesiones de la hipofaringe, laringe y tráquea se caracterizan por un compromiso de los repliegues aritepiglóticos y aritenoides, que dan lesiones hipertrofiantes que producen disfonía, afonía y asfixia. La epiglotis también puede estar comprometida y las cuerdas vocales infiltradas²⁵. Si no hay tratamiento, la enfermedad puede llevar a la muerte.

La leishmaniasis mucocutánea, en los primeros años de su evolución, no afecta el estado general del paciente, el que puede realizar su labor normalmente. Sin embargo, cuando las lesiones mucosas están muy avanzadas y comprometen la mucosa de la boca y la laringe, la respiración y la alimentación, el estado general del enfermo se altera.

C.4. LEISHMANIASIS CUTÁNEA DIFUSA

La leishmaniasis cutánea difusa ocurre en un huésped enérgico con pobre respuesta inmune celular. La enfermedad se inicia bajo la forma de lesiones localizadas, de aspecto modular o en placa infiltrada, que poco a poco se diseminan a todo el cuerpo. La presencia de nódulos aislados o agrupados, máculas, pápulas, placas infiltradas, úlceras y, algunas veces, lesiones verrugosas

²⁵ Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. 2000:08-83.

de límites imprecisos, que se confunden con la piel normal, dan el aspecto de la lepra lepromatosa. La enfermedad no invade órganos internos²⁶.

La leishmaniasis cutánea difusa puede ser causada por *L. aethiopica*. En América Central y Sudamérica es más comúnmente causada por la *L. mexicana amazonensis*.

El examen histopatológico muestra frecuentemente atrofia de la epidermis y granulosas bien constituidos con predominio de células de citoplasma vacuolado llenas de parásitos, en la dermis.

Las lesiones no curan espontáneamente y tienden a la recaída después del tratamiento.

C.5. LEISHMANIASIS VISCERAL

La leishmaniasis visceral es una enfermedad parasitaria sistémica que compromete la vida, causada por el complejo *L. donovani* y transmitida por mosquitos flebótomos. La enfermedad es endémica en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo. El complejo *Leishmania donovani* incluye a la *L. donovani* en el subcontinente Indio, Asia y África; a la *L. infantum*, en el mediterráneo y *L. chagasi*, en Sudamérica. En el Oriente medio se han encontrado cepas de *L. trópica* que causan enfermedad visceral. La leishmaniasis visceral ocurre esporádicamente en áreas endémicas rurales, pero epidemias en gran escala se han asociado al hambre, migraciones en masa y alteraciones ecológicas, las que han propiciado interacciones entre los reservorios, mosquitos y seres humanos.

²⁶ Salazar M, Castro E. Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de granada de 1997-1999. *Dermatol* 2001;11:21-25.

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

Después de la picadura del vector, existe un periodo de incubación que varía de 4 a 10 meses. En muy pocos casos se encuentran lesiones en la puerta de entrada, ya que la mayoría de las veces pasa desapercibida y tiene una evolución crónica. La progresión a leishmaniasis visceral típica usualmente ocurre entre los 3 y 8 meses después de la infección; aunque se han reportado casos tempranos, como de dos semanas. Sin embargo, después de la infección la mayoría de los casos permanece asintomática o está asociada con síntomas leves que, eventualmente, se resuelven en forma espontánea.

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis visceral típica están asociadas con fiebre, la que casi siempre es progresiva y elevada, remitente o intermitente, que dura semanas y se alterna con periodos febriles, que también duran semanas. Posteriormente, la fiebre se torna persistente y ondulante. Existe progresivo deterioro del huésped, palidez y hepatoesplenomegalia. En la fase crónica, la esplenomegalia es muy marcada y puede llegar hasta la fosa iliaca derecha, con abultamiento considerable del abdomen. Existe una linfadenopatía generalizada, en especial de los ganglios mesentéricos, epistaxis, hemorragia gingival, edema y ascitis. La leishmaniasis visceral a menudo es fatal si no se efectúa tratamiento adecuado. La piel se encuentra hiperpigmentada.

Los hallazgos de laboratorio incluyen anemia normocítica normocrómica, neutropenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia y elevación de las transaminasas.

Desde el punto de vista inmunológico, se ha establecido que la leishmaniasis visceral está asociada con anergia celular, tal como lo indican las pruebas cutáneas negativas a antígenos de leishmania. La inducción del factor de transformación del crecimiento-beta y la IL-10 con propiedades inactivantes de los macrófagos puede ser la clave de esto. El control de la leishmaniasis visceral depende de la magnitud de la respuesta Th1 y de las citoquinas liberadas

tempranamente en el curso de la infección. Datos recientes indican que la susceptibilidad a la leishmaniasis está genéticamente determinada.

C.6. DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS

La aproximación diagnóstica más exacta considera tres criterios que deberán abordarse en el siguiente orden:

- Antecedentes epidemiológicos,
- Cuadro clínico sugestivo de leishmaniasis, y
- Exámenes de laboratorio: métodos directos e indirectos²⁷.

C.6.1. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

Es importante conocer el lugar de procedencia de los pacientes, las residencias anteriores, la permanencia o la visita a áreas endémicas de leishmaniasis, los antecedentes ocupacionales relacionados, como el trabajo en los lavaderos de oro, la recolección de café o de cacao en el país.

Además, es importante indagar sobre la presencia de lesiones cutáneas anteriores que puedan haber sido catalogadas como leishmaniasis o no, y que, con el antecedente de haber permanecido en un área endémica, demoraron en la cicatrización.

C.6.2. CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son variables y están relacionadas en parte a la especie de *Leishmania*, al medio ambiente y a la respuesta inmune del hospedero. Las formas clínicas ya descritas corresponden a: leishmaniasis cutánea, mucocutánea, cutánea difusa y visceral. La última aún no ha sido reportada en el Perú. La localización y el diagnóstico clínico precoz previenen la aparición de complicaciones y secuelas destructivas.

²⁷ Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud, INS, 2000;39-50.

C.6.3. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Siempre se debe tener en cuenta que los procedimientos empleados en el diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) dependen, en gran parte, de la finalidad e infraestructura del laboratorio en que se trabaja. Por otro lado, se sabe que, debido al polimorfismo clínico de la LTA, la obtención de las muestras variará según los métodos de demostración y aislamiento de los parásitos. Los exámenes de laboratorio se agrupan en directos o parasitológicos e indirectos o inmunológicos.

C.6.4. MÉTODOS DIRECTOS O PARASITOLÓGICOS

En el diagnóstico parasitológico hay dos alternativas. La primera es demostrar que el paciente está albergando la leishmania, mediante la visualización, en el frotis o en la histopatología, de amastigotes en tejidos infectados. La segunda opción es intentar el aislamiento directo de los promastigotes en cultivos in vitro de las lesiones sospechosas²⁸.

Otro método empleado es la inoculación de animales de laboratorio (hámsters dorados) y ratones isogénicos y no isogénicos, a partir de los que se puede aislar y caracterizar a la *Leishmania* a través de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), anticuerpos monoclonales y/o electroforesis de isoenzimas.

C.6.5. INVESTIGACIÓN DE AMASTIGOTES

En las lesiones cutáneas

La úlcera es la más frecuente presentación clínica de la LTA. Independientemente de la especie de leishmania causante, las lesiones, por lo general, se encuentran contaminadas por hongos, bacterias o mico bacterias. Por ello, se debe realizar una buena asepsia, previa a la toma de muestra. Cuando los parásitos circulantes en el área endémica pertenecen al subgénero *Viannia*, la eficiencia de visualización y aislamiento es menor en los frotises si se compara con las

²⁸ Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud. INS, 2000:39-50.

leishmanias del subgénero *Leishmania*, debido a las densidades parasitarias de 18 a 52% y de 30 a 40%, respectivamente.

C.6.6. EN LAS LESIONES MUCOSAS

En relación con las formas mucosas únicas o múltiples, los procedimientos generalmente utilizados son la biopsia con ayuda de pinzas cortantes especiales (cutting biopsy punch) y los frotises de las biopsias. La *L. (V) brasiliensis* es difícil de diagnosticar en los granulomas mucosos. Llanos-Cuentas en Perú, reporta 48% de positividad en lesiones mucosas únicas y 72,7% en lesiones múltiples, mientras que Cuba, en Brasil, halla 27,4% en los frotises de las biopsias y 16% en la histopatología. Estos resultados son opuestos a los de Dimier-David, en Bolivia, que publicó una positividad de 17,7% para los frotises y 28,4%, para la histopatología. Marsden llama la atención que es más fácil detectar los parásitos en lesiones mucosas múltiples, que en lesiones únicas de *L. (V) brasiliensis*, lo cual también fue reportado por Dimier-David.

C.6.7. INVESTIGACIÓN DE PROMASTIGOTES

De las fases evolutivas de *Leishmania*, la forma promastigote es la más fácil de ser cultivada *in vitro*, en ella se hacen la mayoría de las investigaciones parasitológicas²⁹.

Ya en la década del 70, era opinión generalizada que los parásitos pertenecientes al hoy, subgénero *Viannia* (complejo *brasiliensis*), eran difíciles de cultivar. Este hecho era completamente opuesto a la facilidad con que se cultivaban las leishmanias del subgénero *Leishmania* (complejo mexicana) en cualquier medio agar sangre. Hoy sabemos que no existe un único medio de cultivo artificial capaz de reunir características tales que consiga cumplir los objetivos enunciados. Por tanto, es recomendable que cada área endémica de LTA, ensaye primero algunos medios conocidos por su sensibilidad. Esto permitirá una mayor eficiencia futura

²⁹ Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. Rev Med Exp 2000;17:39-51.

en el aislamiento de los parásitos que circulan en el foco de transmisión. Los medios de cultivo empleados pueden ser monofásicos (Eagle, MEM, 19TC, el medio RPMI 1640 y el Schneider), o bifásicos (Agar sangre-NNN, Agar sangre USAMRU, medio de Senekjie).

C.6.8. MÉTODOS DE CULTIVO

C.6.8.1. AISLAMIENTO PRIMARIO DE LAS LESIONES CUTÁNEAS

La sensibilidad del método está directamente relacionada con la correcta selección que se haga del medio más apropiado y con la habilidad del investigador para escoger el lugar de la lesión que sea la de mayor actividad parasitaria (la que sólo surge después de años de experiencia y práctica). Para la recolección de la muestra para el cultivo, se puede usar la técnica de aspiración de las lesiones por el procedimiento descrito por Hendricks o a través de una biopsia punch y posterior triturado en una solución de suero fisiológico y antibióticos. Es importante señalar que la excesiva presencia de sangre en las muestras colectadas es perjudicial para el desarrollo del parásito. Según Evans, la sangre contiene proteínas séricas altamente inhibitorias para el crecimiento de los promastigotes de leishmania.

C.6.8.2. AISLAMIENTO PRIMARIO DE LAS LESIONES MUCOSAS.

Es bastante difícil aislar *Leishmania* de los granulomas mucosos, en medios de cultivo, tanto por la contaminación de bacterias y hongos ambientales como del huésped. Por ello los cultivos deben contener antifúngicos (5-fluorocitosina) y antibióticos (gentamicina y estreptomycin) a 4°C durante 24 horas. Esto se realiza previo a la inoculación de los tubos de cultivo. Sin embargo, la eficacia es poco significativa. El mejor hallazgo lo reporta Cuba, en Brasil con 30%, mientras que Dimier-David, en Bolivia, consiguió 23% de positividad en medio NNN complementado con Schneider y antibióticos.

En la leishmaniasis, tanto cutánea como mucosa, el éxito en el aislamiento es inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad. Se debe admitir que no existe una técnica de aislamiento que reúna todas las características necesarias a fin de diagnosticar parasitológicamente el 100% de los pacientes con LTA. La opinión generalizada es que el máximo rendimiento se consigue con la combinación de 2 ó 3 de ellas. Si a esto se asocian la prueba de Montenegro y la serología por Elisa, el diagnóstico laboratorial de LTA puede llegar al 90,0%.

C.6.9. MÉTODOS INMUNOLÓGICOS

Se basan en la detección de la enfermedad a través de la respuesta inmune celular (intradermorreacción de Montenegro o leishmanina) y/o respuesta inmune humoral a través de anticuerpos específicos desarrollados como consecuencia de la enfermedad (Elisa/DOT Elisa, inmunofluorescencia indirecta (IFI)³⁰.

C.6.9.1. INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA (IFI) Y PRUEBAS ENZIMÁTICAS ELISA

Estas pruebas detectan anticuerpos antileishmania circulantes en el suero del paciente a títulos bajos. En las lesiones ulceradas por *L. (V) brasiliensis* la sensibilidad a la IFI está en torno del 70% dentro del primer año de iniciada la enfermedad. Algunos pacientes son persistentemente negativos.

Las lesiones múltiples, tanto cutáneas como mucosas, están asociadas a títulos más altos. De otro lado, las lesiones mucosas presentan títulos más altos que las lesiones cutáneas y muestran títulos elevados persistentemente³¹.

³⁰ Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud, 2000;39-50.

³¹ Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. Rev Med Exp 2000; 17:39-51.

Después del tratamiento y la cura clínica en ambas formas de la enfermedad, los títulos caen o desaparecen completamente. Un tercio de los pacientes permanecen seropositivos después de los 30 años de enfermedad.

La primera muestra debe recolectarse en el primer contacto con el paciente, la segunda al mes, la tercera a los 3 meses, otra a los 6 y la última al año de la cicatrización de la lesión.

C.6.9.2. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Es un método que se está usando rutinariamente para confirmar el diagnóstico de leishmaniasis. La identificación puede ser hecha de una biopsia sin requerir necesariamente un cultivo. Los resultados comparativos entre la PCR y los métodos de detección parasitológicos muestran una mejor sensibilidad del primero para fines de diagnóstico.

C.6.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante realizar un diagnóstico diferencial cuidadoso con otras entidades que pueden producir lesiones semejantes. Se debe considerar el medio geográfico donde se encuentra trabajando el paciente y cuales son las patologías más frecuentes en esa zona, que podrían confundirnos con leishmaniasis.

- **Leishmaniasis cutánea andina:** infecciones de piel ocasionadas por bacterias piógenas, úlceras por vasculopatía, lepra lepromatosa, tuberculosis, sífilis secundaria o terciaria, micosis superficiales, sarcoidosis y carcinomas de piel.
- **Leishmaniasis mucocutánea:** infecciones de mucosas ocasionadas por paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, tuberculosis nasal, sífilis terciaria, granuloma letal de la línea media, pian, hanseniasis y neoplasias.

- **Leishmaniasis visceral:** infecciones infantiles como malaria crónica, linfomas, esprue tropical y leucemias. En el país no ha sido reportada esta forma clínica, pero existen en países limítrofes como Brasil, Bolivia y Colombia.

D. MANEJO TERAPEUTICO DE LA LEISHMANIASIS

Gaspar Vianna, en 1909, inicia el tratamiento específico de la leishmaniasis utilizando tártaro emético y obtiene la cura de pacientes con leishmaniasis cutánea y/o mucosa. Este medicamento ocasionaba severos efectos colaterales. Bramachari, en 1920, sintetiza el primer antimonial pentavalente, pero los antimoniales trivalentes fueron las drogas utilizadas, con efectos colaterales menos intensos que el tártaro emético, presentando toxicidad cardiaca, hepática y del sistema nervioso central. En la década de los 40 entra en el mercado farmacéutico los antimoniales pentavalentes, el estibogluconato de sodio (Repodral®/Pentostan®) y N-metilglucamina (Glucantime®).

Los esquemas de tratamiento se aplican de acuerdo a la forma clínica de leishmaniasis. Se manejan dos líneas básicas de tratamiento: primera línea, con antimoniales pentavalentes, y segunda línea, con anfotericina B.

Para el tratamiento antileishmaniásico se están empleando esquemas de tratamiento alternativo y se están desarrollando nuevos medicamentos. Los esquemas utilizados son:

D.1. LEISHMANIASIS CUTÁNEA ANDINA O UTA

D.1.1.DROGA DE ELECCIÓN

Los antimoniales pentavalentes, a la dosis de 20 mg Sb/kg de peso/día, vía IV o IM, por 10 días, aplicación diaria. La experiencia que se tiene es con los antimoniales pentavalentes (N- metilglucamina); se presentan en ampollas de 1,5

g. Son empleados por vía IM, cada 12 horas, en ciclos de 10 días cada uno y descanso de una semana. Número de ciclos promedio tres con buenos resultados.

D.1.2. DROGAS ALTERNATIVAS

- RIFAMPICINA³², 600 mg/día, vía oral, por 3 a 4 semanas

DESCRIPCION

La rifampina se utiliza en el tratamiento de la lepra, siendo considerada como fármaco de primera elección, si bien no debe utilizarse en solitario debido a que rápidamente se desarrollan resistencias. También se utiliza para tratar portadores asintomáticos de la *Neisseria meningitidis*, como profiláctico frente al *H. influenzae* tipo B, y en el tratamiento de la tuberculosis. También es eficaz en las infecciones por *Legionella*, estafilococos y micobacterias atípicas

Mecanismo de acción: la rifampina se une a la subunidad beta de la DNA-polimeradasa RNA-dependiente, impidiendo que esta enzima se una al DNA, bloqueando la transcripción del RNA. La rifampina no se une a las polimerasas de las células eucarióticas de tal manera que la síntesis del RNA humano no es afectada. La rifampina es bacteriostática o bactericida según las concentraciones que alcance en su lugar de acción y de la susceptibilidad del microorganismo. La rifampina es eficaz frente a microorganismos en fase de división rápida en las lesiones cavitarias y también frente a los que se dividen lentamente, como los que se encuentran en las lesiones caseosas y en los macrófagos. En general, los siguientes microorganismos son sensibles a la rifampina: *Mycobacterium tuberculosis*; *M. bovis*; *M. kansasii*; *M. marinum*; *M. leprae*; y algunas cepas de *M. avium*, *M. intracellulare*, y *M. fortuitum*. La rifampina es extremadamente activa frente a *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, y *Legionella pneumophila*. También posee una cierta efectividad, aunque a

³² Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal 2003

concentraciones muy elevadas, frente a *Chlamydia trachomatis*, poxvirus, y adenovirus.

La rifampina induce la actividad enzimática microsomal aumentando el metabolismo y la excreción urinaria de los ácidos biliares y ha sido utilizada para aliviar el prurito secundario a la colestasis asociada a la cirrosis biliar.

Farmacocinética: la rifampina se administra por oral e intravenosa. Después de la administración de una dosis oral, la rifampina se absorbe rápidamente, alcanzando los máximos niveles en sangre a las 2-4 horas. Los alimentos afectan tanto la rapidez como la extensión de la absorción. El fármaco se distribuye muy bien en la mayoría de los órganos y tejidos incluyendo los pulmonares, el hígado, el hueso, saliva y los fluidos peritoneal y pleural. Atraviesa las meninges inflamadas alcanzando unos niveles en el líquido cefalorraquídeo que son el 10-20% de los presentes en el plasma. También atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

La rifampina se metaboliza en el hígado a desacetil-rifampina, un metabolito que también posee actividad antibacteriana. La rifampina experimenta una circulación enterohepática con una reabsorción significativa. Su semi-vida plasmática es de 3-5 horas pero aumenta cuando se utiliza repetidamente debido a un aumento de su excreción biliar. En su mayoría, la rifampina y su metabolito desacetilado son eliminados en las heces (60%) siendo un 30% aproximadamente eliminado en la orina.

- **INDICACIONES Y POSOLOGIA**

Tratamiento de todas las formas de leishmaniasis (asociada a otros agentes infecciosos y bacterianos):

Administración oral o intravenosa:

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

- Adultos, HIV negativos: 600 mg por vía oral o i.v. una vez al día. La dosis máxima diaria es de 600 mg. La rifampina se debe utilizar con uno al menos de otros antiinfecciosos (isoniazida, pirazinamida, estreptomina o etambutol).
- Adultos con infección por HIV: 10 mg/kg de rifampina por vía oral o i.v. (hasta un máximo de 600 mg) una vez al día durante 2 meses (en combinación con isoniazida, pirazinamida, y etambutol o estreptomina i.m.) seguidos de isoniazida y rifampina 10 mg/kg/día p.os o i.v. una vez al día o 2-3 veces a la semana durante 4 meses más.

Un régimen alternativo recomendado por el CDC consiste en rifampina 10 mg/kg (hasta 600 mg) p.os o i.v. una vez al día (en combinación con isoniazida, pirazinamida, y etambutol o estreptomina i.m.) durante 2 semanas, seguidos de la misma combinación de fármacos 2 o 3 veces por semana durante 6 semanas seguidas de 4 meses de un tratamiento a base de isoniazida + rifampina.

También se ha propuesto un régimen de pirazinamida, rifampina, etambutol, e isoniazida tres veces por semana durante toda la duración del tratamiento

- Niños, HIV negativos: 10—20 mg/kg al día. La máxima dosis diaria es de 600 mg.
- Niños con infección por HIV: rifampina 10—20 mg/kg p.os o i.v. (hasta 600 mg) una vez al día durante dos meses (en combinación con isoniazida, pirazinamida, y etambutol o estreptomina i.m.) seguidos de isoniazida y rifampina 10—20 mg/kg una vez al día o 2-3 veces por semana durante 4 meses adicionales.

Un régimen alternativo recomendado por el CDC consiste en rifampina 10—20 mg/kg p.os o i.v. (hasta 600 mg) una vez al día durante dos semanas (en combinación con isoniazida, pirazinamida, y etambutol o estreptomina i.m.)

seguidos de la misma combinación de fármacos durante 6 semanas, seguidas de isoniazida + rifampina dos o tres veces por semana durante 4 meses más.

También se ha propuesto un régimen de 4 fármacos (pirazinamida + rifampina + etambutol + isoniazida) administrados 3 veces por semana durante toda la duración del tratamiento

Profilaxis de la leishmaniasis cuando se confirma un test dermatológico positivo (≤ 5 mm):

- Adultos: el CDC recomienda una dosis de 10 mg/kg por vía oral (hasta un máximo de 600 mg) en combinación con pirazinamida todos los días durante un total de 2 meses. Un régimen alternativo puede ser la rifampicina + pirazinamida administrados 2 veces por semana durante 2 o 3 meses.

En los enfermos que no toleran la isoniazida o la pirazinamida, puede considerarse la rifampina 10 mg/kg/día todos los días durante 4 meses.

- Adolescentes y niños: rifampina 10—20 mg/kg por vía oral (hasta 600 mg) una vez al día cuando la isoniazida no es tolerada o el niño ha estado en contacto con personas infectadas por gérmenes resistentes a la isoniazida pero sensibles a la rifampina. Aunque no se ha establecido cual es la duración del tratamiento óptima.

Tratamiento de las infecciones atípicas por micobacterias incluyendo las producidas por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC)

Administración oral o intravenosa:

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

- Adultos: 600 mg una vez al día. La dosis máxima es, igualmente de 600 mg/día. Para el tratamiento de la infección por MAC, la rifampina se utiliza en combinación con al menos otros 3 antimicrobianos activos
- Niños: 10—20 mg/kg al día. La dosis máxima es de 600 mg. Para el tratamiento de una infección por MAC en niños con SIDA, la rifampina se debe combinar con al menos otros 3 antimicrobianos activos

Tratamiento de los portadores asintomáticos de la leishmaniasis:

Administración oral o intravenosa:

- Adultos: 600 mg dos veces al día durante dos días (total: 4 dosis)
- Niños: 10 mg/kg (con un máximo de 600 mg) dos veces al día durante 2 días (total 4 dosis)
- Neonatos y niños muy pequeños: 5 mg/kg p.os. o i.v. dos veces al día durante 4 días

Para el tratamiento de la lepra (enfermedad de Hansen) en combinación con dapsona:

Administración oral o intravenosa:

- Adultos: 600 mg una vez al mes concomitantemente con dapsona durante al menos dos años
- Niños: no se ha establecido una pauta de tratamiento

Tratamiento de la endocarditis producida por estafilococos meticilina-resistentes: la rifampina se debe usar con otros agente antimicrobianos, usualmente vancomicina + gentamicina o ciprofloxacina

Administración oral

- Adultos: 300 mg cada 8 horas

- Niños: 20 mg/kg/día en dos dosis, administrada en combinación con los otros antimicrobianos. La dosis máxima recomendada es de 900 mg/día.

Tratamiento de infecciones protésicas crónicas producidas por S.aureus o estafilococos coagulasa negativos en combinación con ciprofloxacina:

Administración oral:

- Adultos: se han utilizado dosis de 450 mg de rifampina cada 12 horas durante 3—6 seis meses en combinación con otros antibióticos. Después de un tratamiento inicial de 2 semanas con vancomicina o flucloxacilina, pacientes con infecciones en prótesis de cadera, rodilla u otros dispositivos de sujeción interna fueron tratados con la combinación de rifampina + ciprofloxacina durante una media de 35 meses, con un 100% de curaciones.

Tratamiento de la enfermedad del legionario:

Administración oral o intravenosa:

- Adultos: 600 mg dos veces al día. Algunos clínicos recomiendan utilizar la rifampina en combinación con un macrólido o una quinolona

Tratamiento del prurito secundario a colestasis:

Administración oral: se ha utilizado una dosis de 10 mg/kg una vez al día

Pacientes con insuficiencia hepática: las dosis no debe superar los 8 mg/kg/día por vía o intravenosa

Pacientes con insuficiencia renal: se seguirán las siguientes pautas:

- CrCl > 10 ml/min: no se requiere un ajuste de las dosis

- CrCl < 10 ml/min: reducir las dosis recomendadas en un 50%

- **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS**

La rifampina se debe utilizar con precaución en pacientes que padezcan alguna enfermedad hepática o que se encuentren bajo tratamiento con algún fármaco hepatotóxico que pueda potenciar los efectos intrínsecos de este antibiótico. Se han observado elevaciones de las transaminasas, fosfataza alcalina y bilirrubina, así como ictericia durante los tratamientos con rifampina. El consumo regular de alcohol aumenta el riesgo de una hepatitis inducida por rifampina. Se recomienda monitorizar la función hepática en todos estos pacientes, discontinuando el tratamiento si se detectaran síntomas de hepatotoxicidad.

La rifampina no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a otras rifamicinas (incluida la rifabutina) ya que es posible reacciones de hipersensibilidad cruzada.

La rifampicina puede teñir los fluidos corporales (orina, lagrimas, perspiración, etc) por lo que se debe advertir a los pacientes sobre este hecho. Se debe advertir igualmente a los portadores de lentillas, que estas pueden quedar permanente coloreadas.

La rifampina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Numerosos estudios han llevado a la conclusión de que este antibiótico no es teratogénico, usándose de forma rutinaria en el tratamiento de la tuberculosis en el embarazo. Se ha asociado el uso de la rifampina en la madre con la enfermedad hemorrágica del feto. La rifampina se excreta en la leche materna, pero no se han observado efectos adversos en el lactante.

- **INTERACCIONES**

La rifampina es un potente inductor del sistema enzimático hepático del citocromo P-450 y puede reducir las concentraciones plasmáticas y posiblemente la eficacia, de todos los fármacos que se metabolizan a través de este sistema. Algunos fármacos que pueden experimentar esta interacción son: alfentanilo, alosetrón, alprazolam, carbamazepina, fosfenitoína, lamotrigina, fenitoína, atovaquona, cevimelina, cloramfenicol, corticosteroides, ciclosporina, diazepam, digoxina, diltiazem, disopiramida, estazolam, estramustina, fentanilo, galantamina, levobupivacaína, metadona, metoprolol, mexiletina, midazolam, paracetamol, progestinas, propafenona, propranolol, quinidina, quinina, sirolimus, sulfonilureas, tacrolimus, teofilina, hormonas tiroideas, tocainida, tramadol, verapamilo, warfarina, zaleplon, y zonisamida. Es necesario un reajuste de las dosis de estos fármacos cuando se inicia un tratamiento con rifampina

La administración concomitante de una rifamicina con tamoxifeno o toramifeno puede ocasionar una reducción de sus efectos antiestrogénicos debido a la inducción de las enzimas hepáticas que los metabolizan. Después de la administración crónica de rifampina, las AUCs del tamoxifeno y del toramifeno se reducen en más de un 40% y las concentraciones plasmáticas máximas caen en más del 50%. Deberán tenerse en cuenta estas disminuciones al prescribir estos dos fármacos.

Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos y los inhibidores de la proteasa pueden ser administrados en combinación con la rifampina en determinadas circunstancias:

- Pacientes infectados con el HIV con infección tuberculosa activa con un régimen antiretroviral que incluya el efavirenz + 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa. La dosis de efavirenz se debe incrementar hasta 800 mg/día.

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES

MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

- Pacientes infectados con el HIV con infección tuberculosa activa con un régimen antiretroviroco que incluya el ritonavir + uno o más inhibidores de la transcriptasa reversa
- Pacientes infectados con el HIV con infección tuberculosa activa con un régimen antiretroviroco que incluya una combinación de ritonavir + saquinavir

En principio, la administración concomitante de la rifampina y la neviraparina es posible, si bien no se conocen bien sus interacciones farmacocinéticas.

En general, cuando se utilizan concomitantemente un inhibidor + un inductor del citocromo P450 (como es el caso de un inhibidor de la proteasa y un inhibidor no-nucleosídico de la transcriptasa reversa) con la rifampina, se pueden producir interacciones muy complejas desconociéndose los reajustes de las dosis necesarios para obtener una respuesta óptima. Aunque en principio sería posible prescindir de la rifampina en favor de otro antituberculoso, esta práctica no es generalmente recomendada ya que entonces el tratamiento antituberculoso no sería el óptimo.

La rifampina, un potente inductor de las enzimas hepáticas aumenta la eliminación de los estrógenos y progestágenos. Además, las concentraciones plasmáticas de estas hormonas son disminuídas porque la rifampina incrementa la capacidad de la unión estrogénica a las proteínas del plasma. Como consecuencia, pueden producirse fracasos terapéuticos de estos anticonceptivos. Se estima que el 70% de las mujeres tratadas con anticonceptivos y rifampina muestran anomalías de la menstruación y que hasta un 6% se quedan embarazadas. Además, la rifampina altera la flora gastrointestinal inhibiendo de forma indirecta la circulación enterohepática de los estrógenos. Por lo tanto, se recomienda la práctica de un procedimiento anticonceptivo alternativo durante un tratamiento con rifampina, procedimiento que será mantenido por lo menos un mes más que la duración del tratamiento.

El consumo diario de alcohol durante un tratamiento con rifampina aumenta el riesgo de que se produzca hepatitis. Se recomienda la realización de pruebas de la función hepática antes y cada 2-4 semanas durante el tratamiento con rifampina en todos los pacientes que beban rutinariamente

Los alimentos influyen tanto en la rapidez como en la extensión de la absorción. Se recomienda la administración de la rifampina una hora antes de las comidas o al menos dos horas después.

La rifampina puede interferir con el metabolismo de la vitamina D, aunque se desconoce si puede producir deficiencia. Algunos clínicos recomiendan un suplemento vitamínico D en un tratamiento a largo plazo con rifampina.

- **REACCIONES ADVERSAS**

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas gastrointestinales en el 1-2% de los pacientes tratados con rifampina: dolor epigástrico, náusea/vómito, anorexia, flatulencia, calambres, diarrea, colitis pseudomembranosa, pancreatitis y pirosis.

Otras reacciones adversas que se manifiestan con los regímenes intermitentes con dosis altas incluyen anemia, jadeos, insuficiencia renal. Los efectos renales, incluyendo nefritis intersticial, glomerulonefritis y síndrome nefrótico son consideradas reacciones de hipersensibilización.

Durante el tratamiento se han producido aumentos transitorios de la enzimas hepáticas, de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina y, en algunos casos ictericia. Se han señalado algunos casos raros de fatalidad en pacientes con una enfermedad hepática pre-existente o que estuvieron tratados concomitantemente con otro fármaco hepatotóxico.

- Metabolismo: Se metaboliza extensamente en el hígado mediante reacciones de acetilación. La velocidad de acetilación está mediada genéticamente. Alrededor del 50% de la población de raza blanca o negra son acetiladores lentos. El 80% de amarillos son acetiladores rápidos.

- Eliminación: El 70-80% se excreta con la orina, mayoritariamente metabolizado, sólo una pequeña cantidad se excreta con las heces. La semivida de eliminación es de 28 h (rango 10-50 h). Dapsona es dializable.

- **INDICACIONES**

- Lepra: Tratamiento de la lepra en todas sus formas.

- Dermatitis herpetiforme: Tratamiento de la dermatitis herpetiforme.

- **POSOLOGIA**

- Adultos, oral:

* Lepra multibacilar – lepromatosa o indeterminada- (regimen de 3 medicamentos, durante 12 meses):

Dapsona 100 mg/día (50 mg/día ó 1-2 mg/kg/día en adultos con peso <35 kg)+ rifampicina 600 mg una vez al mes (450 mg en adultos con peso <35 kg)+Clofazimina 300 mg una vez al mes y 50 mg/día, durante 12 meses.

* Lepra paucibacilar (regimen de 2 medicamentos, durante 6 meses):
Dapsona 100 mg/día+rifampicina 600 mg una vez cada mes, durante 6 meses.

* Dermatitis herpetiforme: Inicialmente, 50 mg/día. Dosis de mantenimiento: 50-300 mg/día. El metabolismo de dapsona está mediado por la capacidad acetiladora del pacientes. En acetiladores rápidos, puede ser necesario ajustar la dosis.

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES
MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

- Advertir al paciente que comunique a su médico cualquier signo o síntoma inusual de pérdida de apetito, náuseas o vómitos, reacciones alérgicas, cambios en la coloración de la piel, faringitis, erupción cutánea, úlceras en la boca o hemorragia.
- Es muy importante cumplir el calendario de visitas establecidas por su médico.
- Evitar la suspensión del tratamiento sin el consentimiento del médico.

- **CONSIDERACIONES CLINICAS:**

- Monitorización: Controles periódicos de los niveles plasmáticos de dapsona (son efectivos y seguros niveles de 0.1-7 mcg/ml), así como hematológicos y de la función hepática, con el fin de controlar la toxicidad del medicamento.
- Es muy importante seguir el curso clínico de la enfermedad durante las primeras semanas.
- Realizar pruebas de sensibilidad antes de tomar la primera dosis, aunque puede comenzar el tratamiento antes de que las pruebas estén concluidas. Repetir las pruebas de sensibilidad durante el tratamiento para detectar resistencias.
- No es necesario aislar a los pacientes con lepra inactiva, aunque es muy importante proceder a la desinfección de pañuelos u otros objetos que hayan estado en contacto con la nariz o las lesiones de la piel.
- Los estados de reacción secundaria al tratamiento (recrudescencia de las lesiones cutáneas/nerviosas y eritema nodoso; reacciones tipo 1 y tipo 2) en pacientes con lepra no deben ser considerados efectos adversos relacionados con la medicación. En estos casos se debe mantener la medicación e instaurar el tratamiento de las reacciones secundarias.

- Es muy importante considerar la posibilidad de SHD (síndrome de hipersensibilidad a dapsona) cuando se comienza el tratamiento para lepra con una terapia con dapsona sola o asociada, especialmente, cuando el paciente desarrolle un rash cutáneo durante los dos primeros meses del comienzo de esta terapia. En caso de erupción cutánea con fiebre y eosinofilia, interrumpir inmediatamente el tratamiento, debido a que puede progresar a dermatitis exfoliativa, necrosis hepática, hipoalbuminemia e incluso muerte.

- Las reacciones cutáneas (dermatitis exfoliativa, etc.) son uno de los efectos raros pero serios asociados a la dapsona. Ante la eventualidad de una reacción cutánea grave se recomienda suspender el tratamiento.

- Se aconseja seguir las directrices marcadas por la OMS para el tratamiento de la lepra.

- **EMBARAZO**

Categoría C de la FDA. No se han realizado estudios en animales. Existe experiencia extensa pero no controlada en humanos. Dos estudios no han mostrado que la dapsona incremente el riesgo de anomalías fetales si se administra durante el embarazo. Este fármaco ha sido útil en el tratamiento de algunas embarazadas con dermatitis herpetiformes. Generalmente, no se considera que tenga efecto en el crecimiento, desarrollo y maduración funcional posterior del niño. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. No obstante, algunos expertos recomiendan el mantenimiento del tratamiento con dapsona en embarazadas con lepra.

- **LACTANCIA**

Este medicamento es excretado en cantidades significativas con la leche materna. A causa del potencial tumorigénico observado en animales, y el riesgo de anemia

hemolítica en deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

- **NIÑOS**

No se han descrito problemas específicamente pediátricos. No obstante, está contraindicada en niños con deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa a causa del riesgo de anemia hemolítica. Uso aceptado en los demás casos.

- **ANCIANOS:**

No se prevén problemas específicamente geriátricos. No obstante, es conveniente conocer el estado de funcionalidad renal y/o hepática. Uso aceptado.

- **INTERACCIONES**

- Antagonistas del ácido fólico, como metotrexato: Incremento del riesgo de toxicidad hemática. Evitar la asociación.

- Carbón activado: posible disminución de la absorción (47%) de dapsona.

- Cimetidina: posible potenciación de la acción y/o toxicidad de dapsona, por inhibición de su metabolismo hepático, aunque se reduce los niveles de hidroxilamina, metabolito de la dapsona, responsable de algunos efectos adversos.

- Clofazimina: en el eritema nudoso leproso, se ha registrado inhibición de la acción antiinflamatoria de clofazimina, por antagonismo de sus acciones a nivel de neutrófilos en el área inflamada. Asociación recomendada en el tratamiento de la lepra.

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES
MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

- Didanosina: posible reducción de la absorción oral de dapsona, con inhibición de su efecto, por el contenido antiácido que contienen los preparados con didanosina. Se recomienda espaciar la administración 2 horas.
- Probenecid: posible potenciación de niveles, acción y/o toxicidad de dapsona, por inhibición de su excreción renal.
- Rifampicina: posible inhibición del efecto de dapsona, por inducción de su metabolismo hepático. Asociación recomendada en el tratamiento de la lepra.
- Trimetoprim: posible potenciación de la acción y/o toxicidad de ambos fármacos, con metahemoglobinemia causada por dapsona, por posible inhibición mutua del aclaramiento renal.

- **REACCIONES ADVERSAS**

Este medicamento es muy seguro a las dosis utilizadas en terapia combinada en la lepra. El efecto adverso más frecuente es la reacción alérgica, causando prurito, erupciones cutáneas y dermatitis exfoliativa.

- Gastrointestinales: anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos. Excepcionalmente, pancreatitis.
- Sistema nervioso central: insomnio, cefalea, vértigo. Si aparece debilidad muscular se deberá suspender la medicación. Usualmente se recupera en forma completa al suspender el tratamiento.
- Cardiovasculares: taquicardia.
- Genitourinario: albuminuria, síndrome nefrótico,
- Sexuales: infertilidad masculina.

- **SOBREDOSIS:**

- Síntomas: Incluyen náuseas, vómitos, hiperexcitabilidad. Pueden manifestarse a los pocos minutos o demorarse hasta 24 h después de la administración. A veces induce metahemoglobinemia, depresión, cianosis y convulsiones. La hemólisis es una complicación tardía (hasta 2 semanas después de la ingestión).

- Tratamiento: Lavado gástrico, seguido de carbón activado, En la urgencia si se produce metahemoglobinemia se recomienda administrar azul de metileno en dosis de 1-2 mg/kg por vía iv, el efecto se observa a los 30 minutos. Se pueden requerir dosis adicionales si la metahemoglobinemia reaparece. La hemodiálisis puede ser usada para aumentar la eliminación.

D.2. LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA O ESPUNDIA

D.2.1. DROGA DE ELECCIÓN

Antimoniales pentavalentes (antimoniato de N- metilglucamina, estibogluconato de sodio), a la dosis de 20 a 50 mg/kg de peso/día, IV o IM, por 30 días, aplicación diaria.

D.2.2.DROGA ALTERNATIVA

- **ANFOTERICINA B³⁴**, a la dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg de peso/día IV diluido en 500 mL de dextrosa al 5%, hasta un máximo de 50 mg/día y alcanzar la dosis acumulada de 2,5 a 3 g.
- **DESCRIPCION**

La anfotericina B es un antibiótico antifúngico de uso parenteral y oral obtenido por fermentación del *Streptomyces nodosus*, un actinomiceto del suelo. El anfotericina B está químicamente emparentada con la nistatina, siendo un antibiótico poliénico. La denominación se este antibiótico se debe a sus propiedad

³⁴ Salazar M, Castro E. Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de granada 1997-1999. Dermatol Per 2001

anfóteras, debidas a la presencia un un grupo ácido y de un grupo amino, lo que permite que el producto sea relativamente soluble en agua.

- **Mecanismo de acción:**

La amfotericina B se une a los esteroides de las membranas celulares tanto de los hongos como humanas, deteriorando la integridad de las mismas. Esto se traduce en una pérdida de potasio y otros contenidos celulares. La mayor afinidad de la amfotericina B hacia el ergosterol, un esteroide encontrado en las membranas de los hongos es la clave de su acción antifúngica. Sin embargo, como el fármaco se une también al colesterol (esteroide preferente de las membranas de las células humanas) la amfotericina B presenta algunos efectos tóxicos, en particular a nivel renal.

In vitro, la amfotericina B es activa contra muchos hongos patógenos, incluyendo *Acremonium sp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida guilliermondi*, *Candida tropicalis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor mucedo*, *Rhodotorula spp.*, y *Sporothrix schenckii*.

En un estudio in vitro se observó sinergismo frente a *Fusarium* de la combinación amfotericina B y azitromicina. Igualmente la combinación de amfotericina B y rifabutina ha mostrado ser sinérgica frente *Fusarium* y *Aspergillus*. Algunos protozoos que son sensibles son *Leishmania braziliensis*, *L. donovani*, *L. mexicana*, y *Naegleria fowleri*. Ocasionalmente, la *Acanthamoeba castellanii* y *A. polyphaga* son susceptibles a la amfotericina B. La mayoría de las cepas son inhibidas por la amfotericina B a concentraciones de 0,03-1,00 mg/ml. La amfotericina B tiene una baja o nula actividad contra bacterias y virus.

- **Farmacinética:**

La amfotericina puede ser administrada oralmente, por inhalación y por vía intravenosa. Por vía oral sin embargo, se absorbe bastante mal y de forma irregular produciendo concentraciones plasmáticas inconsistentes. Por ejemplo, después de la administración oral de 100 mg de amfotericina B en suspensión 4 veces al día se detectaron niveles plasmáticos de menos de 0.05 mg/ml frente las concentraciones de 1 mg/ml observadas después de 30 mg i.v.. Las concentraciones máximas algunas horas después de la administración i.v. de 50 mg alcanzan los 2 mg/ml. No hay evidencias de acumulación.

La amfotericina B se une extensamente a las lipoproteínas (90-95%).

La amfotericina B no puede ser administrada por vía intramuscular.

Se obtienen concentraciones bajas de amfotericina B en el humor acuoso, pleural, pericardial, peritoneal y sinovial. Dado que las concentraciones del antibiótico en el líquido cefalorraquídeo son el 3% de las obtenidas en el suero, la amfotericina B se debe administrar por vía intratecal en el caso de infecciones del sistema nervioso central.

Después de la inhalación de una dosis de 4 mg de amfotericina B marcada radioactivamente se detectó entre el 3.5 y el 4% de la radioactividad en los pulmones.

No se conoce el metabolismo de la amfotericina B. Pequeñas cantidades del fármaco se excretan en la bilis. Entre el 2 y 5% de eliminan por vía renal de forma muy lenta. La semi-vida de eliminación en el adulto con la función renal normal es de 24 horas, pero después de un tratamiento crónico, la semi-vida de eliminación puede alargarse hasta los 15 días. La semi-vida de eliminación de la amfotericina B es muy variable en neonatos y en pacientes pediátricos. Se detecta la

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

un filtro in-line para la infusión intravenosa de amfotericina B. El diámetro medio del poro del filtro debe ser de 15 mm.

- Niños: Iniciar el tratamiento con 0.25 mg/kg i.v. a lo largo de 6 horas, con observaciones frecuentes durante las primeras horas de infusión. Si no produce ninguna reacción, administrar la dosis completa. La dosis de mantenimiento más utilizada son de 0.5 mg/kg/día (rango: 0.25-1 mg/kg/día). Para algunos tratamientos de corta duración pueden ser necesarias dosis de 1-1.5 mg/kg/día. Una vez establecida la pauta de tratamiento, la amfotericina puede ser administrada cada dos días a razón de 1-1.5 mg/kg/dosis.

Profilaxis de la leishmaniasis en pacientes neutropénicos (administración por inhalación): se han administrado dosis de 10 a 30 mg en 3-10 ml de agua estéril mediante un nebulizador en 5 a 20 minutos 1 a 2 veces diarias durante el período de neutropenia observándose una buena tolerancia.

Tratamiento de la leishmaniasis cutánea o mucocutánea causada por la *Leishmania braziliensis* o *Leishmania mexicana*:

- Adultos: dosis iniciales de 0.25-0.5 mg/kg i.v. una vez al día con aumentos graduales hasta 0.5-1 mg/kg/día. Después, administrar en días alternos.
- Niños: Inicialmente 0.25 mg/kg/día i.v. en dextrosa al 5% en 2 a 6 horas. Aumentar gradualmente las dosis hasta 0.125 a 0.25 mg/kg diarias o cada 2 días hasta un máximo de de 1 mg/kg/día o 30 mg/m²/día.

- **ADMINISTRACION**

Administración parenteral: con objeto de reducir al máximo los efectos adversos, la amfotericina se administra por infusión intravenosa a lo largo de 4 a 6 horas.

realizados en animales, la amfotericina en suspensión estuvo asociada a un aumento de la mortalidad fetal. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas, y por lo tanto, el fármaco se debe usar sólo cuando los beneficios son claramente superiores a los riesgos potenciales.

Se desconoce si la amfotericina B se excreta en la leche materna, por lo que se debiera discontinuar la lactancia si el fármaco debe ser administrado a la madre.

• INTERACCIONES

Puede darse un efecto aditivo nefrotóxico si se administra amfotericina B con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos como son los aminoglucósidos (e.g., gentamicina, tobramicina, o amikacina), el cidofovir, ciclosporina, pentamidina, tacrolimus, o vancomicina. Puede ser necesaria una reducción en la dosis de amfotericina B si se produce un deterioro renal.

- Zidovudina: Se han observado mielotoxicidad y nefrotoxicidad incrementadas al administrar amfotericina B concomitantemente con la zidovudina. Debe prestarse especial atención a los pacientes que, concomitantemente con amfotericina B, reciben zidovudina.
- Ciclosporina: Datos preliminares demuestran un aumento de la creatinina sérica en los pacientes en los que se ha administrado amfotericina B junto con dosis altas de ciclosporina. Los datos también sugieren que dicho aumento es debido a la ciclosporina, y no al amfotericina B.

La combinación de la amfotericina B con cidofovir está contraindicada. El antibiótico debe ser discontinuado 7 días antes de iniciar el tratamiento con cidofovir.

Algunos surfactantes antiinfecciosos (por ejemplo el beractant, calfactant, poractant alfa, colfoscerilo, alcohol cetílico y tiloxapol) no se deben mezclar con

antibióticos que se administran por inhalación como los aminoglucósidos, amfotericina B, ceftazidima, pentamidina o vancomicina.

- **REACCIONES ADVERSAS**

Reacciones debidas a la infusión: Las reacciones clínicas adversas más comunes son: escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos, las cuales aparecen durante los dos primeros días de tratamiento. Las reacciones adversas relacionadas con la administración de amfotericina B han sido generalmente leves o moderadas y se han manifestado principalmente durante los dos primeros días de tratamiento. La amfotericina B ha mostrado estimular la síntesis de la prostaglandinas lo que puede explicar las reacciones observada durante la infusión y el hecho de que la hidrocortisona, la meperidina o el ibuprofen supriman algunos de estos síntomas El dantolen ha mostrado ocasionalmente antagonizar los efectos adversos de la infusión, que son más severos en pacientes que han recibido transfusiones recientes.

Efectos renales: Una disminución de la función renal, mostrada por un aumento de la creatinina sérica, azotemia e hipercaliemia, es poco frecuente y no requiere una interrupción del tratamiento.

Efectos hepáticos: son raros los efectos hepáticos como hepatitis o ictericia con la formulación convencional de amfotericina B y no se han producido cambios significativos en la función hepática con la formulación lipídica.

Efectos hematológicos: Durante el tratamiento con amfotericina B convencional suele producirse una anemia en muchos pacientes. Se cree que esta anemia es debida a una supresión de la eritropoyetina. Con las formulaciones lipídicas no se suelen producirse cambios significativos en los parámetros hematológicos. Las alteraciones hematológicas que se han desarrollado o progresado durante el tratamiento con amfotericina B no se han atribuido al fármaco, sino a las propias condiciones clínicas de los pacientes. Las reacciones adversas que se han

producido con la anfotericina B convencional pueden darse también con anfotericina B lipídica. Se han descrito agranulocitosis, desórdenes de la coagulación, aumento o disminución de la protrombina, eosinofilia, leucopenia, leucocitosis, y trombocitopenia. En general, los médicos deben monitorizar al paciente para cualquier tipo de reacción adversa asociada al tratamiento con anfotericina B convencional.

Se han descrito reacciones adversas gastrointestinales tales como dolor abdominal, anorexia, diarrea, dispepsia, náuseas, pérdida de peso

Otros efectos adversos asociados al tratamiento convencional observados con menos frecuencia han sido arritmias, disnea, Administración oral: la administración de la suspensión de anfotericina B ha sido asociada a rash inespecífico, náusea, angioedema, esteatorrea y diarrea. En raras ocasiones se han presentado urticaria, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica

Administración intratecal: la anfoterina B intratecal puede ocasiona visión borrosa y en algunas dificultades en la micción. También pueden presentarse polineuropatía, y/o parestesias y aracnoiditis.

Administración por inhalación: se han descrito casos de tos, disgeusia, náusea/vómitos, jadeos y disfagia. En los pacientes asmáticos puede observarse una reducción significativa del flujo respiratorio

D.3. LEISHMANIASIS VISCERAL

Antimoniales pentavalentes (antimoniato de N- metilglucamina, estibogluconato de sodio), a la dosis de 20 mg Sb/kg de peso/día, IM o IV, por 30 días, aplicación diaria.

D.3.1. ANTIMONIALES³⁵

Los antimoniales, desarrollados en 1940, continúan siendo las drogas de elección para el tratamiento de las leishmaniasis. Existen dos sales de antimonio pentavalentes disponibles: el antimoniato de N-metilglucamina y el estibogluconato de sodio. Ambas drogas son similares en eficacia y toxicidad. Sus mecanismos de acción no son bien conocidos, aunque ellos pueden inhibir la glicólisis y oxidación de los ácidos grasos de la leishmania.

El antimoniato de N-metilglucamina, es utilizado en la mayoría de países de América Latina y Francia. Es una droga hidrosoluble, se presenta en ampollas de 5 mL en solución al 30% que contiene 1,5 g de sal antimonial bruta que corresponde a 425 mg de antimonio. Existen controversias con la dosis y de los intervalos de aplicación. Se recomienda usar dosis de 20 mg/kg/día. Es una sustancia de eliminación rápida.

El estibogluconato de sodio, descubierto por Schmidt en 1936, es un gluconato pentavalente de sodio y antimonio, que contiene 30 a 34% de antimonio pentavalente. Es considerada la droga de elección para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral en los países de habla inglesa, incluyendo los Estados Unidos. Se presenta en ampollas de 2 mL/5 mL, que contienen 100 mg de antimonio en 1 mL. La dosis empleada es de 20 mg de antimonio/kg/día.

Entre los efectos adversos de los antimoniales se incluyen debilidad, anorexia, mialgias, artralgias, inapetencia, náuseas, vómitos, plenitud gástrica, epigastralgia, cefalea, mareos, palpitaciones, prurito y cardiotoxicidad, especialmente asociada a dosis altas y tiempo prolongado. Las alteraciones de laboratorio incluyen leucopenia, trombocitopenia, elevación de amilasas, lipasas y de transaminasas hepáticas. El tratamiento debe ser monitorizado, pero la mayoría de las

³⁵ Salazar M, Castro E. Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de granada 1997-1999. Dermatol Per 2001

alteraciones se normalizan rápidamente al suspender el tratamiento. Las contraindicaciones incluyen embarazo, cardiopatías, nefropatías y hepatopatías.

El antimonio de meglumina también se ha empleado en forma intralesional, con buenos resultados en las formas cutáneas de leishmaniasis, lo que hace que exista un menor riesgo de complicaciones.

D.3.2. ANFOTERICINA B³⁶

Es un antibiótico poliénico altamente lipofílico que actúa sobre los esteroides y fosfolípidos de las membranas celulares de las células; se emplea como droga de segunda línea en el tratamiento de leishmaniasis resistente a los antimoniales, especialmente en las formas mucocutánea y diseminada difusa.

La anfotericina B se presenta en frascos de 50 mg. Se comienza con 0,5 mg/kg/día y se aumenta gradualmente hasta 1 mg/kg/día en días alternos, sin sobrepasar la dosis de 50 mg por día. Se debe administrar hasta la cura clínica, lo que debe ocurrir cuando se llega a la dosis de 1 a 1,5 g en la forma cutánea y de 2,5 a 3 g en las formas mucosas y mucocutáneas. La anfotericina B se administra por vía IV diluida en 500 mL de dextrosa al 5%. El paciente debe estar en monitoreo clínico estricto, acompañado de pruebas de laboratorio que permitan evaluar la función renal, hepática, hematológica y cardíaca. Se excreta por vía renal.

Los efectos secundarios son variados, principalmente a nivel renal, anemia y convulsiones. Se presentan frecuentemente fiebre, anorexia, náuseas, vómitos y flebitis. La anfotericina B produce una hipopotasemia importante que puede agravar y contribuir al desarrollo de insuficiencia cardíaca.

³⁶ Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal 2003

La anfotericina liposomal es menos tóxica que la anfotericina B. Los transportadores liposomales de drogas son ideales para el tratamiento de la leishmaniasis, porque las leishmanias viven dentro de los macrófagos. La anfotericina está contraindicada en gestantes, cardiopatías, neuropatías y hepatopatías.

D.3.3. PENTAMICINA³⁷

Es una diamidina con un amplio espectro de actividad antiparasitaria. Efectiva contra la leishmaniasis, tripanosomiasis y pneumocistosis. En la leishmaniasis actúa inhibiendo la replicación del cinetoplasto. Tiene alta afinidad por las proteínas titulares, se acumula en el hígado, riñones, glándulas suprarrenales y bazo. Se elimina por vía renal lentamente, hasta días después de finalizado el tratamiento.

La pentamicina es usada como un medicamento alternativo en los casos que no responden a los antimoniales pentavalentes. Se ha obtenido buenos resultados con bajas dosis en la L. (V) guyanensis. La dosis recomendada es de 4 mg/kg/día, vía intramuscular profunda de 2 / 2 días. La duración del tratamiento varía de 5 a más semanas, de acuerdo con la respuesta clínica. Se presentan en frasco ampolla de 300 mg, bajo la forma de dos sales: el mesilato y el isetionato. Se prefiere el isetionato por tener menos efectos colaterales.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor, induración y abscesos estériles en el sitio de aplicación, además de náuseas, vómitos, mareos, adinamia, mialgia, cefalea, hipotensión, lipotimias, síncope, hiperglicemia e hipoglicemia. Debe ser administrado después de los alimentos, por su acción hipoglicemiante. Se recomienda, durante el tratamiento, realizar exámenes de laboratorio de

³⁷ Salazar M, Castro E. Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de granada 1997-1999. Dermatol Per 2001

funciones renal y hepática, glicemia y ECG. Contraindicaciones: gestantes, diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y enfermedades cardíacas.

D.3.4. AMINOSIDINA³⁸

El sultato de aminosidina es un aminoglucósido con actividad leishmanicida. Se ha probado su eficacia en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Fue recientemente usado en la India a la dosis de 16 a 20 mg/kg/día, por 21 días, con una cura del 97%(4). Estudios realizados en áreas endémicas de *L. (V) brasiliensis*, han probado la eficacia parcial de la aminosidina a los dos años de seguimiento, por lo que esta droga puede convertirse en una alternativa para el tratamiento de la leishmaniasis. La dosis recomendada es de 16 mg/kg/día, por 21 días.

D.3.5. MILTEFOCINA³⁹

Se trata del primer fármaco oral para el tratamiento de la leishmaniasis visceral que cura un 95% de los casos. Probablemente sea la droga más barata que se utiliza en la actualidad y, además, la más sencilla en administrar. La dosis a usar es de 100 a 150 mg, por día, por 28 días. Los estudios han demostrado efectividad hasta del 100% y es una droga bien tolerada.

• DESCRIPCION

La miltefosina es un fosfolípido sintético activo por tópicamente y por vía oral, químicamente similar a los fosfolípidos naturales. Este fármaco tiene propiedades antineoplásicas, inmunomoduladoras, antivirales y antiprotozoarias. La miltefosina es particularmente interesante en el tratamiento de la leishmaniosis visceral en la que ocasiona hasta el 98% de curaciones. Tópicamente, se utiliza en el tratamiento de los linfomas cutáneos en los que se ha observado un 71% de

³⁸ Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal 2003

³⁹ Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar, 1997-2000. Tesis para obtener Título de Segunda Especialización en Dermatología. Facultad de Medicina.. 2002

respuestas y en el tratamiento del cáncer cutáneo de mama. En este tipo de cáncer, la miltefosina por vía oral no es activa.

- **MECANISMO DE ACCIÓN**

Se desconoce el mecanismo de acción de este fármaco. In vitro, a concentraciones muy bajas, la miltefosina es sinérgica con el factor estimulante de colonias, las interleukinas 2 y 3 y otros factores de crecimiento, aumentando el crecimiento de las células progenitoras de las células T. La acción antitumoral se cree que es debida a un efecto inhibitorio sobre las enzimas implicadas en la síntesis y en la transcripción de los fosfolípidos de la membrana. La inhibición resultante de la proteína C quinasa impide la diferenciación celular.

D.3.6. TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIOSIS VISCERAL:

Administración oral:

- **Adultos:** se han utilizado dosis de 100 a 150 mg/día durante 28 días, con un porcentaje de curaciones del 98%, incluyendo pacientes previamente tratados con antimonio pentavalente en los que este había sido ineficaz o que habían recaído.
- **Niños:** se han utilizado dosis de 2.5 mg/kg durante 28 días con un porcentaje de curaciones del 94%

- **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

La miltefosina está contraindicada e durante el embarazo y la lactancia y durante radioterapia de la zona afectada. Los resultados de los estudios con animales y con administración oral de miltefosina sugieren efectos potencialmente embriotóxicos y teratogénicos. En pacientes sexualmente maduros deben ponerse

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

en práctica medidas anticonceptivas, durante y por lo menos hasta seis meses después de terminada la terapia, en orden a evitar el embarazo. No puede ser descartado un efecto de la terapia sobre la fertilidad masculina.

La miltefosina no debe ser utilizada en caso de que la cirugía o la radioterapia tengan probabilidades de obtener mejores resultados o en el caso de metástasis profundas.

Se deben tomar precauciones si se administran dosis superiores a los 5 ml o en metástasis situadas sobre prótesis de mama.

La miltefosina es un citostático con propiedades irritantes, por lo que debe evitarse el contacto con la piel fuera del área de tratamiento, mucosas u ojos. En caso de contacto accidental, el área afectada debe enjuagarse inmediata y cuidadosamente con agua, o lavarse con agua y jabón en caso de ser en la piel. Si no se han utilizado guantes para la aplicación, también se debe proceder al lavado completo de las manos con agua y jabón.

• ADVERTENCIAS SOBRE EL USO DE LA MILTEFOSINA TÓPICA

La miltefosina solución debe ser aplicada sobre la piel afectada una vez al día durante la primera semana de tratamiento, y posteriormente dos veces al día (por la mañana y por la noche, después de lavarse). El volumen de solución requerido depende de la superficie de tratamiento: 2 gotas/10 cm² (3 mg/10 cm²). El mínimo es una gota para un pequeño nódulo aislado. En pacientes con infiltración linfagítica cutánea debe ser respetado un margen de 3 cm alrededor de la infiltración visible. La dosis total diaria no debe exceder los 5 ml.

Para la aplicación de Miltefosina deben utilizarse guantes de plástico o látex. Después de aplicar las gotas en la zona de piel afectada, se debe realizar un ligero masaje para favorecer la absorción. Una vez se haya absorbido la solución,

se recomienda aplicar crema hidratante grasa neutra con finalidad de prevenir y paliar los efectos irritativos secundarios

En caso de lesiones ulceradas, el área tratada debe ser cubierta con una gasa o material similar. Deben evitarse los vendajes plásticos u otros materiales que impidan la transpiración de las lesiones.

Para evaluar correctamente la respuesta y si la tolerancia al tratamiento lo permite, la miltefosina se debe aplicar un mínimo de 8 semanas consecutivas. El tratamiento se realizará ininterrumpidamente hasta una completa desaparición de las metástasis cutáneas, recomendándose continuar con la medicación hasta 4 semanas después de obtenida la respuesta. En caso de regresión parcial o de la detención del crecimiento de las lesiones, el tratamiento debe continuarse tanto tiempo como sea posible.

- **INTERACCIONES**

Se desconoce por el momento si la miltefosina presenta interacciones con otros fármacos, por lo que se recomienda evitar otras medicaciones. En el tratamiento del cáncer cutáneo pueden emplearse otros quimioterápicos

- **REACCIONES ADVERSAS**

Aunque la ventana terapéutica es bastante estrecha, en general la administración oral de miltefosina ha sido bien tolerada, si bien se desarrolla cinetosis (mareos y pérdida del equilibrio) en algún momento del tratamiento hasta en un 40% de los pacientes. Las reacciones más frecuentes han sido leucocitosis, trombocitosis, irritación gastrointestinal con náuseas/vómitos, diarrea, constipación, toxicidad renal, toxicidad hepática y ocular. También se han observado aumentos de las transaminasas

En caso de intolerancia local se procederá a un ajuste de la dosis, por ejemplo, pasando a una aplicación diaria. Dependiendo de la gravedad de la reacción se debe suspender el tratamiento

D.3.7. INTERFERÓN GAMA⁴⁰

En estudios realizados, la inyección diaria de interferón gama combinado con antimoniales pentavalentes ha mostrado aceleración de la respuesta clínica e induce respuesta a largo plazo en los dos tercios de los casos que no responden al tratamiento con antimoniales pentavalentes solamente. El IFN actuaría como un coadyuvante. El costo limita su uso.

D.4. TRATAMIENTO DE ORIGEN NATURAL

Plantas medicinales utilizadas con mayor frecuencia en el problema de la leishmaniasis⁴¹

- PIÑÓN (*Jatropha curcas* L.), se utiliza el látex del tallo en forma externa para tratar heridas de leishmaniasis cutánea.
- CEDRO (*Cedrela fissilis* Vell.), se aplica el polvo de la corteza contra la uta.
- SANTAMARÍA (*Lepianthus peltatum* L), se aplica contra la uta continuamente el jugo de las hojas.
- BARBASCO (*Lonchocarpus nicou* DC), se emplean el emplasto de hojas y lavados con el cocimiento de hojas y raíces.
- CONDURANGO (*Marsdenia amylacea*), se utiliza la savia y la fécula de raíz tuberosa.
- PLÁTANO (*Musa* spp), se aplica en casos de uta sobre la zona afectada la resina del tronco.

⁴⁰ Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar, 1997-2000. Tesis para obtener Título de Segunda Especialización en Dermatología. Facultad de Medicina. 2002

⁴¹ Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. Rev Med Exp 2000

- GRANADILLA (*Passiflora laurifolia* L), en casos de uta se lava con el cocimiento de las hojas.

E. MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EVITAR COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS^{42, 43}

La mejor manera de prevenir la transmisión de la leishmaniasis es por medio del diagnóstico temprano y el tratamiento de la gente infectada. La enfermedad también se puede prevenir por medio del lavado cuidadoso de las manos. Los que habitan la misma casa y otros contactos cercanos deben ser examinados por un doctor inmediatamente y cada año por cinco años después del contacto con una persona que tenga la enfermedad. El doctor puede recetar medicina preventiva para algunos contactos.

Actualmente existen dos vacunas, aunque sus resultados no son superiores al 20% de los casos tratados. Se ha desarrollado una nueva vacuna para hombres en fase de patente, la función del anticuerpo desarrollado es impedir a la *Leishmania* reconocer los puntos de entrada de la molécula, El anticuerpo se ha probado "in vitro"; y solo se ha probado en animales, dando resultados prometedores.

Es importante evitar estar al aire libre en las horas de máxima actividad de la mosca de la arena, es decir, entre el anochecer y el amanecer. La forma más inmediata de prevención es protegerse de las picaduras del jején o flebótomo Si se sale al exterior en estas horas, habrá que intentar cubrir la mayor parte del cuerpo con ropa por medio del uso de repelentes insecticidas, utilizando

⁴² Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis.. 2000

⁴³ Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar, 1997-2000. Tesis para obtener Título de Segunda Especialización en Dermatología. Facultad de Medicina.. 2002

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

ropa adecuada y colocando mallas en las ventanas y mosquiteros tupidos impregnados de permetrina alrededor de las camas (en áreas endémicas) para reducir el riesgo de exposición.

En las zonas descubiertas se deben aplicar repelentes con N,N-dietilmetiltoluamida

Son igualmente importantes las medidas de salud pública para reducir las poblaciones del jején y los estanques de animales. Para ello:

- Control de los animales domésticos y en su caso sacrificio de los mismos.
- Rociamiento con insecticidas de: casetas de perros, aleros de las ventas y puertas, leñeras, estercoleros, madrigueras próximas a las casas, etc.
- Destrucción de las madrigueras de animales peridomésticos (ratas, ratones).
- La tenencia responsable de los perros y los cuidados domiciliarios para evitar la propagación del *Lutzomyia longipalpis* (caracha-í), mosquito que transmite la leishmaniasis, son fundamentales para frenar el avance de la enfermedad. Por eso, desde Salud Pública indican que dichas medidas deben aplicarse todos los días, de esta manera no sólo se logra disminuir el riesgo de contagio, sino que además se evita la proliferación del vector

La leishmaniasis visceral afecta el hígado, el bazo, los ganglios y otros órganos. Los signos clínicos son fiebre de larga duración, anemia, pérdida de peso y debilidad progresiva.

Desde el Área de Vigilancia Epidemiológica recordaron que una de las recomendaciones principales es mantener permanente la limpieza de los terrenos y baldíos, evitando la acumulación de hojas secas, porque a diferencia del vector que transmite el dengue y la malaria, "el caracha-í deposita los huevos en

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES

MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

sustancias orgánicas en descomposición y en ese sentido no hay una forma especial de buscar las larvas”.

En el caso de tener mascotas, las mismas deben estar protegidas con la pipeta repelente de mosquitos para evitar que sea picado por el mosquito transmisor; y por otro lado, hay que tratar de que los perros no estén deambulando en la vía pública. “Los perros son el reservorio principal de la leishmaniasis visceral, por eso tenemos que ser responsables en torno a la tenencia de los mismos”.

Siguiendo lo establecido se debe de:

- Eliminar la presencia de mosquitos en la vivienda (utilizando repelentes para insectos, pastillas, insecticidas, colocando mosquiteros o telas metálicas en aberturas).
- Destruir todo posible criadero de la larva. Erradicar hojarascas y malezas de los alrededores de las viviendas, localizar y desechar envases vacíos o recipientes inservibles, fumigar.
- Utilizar camisas de manga larga y pantalones en el caso de transitar por zonas con mosquitos
- Asear cuchas o sectores donde habitan los perros y evitar que sean picados por insectos.

Por otra parte, el Ministerio de Salud recuerda a la población que asista al Centro de Atención Primaria conocido en las comarcas, pueblos o barrios como puestos médicos en otros casos centros de salud, u Hospital más cercano ante la presencia de los siguientes síntomas:

- Fiebre prolongada
- Cansancio
- Pérdida de peso
- Aumento de abdomen

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES
MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

A su vez sugiere a los dueños de mascotas acudir al veterinario y estar precavidos ante los siguientes signos: Caída del pelo especialmente alrededor de los ojos y las orejas; Fatiga e inactividad; Adelgazamiento; Seborrea escamosa y Crecimiento de las pezuñas.

CAPITULO III CONCLUSIONES

Tomando en cuenta los objetivos utilizados en este trabajo se llegó a la conclusión que: La leishmaniasis es un grupo de enfermedades de distribución mundial, causada por especies de parásitos protozoos diminutos del género *Leishmania*. La leishmaniasis cutánea es la variante más frecuente. Con ella aparecen varias úlceras en la piel de la cara, los brazos y las piernas, que pueden dejar cicatrices permanentes. La leishmaniasis visceral es la forma más grave de la enfermedad, siendo mortal casi en la totalidad de los casos si el enfermo no recibe el tratamiento adecuado.

Existen en el País dos formas principales de la leishmaniasis mucocutánea definida por características geográficas y clínicas: la leishmaniasis (*uta*) y la leishmaniasis (*espundia*); siendo los agentes etiológicos del subgénero *Viannia*.

En el tratamiento se utilizan los antimoniales pentavalentes, como el estibogluconato sódico o el antimoniato de meglumina, administrados por vía intravenosa o intramuscular en dosis única diaria.

Actualmente los pobladores de la de las zonas rurales y mineras así como los de las zonas boscosas utilizan plantas con propiedades curativas contra la leishmaniasis, siendo de gran interés el valor de las plantas como fuente de agentes medicinales debido a sus constituyentes químicos, específicamente a los metabolitos secundarios.

Existen plantas medicinales que están siendo aplicadas para tratar la *uta*, sobre la zona afectada en forma de polvo, emplasto, cocimientos y lavados, tales como el piñón, barbasco, cedro.

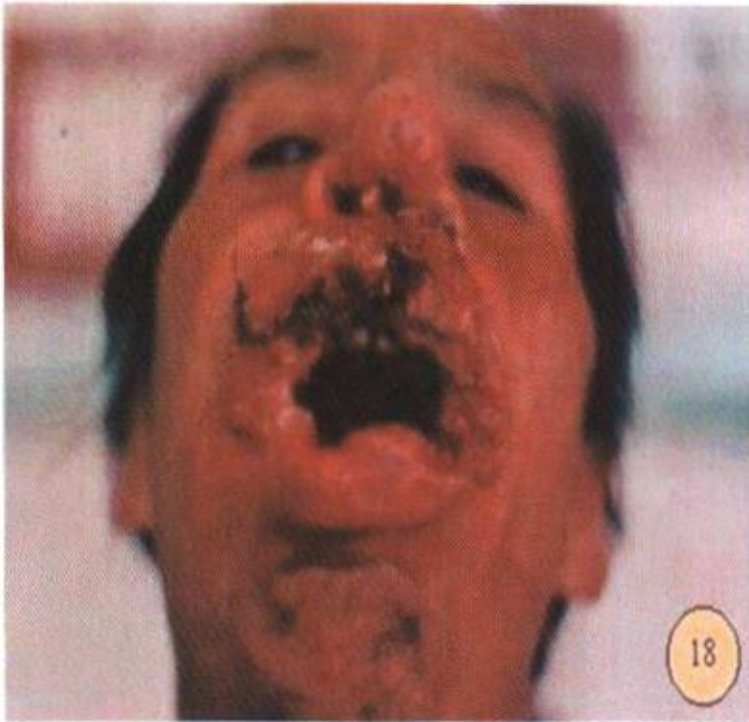
BIBLIOGRAFÍA

1. Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud, 2000.
2. Bonfante R, Barruela S. Leishmanias y Leishmaniasis en América con especial referencia a Venezuela. Caracas: Tipografía y Litografía Horizonte C.A. 2002
3. Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. Rev Med Exp 2000.
4. Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar, 1997-2000. Tesis para obtener Título de Segunda Especialización en Dermatología. Universidad Nacional. Facultad de Medicina.. 2002.
5. De Gopugui MR, Ruiz R. Leishmaniasis: a re-emerging zoonosis. Int J Dermatol 2003.
6. Diaz NL, Zerpa O, Ponce LV. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterization of the lesion. Exp Dermatol 2002.
7. Hall BF, Gramiccia M, Gradoni L, et al. Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defenses. Parasitol Today, 1991.
8. Hall LR, Titus RG. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophage functions that inhibit killing of *Leishmania major* and nitric oxide production. J Immunol. 1995.
9. León LA, León R. Las Rinopatías en la leishmaniasis tegumentaria americana.: Ed. Universitaria, 1979.
10. Lucas CM, Franke ED, Cachay MI, et al. *Leishmania (viannia) lainsoni*: first isolation. Am J Trop Med Hyg 1994.
11. Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis.. 2000.
12. Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal 2003.

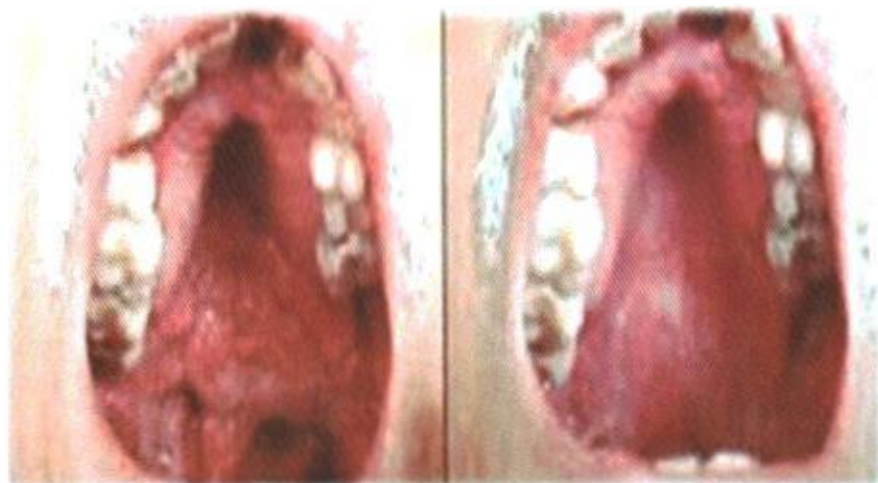
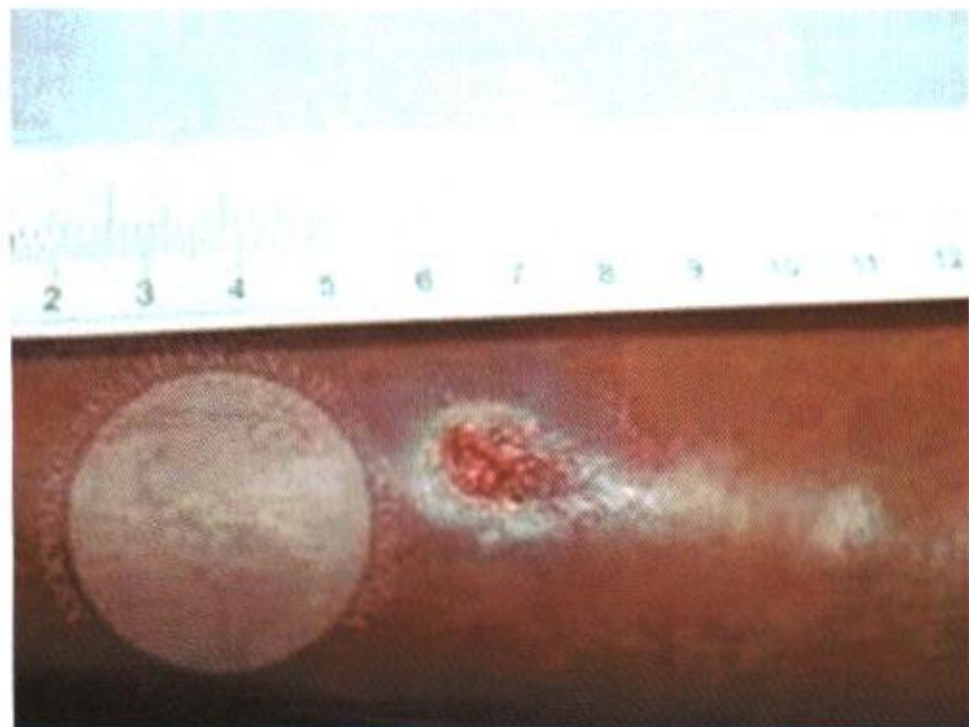
UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES
MANEJO TERAPÉUTICA DE LA LEISHMANIASIS

13. Neyra D. Las leishmaniasis. *Folia Dermatol Peru* 1997.
14. Pearson RD, De Quiroz Sousa A. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996.
15. Pesce H. Tropicales: Leishmaniasis tegumentaria. *Separatas*.1995;.
16. Salazar M, Castro E. Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de granada 1997-1999. *Dermatol Per* 2001.
17. Salazar R, Salazar J, Durand W, y col. Distribución geográfica (Diptera: Psychodidae) en el ámbito de la Dirección Regional de Salud 2000-2001. *Rev Med Exp Salud Pública* 2002.
18. Sánchez L, Sáenz E, Chávez M. Leishmaniasis. En: *Sociedad de Dermatología: Infectología y Piel.: Mad Corp Editores e Impresores*, 2000.
19. Tejada A. Leishmaniasis tegumentaria. Investigación epidemiológica-clínica de la leishmaniasis tegumentaria. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional. 1973.
20. Vidyashankar C, Noel GJ. Leishmaniasis. *eMedicine Journal* 2002.
21. Weedon D, Strutton G. Infecciones por protozoarios. En: *Weedon, Piel Patología Ed. Madrid: Original Marban libros S.L.* 2002.
22. World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Leishmaniasis control home page www.who.int/health-topic/leishmaniasis.htm

REPRESENTACIÓN FOTOGRÁFICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE LEISHMANIASIS







Pre Tratamiento

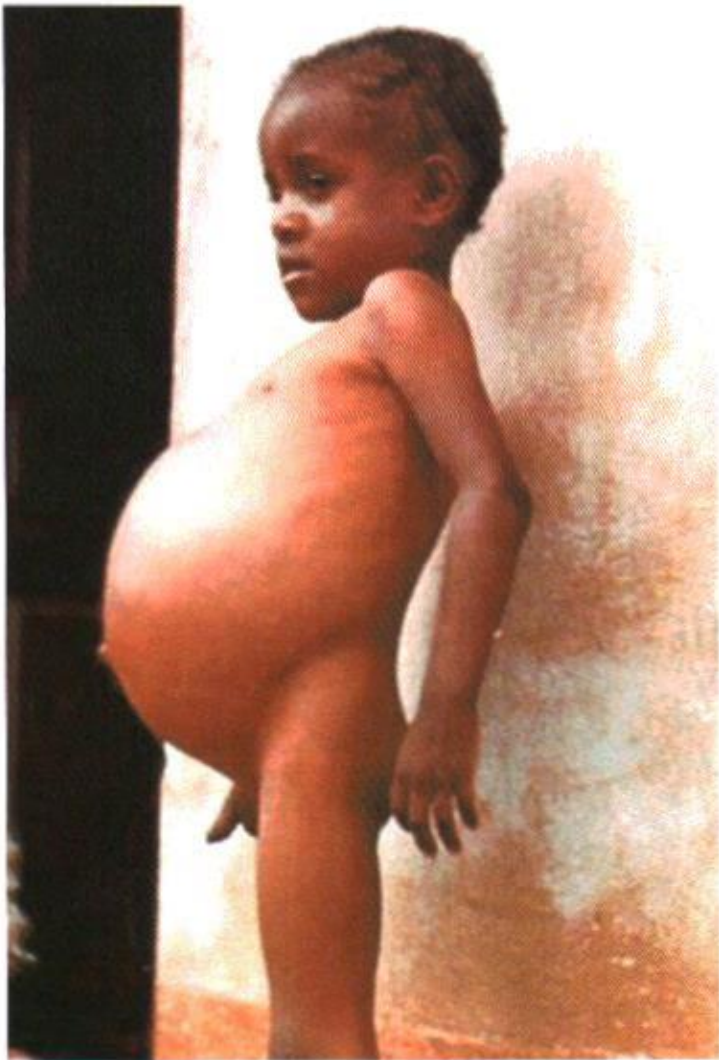
Post Tratamiento

Figura 5
Leishmaniasis Cutánea Intermedia Mucosa (LCM)

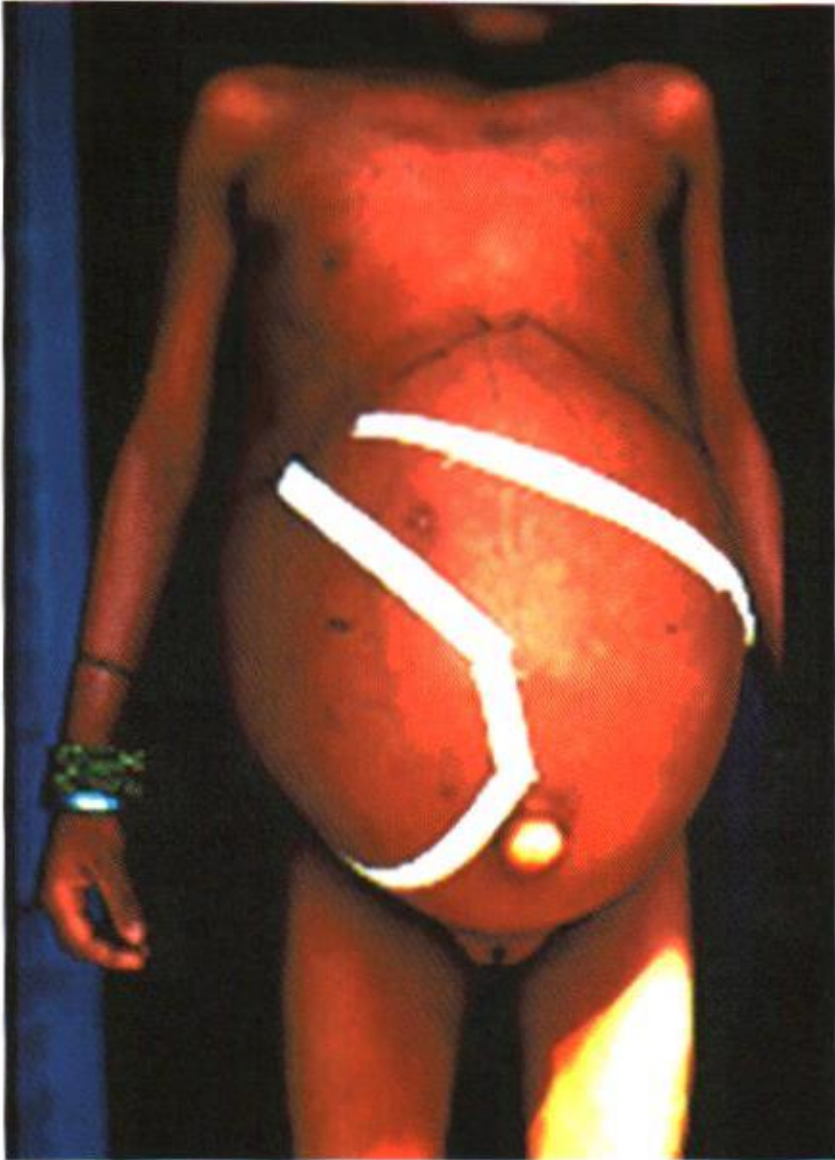


REPRESENTACION FOTOGRAFICA DE UNO DE LOS VECTORES









Cómo se contagia

- 1** El perro es el principal reservorio urbano del parásito de la leishmaniasis visceral y se contagia al ser picado por el mosquito infectado.



LEISHMANIASIS VISCERAL

Produce fiebre irregular prolongada, dolores abdominales y anemia.

La mortalidad es de 7% a 10%, especialmente en los niños pequeños.

Sin el tratamiento adecuado es mortal en un 90% de los casos.

- 2** El mosquito *Lutzomyia longipalpis* es el transmisor del parásito de la enfermedad.



- 3** Si un mosquito no portador pica a un perro infectado, se infecta y puede transmitir el parásito.

- 4** Si el mosquito infectado pica a una persona puede transmitirle la enfermedad.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

CASO PROBABLE

Paciente procedente o con antecedente de viaje en los últimos seis meses a zona con notificación de casos de leishmaniasis

ÚLCERA TÍPICA: Úlcera redondeada, bordes elevados, artemetosos, fondo limpio y de crecimiento lento
O
LESIONES ATÍPICAS: Nódulos, páculas, placas y lesiones verrucosas

Examen clínico completo
! descartar compromiso mucoso
! no administrar antibióticos locales, salicílicos

Suspecha de sobre infección bacteriana
(cefalosina o clindamicina por 5 días)

Realizar Examen directo

Antesgotos

SI

NO

CASO PROBADO

(+)

2do Examen Directo

(-)

Biopsia

Notificación

Parasiticos basales
! Electrocardiograma (>65 años)
! Pruebas hepáticas y renales

Evaluar compromiso mucoso

BX (+)

BX (-)

Diagnóstico diferencial

Electrocardiograma normal y AST/ALT <1,5
Unidades y creatinina <1 mg/dl

Electrocardiograma anormal o AST/ALT >1,5
Unidades o creatinina >1 mg/dl

Embarazo

Antibiótico parvoscóptico

Remisión a nivel especializado

Terminar terapia durante el embarazo

Seguimiento (28 días, Signos clínicos de curación)

SI

Curación

Seguimiento 6 meses

(+)

Examen Directo

Antibiótico parvoscóptico

Seguimiento (28 días, Signos clínicos de curación)

SI

Remisión y notificación

NO

PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS

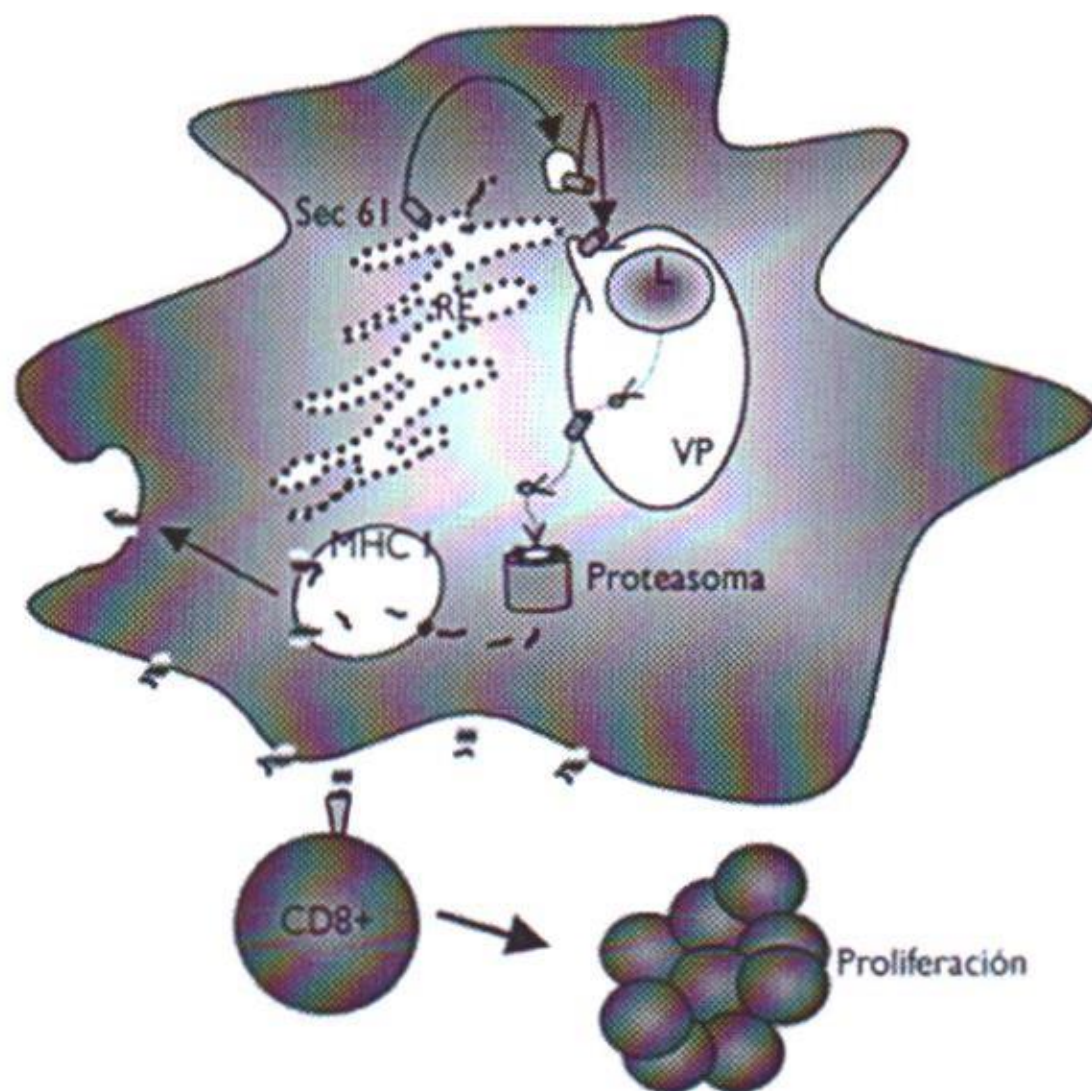


FIGURA 3. PROCESAMIENTO DE ANTÍGENOS DE LEISHMANIA MEDIANTE MHC I (MECANISMO DIRECTO). TRANSPRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS EXÓGENOS A TRAVÉS DE SEC 61

COMPORTAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS, NICARAGUA, 2007.

Semana Epidemiológica No. 29, Año 2008.

La existencia de Leishmaniasis fue descrita por primera vez en el país por el Dr. Francisco Baltodano en el año de 1917 en mineros de San Juan de Limay (Estelí), los cuales presentaban lesiones cutáneas características de la forma Cutánea Clásica. Sin embargo es hasta el año de 1980 que el Ministerio de Salud empieza a registrar los primeros casos de la enfermedad, al ser incorporada oficialmente al Sistema de Notificación Obligatoria mediante llenado de boleta E.N.O. Posteriormente comienzan a captarse casos de la forma Mucocutánea (Espundia), en la década de los años ochenta. La existencia de la forma Visceral en el país data de 1988 cuando el Ministerio de Salud registra el primer caso confirmado de la infección en una pacientita procedente de la Isla Zapatera, en el Gran Lago de Nicaragua. Es hasta Febrero de 1997 que se diagnostica por primera vez la existencia de la forma Cutánea Atípica en los SILAIS Chontales, Chinandega, Granada, Rivas, San Jose de los Remates, Muelle de los Bueyes y León.

Actualmente, el Programa Nacional de Control de La Leishmaniasis del Ministerio de Salud tiene identificadas cuatro formas clínicas de dicha infección. La más prevalente es la forma Cutánea Clásica (ulcerada o costrosa), reportando para el año 2002 un total de 7,247 casos, equivalente al 87.1% de todos los casos de Leishmaniasis captados a nivel nacional. En relación a la forma Mucocutánea se registraron 59 casos (2.3%), siendo Chontales, Río San Juan, Jinotega y Matagalpa los SILAIS con mayor captación. En relación a la forma Cutánea Atípica se captaron 2,680 casos, equivalente a 10.4%, siendo los SILAIS León, Chontales, Chinandega y Centro Nacional de Dermatología los que registraron mayor número de personas afectadas. En relación a la forma Visceral o Kala-azar el Programa registró 1,205 casos procedentes de los SILAIS León, Chinandega, Madriz, Estelí y Managua los cuales recibieron su tratamiento.

En Julio del 2002, Médicos del Mundo-España donó al Programa Nacional de Prevención y Vigilancia 930,011 ampolletas del tratamiento, las cuales fueron distribuidas a todos los SILAIS afectados.

Otro logro del Programa a ser destacado, es el fortalecimiento gradual de la capacidad diagnóstica de la infección, tanto por parte del personal médico como de los técnicos de laboratorio en 17 municipios altamente endémicos, situados en los SILAIS R.A.A.N., R.A.A.S., Río San Juan, Jinotega, Matagalpa y Chontales, lo que ha permitido confirmar el diagnóstico de Leishmaniasis Cutánea y visceral en al menos, 95% de los afectados captados.

Desde el año 2001 el Programa Nacional de Prevención y Vigilancia de Leishmaniasis implementa en todos los SILAIS afectados, las evaluaciones trimestrales por Cohortes de tratamiento, lo que nos ha permitido precisar que la Leishmaniasis es una infección curable, siempre y cuando se aplique el esquema a dosis correctas por un período de 20 días como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud. Además, se han obtenido "curas completas de la infección" en más del 90% de los casos tratados, lo que nos demuestra su eficacia como droga de primera elección en el tratamiento de la

enfermedad, causada en nuestro país por especies parasitarias del complejo *Brasiliensis* entre otras.

En relación a la cadena epidemiológica de transmisión de las Leishmaniasis, intervienen de forma activa diversos componentes: 1) el hombre en su rol de huésped accidental, 2) el vector conocido en el mundo científico como flebótomo, cuyo hábitat natural es el bosque húmedo tropical y 3) la gran diversidad de animales reservorios potencialmente infectados con el parásito causante de la infección.

Merece particular consideración, citar el apoyo sostenido al Programa de Leishmaniasis por parte de las ONGs: Fundación Damián de Bélgica, Médicos del Mundo-España y Luz del Día, el cual ha sido determinante en el mejoramiento del control de la enfermedad.

En relación al apoyo brindado por Fundación Damián de Bélgica al Programa Nacional de Leishmaniasis, podemos citar:

1. Financiamiento de actividades docentes sobre Leishmaniasis, dirigidas al personal médico y paramédico en los SILAIS más afectados.
2. Financiamiento de capacitaciones puntuales sobre Leishmaniasis dirigidas a personal de salud y comunitario local (auxiliares de enfermería de P/S, Promotores, Colvol y Brigadistas de Salud) en 16 municipios afectados, lo que ha permitido entrenar a los mismos en la toma del Frotis Directo, equipamiento con los Kit-Leishmaniasis para garantizar la realización de los mismos y aplicación del esquema de tratamiento en las comunidades de difícil acceso.
3. Apoyo con pequeño material de laboratorio a los municipios afectados para garantizar la realización del Frotis Directo en pacientes con lesiones sospechosas.
4. Financiamiento para elaboración de material educativo y de promoción (afiches, trípticos, rotafolios, mochilas, camisetas, gorras, cartillas, etc.).
5. Financiamiento de cuñas radiales locales en seis municipios afectados.
6. Financiamiento del proceso de supervisión, monitoreo y evaluación del Programa por parte del nivel central y sede SILAIS a los municipios más afectados por la forma Cutánea Clásica y Mucocutánea.
7. Financiamiento de la papelería del Programa (Libro de Registro, formatos y Guía de Supervisión).
8. Suministro de Glucantime y jeringas descartables de 5 y 10 cc. para el tratamiento de los casos en seis municipios afectados.
9. Financiamiento a los SILAIS R.A.A.N. (Las Minas), Jinotega (Cuá, Bocay y Jinoteguita), Matagalpa (La Dalia, Rancho Grande y Waslala), Chontales (Nueva Guinea y Rama), Río San Juan (San Carlos y El Castillo) para realizar trabajo comunitario de terreno en las comunidades más afectadas, enmarcado en: la detección de casos sospechosos, toma de muestra, aplicación del esquema con Glucantime, charlas educativas sobre medidas preventivas, etc.).
10. Apoyo al equipo del nivel central, SILAIS Chontales y León con financiamiento para garantizar la detección, diagnóstico, aplicación de tratamiento y valoración de pacientes con Leishmaniasis Cutánea Atípica.
11. Financiamiento para actividades docentes sobre Leishmaniasis Cutánea

Atípica y Visceral dirigida al personal médico y paramédico de los municipios más afectados en los SILAIS León, Chinandega, Managua, Granada y Boaco.

En relación al apoyo de Médicos del Mundo-España al Programa, además del suministro de Glucantime, podemos citar la ejecución de dos importantes proyectos de control de Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en los SILAIS Río San Juan, granada y Chontales que involucró: la detección activa de casos sospechosos, diagnóstico de laboratorio, tratamiento de los casos confirmados y charlas educativas con énfasis en la difusión de medidas preventivas contra la infección.

Luz del Día apoya desde hace cinco años al Programa de Leishmaniasis, inicialmente en el SILAIS Matagalpa, luego Jinotega y actualmente Chontales con suministro de Glucantime para todos los afectados captados por el Programa, valoración especializada de pacientes con cuadros complejos de la infección y actualmente está prevista la construcción de un Centro destinado a la atención de pacientes confirmados con Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea en el municipio El Rama del SILAIS Chontales.

Durante el año 2009, la captación de casos continua en los SILAIS donde la enfermedad es endémica, con el inconveniente del desfase en la adquisición del glucantime, ocasionado por el incumplimiento en la oferta por la casa comercializadora del antimonio de meglunina.

Para las compras del año 2003, Fundación Damián, Médicos del Mundo España, Unión Europea y Ministerio de Salud, han comprometido fondos por un total de U\$ 810,000 dólares para garantizar el tratamiento a los afectados en el país. Para las adquisiciones de medicamentos de alta calidad y precios razonables, hemos contado con la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud.

Complejo Nacional de Salud
"Dra. Concepción Palacios"
Costado Oeste Colonia Primero de Mayo
Managua, Nicaragua
PBX: (505) 289-4700
Sector Postal: 15AB
Apartado Postal: 107