

## REVISIÓN

# Quimioterapia de la leishmaniasis cutánea localizada

José Y. Yépez<sup>1</sup>, José V. Scorza Dager<sup>2</sup>

Los antimoniales pentavalentes son considerados las drogas de primera línea recomendadas para el tratamiento de las leishmaniasis; presentando como desventajas su inactividad al ser suministradas por vía bucal, el incremento desproporcionado en su costo y sus efectos cardio y nefrotóxicos lo cual obliga a la búsqueda de alternativas terapéuticas. Con el objeto de conocer algunos fármacos usados en la terapéutica de las leishmaniasis se realizó ésta revisión bibliográfica y se propusieron algunos esquemas terapéuticos basados en modelos experimentales y experiencias clínicas desarrolladas en nuestros consultorios

**Palabras claves:** Quimioterapia, Leishmaniasis cutánea, experiencias terapéuticas.

## INTRODUCCION

Las leishmaniasis constituyen un complejo de enfermedades causadas por hemoflagelados del género *Leishmania* spp., que se observan en regiones tropicales y subtropicales del mundo, con una incidencia estimada de dos o tres millones de casos por año y una prevalencia de 12 millones de casos en la población mundial. (Ashford *et al*, 1982; Croft *et al*, 1981) En Venezuela se presentan todas las formas clínicas, siendo la más frecuente la tegumentaria, cuya endemidad es conocida en 22 de las 24 entidades político-territoriales, con una casuística acumulada desde 1955 a 1984 de 20.000 casos, con un promedio de 700 por año (Scorza *et al*, 1986) afectando en mayor proporción a las poblaciones suburbanas y rurales asociadas a áreas cafetaleras (Berman, 1997; Scorza *et al*, 1985) con una prevalencia superior al 20% en la población de áreas endémicas evaluadas por intradermo-reacción

(IDR) (Bonfante *et al*, 1992; Scorza *et al*, 1983). Las entidades de mayor incidencia son las ubicadas en la cordillera andina (estados Tachira, Merida, y Trujillo) con un 56% de los casos registrados en el país (Scorza *et al*, 1986). Los antimoniales pentavalentes: stibogluconato de sodio (Pentostan®) y el antimonio de n-metilglutamina (Glucantime®) son consideradas las drogas de primera línea recomendadas para el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria (Steck, 1972). Sin embargo, su potencial cardio y nefrotóxico (Berman, 1985), su inactividad al ser usado por vía bucal, el incremento desproporcionado de su costo y la poca disponibilidad en el mercado son factores que obligan a la búsqueda de alternativas terapéuticas tendientes a minimizar los efectos colaterales y tóxicos causados por estas drogas, disminuir los costos, incrementar los beneficios y garantizar su disponibilidad en el arsenal terapéutico

## PASADO Y PRESENTE

### *Arsénico trivalente y arsénico pentavalente*

En relación a las aplicaciones terapéuticas de los arsenicales orgánicos, se pueden afirmar que los trivalentes son altamente treponemidas y los pentavalentes actúan contra protozoos y helmintos. Las

---

<sup>1</sup>Jefe de la Unidad de Medicina Tropical y Parasitología «J. Vicente Scorza B». C.I.B. U.N.E.F.M., Proyecto parcialmente financiado por el Centro de Investigaciones Biomédicas y Decanato de Investigación y Desarrollo. e-mail: yyepez@hotmail.com

<sup>2</sup>Investigador Adjunto Centro de Investigaciones «José Witremundo Torrealba» Nucleo Universitario «Rafael Rangel» U.L.A.

acciones importantes del arsénico se atribuyen a su forma trivalente; los arsenicales pentavalentes in vivo son reducidos parcialmente a la forma trivalente.

### MECANISMOS DE ACCIÓN

Todos los arsenicales reaccionan con los grupos sulfhidrilos de las células, inhibiendo los sistemas enzimáticos sulfidrílicos fundamentales para el metabolismo celular (Steck, 1972).

La fracción arsenóxido de los arsenicales se combina con el grupo sulfhidrilo. La selectividad de los arsenicales para actuar sobre el parásito puede deberse a dos causas: la facultad de los arsenóxidos de penetrar con mayor facilidad en el parásito que en la célula del hospedador y/o que las enzimas sulfidrílicas del parásito sean más susceptibles que la de los tejidos del hospedador vertebrado infectado.

### EFFECTOS TÓXICOS

La encefalopatía es el efecto tóxico más común de los arsenicales orgánicos. Se han observado casos de encefalopatía con dosis terapéutica de arsenicales orgánicos pentavalentes. Las alteraciones hematológicas y de médula ósea causadas por estas drogas son muy graves, afortunadamente poco frecuente.

En el hígado los arsenicales trivalentes son capaces de producir lesiones parenquimatosas, que pueden generar insuficiencia hepática aguda y causar la muerte; en otros casos, pueden producir pericolangitis y trombos de bilis en los conductos bilíferos; así mismo se puede observar congestión pulmonar con petequias, pleuritis, hemorragias subepicárdica, distensión estomacal e intestinal, congestión hepática y renal y distención de la vejiga urinaria (Steck, 1972).

### ANTIMONIALES HETEROCÍCLICOS.

La estructura química de muchos antimoniales heterocíclicos no ha sido hasta ahora dilucidada, siendo su característica fundamental el hecho de que se presentan con mayor frecuencia, en la forma tetravalente o hexavalente que en la

trivalente o pentavalente que es la configuración con efectos terapéuticos (Steck, 1972).

La mayoría de los agentes anti-*Leishmania* que contienen antimonio como parte de su estructura heterocíclica, son derivados de los constituyentes oxiácidos del elemento. Sin embargo se insiste en considerarlos complejos óxidos de variados niveles de hidratación, más que verdaderos ácidos

### ANTIMONIALES TRIVALENTES HETEROCÍCLICOS.

Este tipo de antimoniales usualmente es el resultado de la interacción del trióxido de diantimonio con hidroxil-ácido o fenoles o dihidricos, o algún derivado de carbohidrato. El mejor conocido de esta clase es el tártaro emético. El uso de este compuesto químico en la terapia antiprotozo, tuvo sus inicios en la quimioterapia de la tripanosomiasis y posteriormente comenzó su uso en las leishmaniasis, donde se le atribuyó el mérito de lograr el 90% de la tasa de curación de la leishmaniasis visceral y por lo tanto disminuir su tasa de mortalidad al 10% (Steck, 1972).

Durante años se trató de establecer la estructura química de este compuesto haciendo uso de estudios cristalográficos. Estos han confirmado que el tártaro debe ser considerado un derivado del antimonito ( $Sb(OH)_4$ ), en el cual el  $Sb^{III}$  actúa como átomo asimétrico, que al combinarse con el agua, el hidroxil se une a diferentes moléculas de antimonio resultando enlaces Sb-O-Sb.

### EFFECTOS ANTI-*Leishmania*.

El tártaro emético merece comentario especial como agente anti-*Leishmania* debido a que fue el primer antimonial probado clínicamente en el tratamiento de las leishmaniasis mucocutánea por Vianna en 1912; según refieren Berman *et al* (1988). Posteriormente, fue usado en casos de leishmaniasis visceral infantil en el Mediterráneo otorgándosele a este fármaco, niveles de respuestas adecuadas en este tipo de infección con altos índices de mortalidad en esta región del mundo (Berman *et al*, 1988).

## ANTIMONIALES PENTAVALENTES HETEROCÍCLICOS.

La condición heterocíclica de los antimoniales pentavalentes es el factor de mayor significancia en la disminución de la toxicidad de la droga (Berman *et al*, 1988). Se ha establecido que los antimoniales trivalentes tienen marcadamente mayores niveles de efectos colaterales en mamíferos, que los de tipo pentavalente; dicho así, aunque los pentavalentes mantengan efectos cardiotóxicos, poseen mayor rango de seguridad para su uso con propósitos terapéuticos.

Los antimoniales de uso como agentes anti-*Leishmania* con respuesta más efectiva presentan enlaces tipo Sb-O. En este grupo se incluyen: gluconil-antimoniato sódico y el antimoniato de meglumina. Estos compuestos se caracterizan químicamente por la estabilidad que proporciona el enlace Sb-O, lo cual se refleja en la disminución de la toxicidad y en la estructura de la droga, lo cual le confiere mayor pureza (Steck, 1972).

## GLUCONATO SÓDICO DE ANTIMÓNIO (STIBOGLUCONATO DE SODIO).

La historia de este compuesto, resume una serie completa de investigaciones con antimoniales, desde que Vianna introduce el tartaro emético en la terapia de las leishmaniasis. En la descripción original, este producto se obtiene de la combinación de ácido antimónico con ácido glucónico sometido a calentamiento, neutralizado con hidróxido de sodio, y el producto, precipitado con metanol (Steck, 1972). La estructura química está representada por dos moléculas de gluconato acopladas por puentes de oxígeno a dos moléculas de antimonio, con tres átomos de sodio balanceando las tres cargas negativas del resto de la molécula. El peso molecular es de 756 gramos/mol y la osmolaridad de una solución de 100 mg.Sb/ml es de 1644 mmosmol.

## ACTIVIDAD ANTI- *Leishmania*.

Este fármaco es considerado el antimonial más potente y mejor tolerado, traducándose en un gran avance en el manejo terapéutico de esta compleja

entidad nosológica. Mottram & Coombs (1985) refieren «no existen reportes sobre el mecanismo de acción anti-*Leishmania* de los antimoniales» (Mottram *et al*, 1985). Posteriormente Berman *et al* (1987) demostraron que el Stibogluconato de sodio inhibe específicamente la ruta glucolítica y la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos en los amastigotos de *Leishmania mexicana* lo cual genera un bloqueo específico de la fosforilización del ADP en dicho parásito ( Berman *et al*, 1987).

## METABOLISMO Y TOXICIDAD.

La mayoría de los antimoniales se encuentran en sangre inmediatamente después de ser administrados, observándose una gran afinidad por los tejidos infectados con *Leishmania sp.*, la excreción de la droga se inicia a las seis (6) horas de ser administrados y a las veinticuatro (24) ya se ha eliminado la mayoría de la misma (Steck, 1972).

Los antimoniales poseen una amplia gama de efectos tóxicos e intolerancia. El Stibogluconato de sodio tiene efectos cardio y nefrotóxicos comprobados, aunque posee la ventaja de tener un mayor rango de tolerancia y mayor velocidad de excreción que el resto de los antimoniales. Estos efectos se detectan cuando los tejidos alcanzan niveles de saturación, lo cual explica el margen relativo de seguridad otorgado a la droga. Las reacciones anafilácticas con este antimonial son extremadamente raras (Berman, 1985).

## ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (GLUCANTIME®).

Es una sal del ácido antimónico, considerada como un aporte de mucha valía por su efectividad y tolerancia en la terapéutica de las leishmaniasis.

## EFEECTO ANTI-*Leishmania*.

Al igual que el Stibogluconato de sodio el antimoniato de meglumina actúa inhibiendo la ruta glucolítica y la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos. Es considerado el antimonial de elección para el

tratamiento de las leishmaniasis tegumentaria y visceral.

#### TOXICIDAD Y METABOLISMO.

En relación a la toxicidad, Goodwin & Page (1943) expresaron que la menor toxicidad de los antimoniales pentavalentes en relación a los trivalentes, se debe a la mayor velocidad de excreción de los pentavalentes por la orina. Estos mismos autores demostraron por polarografía, que el cambio de valencia de antimonio pentavalente a trivalente ocurre en seis (6) horas en los tejidos animales. De igual forma establecieron que el 88% del antimonio inyectado a pacientes con leishmaniasis visceral es eliminado por la orina en 24 horas y que este porcentaje de eliminación fue similar independientemente de la dosis y la vía de administración, haciendo la salvedad de que la velocidad de eliminación se incrementó cuando el medicamento fue administrado por vía intravenosa.

#### ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS Y NEUROLÉPTICOS FENOTIACÍNICOS.

Uno de los aspectos que resalta de la biología de los parásitos leishmánicos es su capacidad para mantener estable su pH interno a través de todo su ciclo vital, a pesar de ser expuesto a un elevado gradiente protónico externo entre los que se incluye el pH alcalino del tubo digestivo de los flebotominos, el pH neutro de la circulación sanguínea de los hospedadores vertebrados y un pH ácido (4.5 – 5.0) en la vacuola lisosomal de los macrófagos infectados (Bray & Alexander, 1987; Zilberstein, 1990). Esta capacidad amortiguadora se debe a una enzima H<sup>+</sup>-ATPasa localizada en la membrana plasmática del parásito.

Ha despertado especial interés el hallazgo de que algunos antidepresivos tricíclicos y agentes neurolépticos fenotiacínicos pueden inhibir la enzima H<sup>+</sup>-ATPasa específica de la membrana de los parásitos leishmánicos, desactivando así el transporte activo y desequilibrando el pH interno de los mismos (Zilberstein, 1990). A pesar de esta perspectiva potencial, el valor de estos fármacos como elementos fundamentales del arsenal terapéutico anti-*Leishmania*

dista mucho de su efectividad, debido a los indeseables efectos secundarios que producen en el hospedador humano los niveles necesarios para aniquilar las *Leishmania* (Zilberstein, 1990).

#### INHIBIDORES DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS.

En el género *Leishmania* la hipoxantina es la base indispensable para la síntesis de nuevos nucleótidos purínicos, tales como la Adenosina y Guanosina Trifosfato (ATP y GTP), las cuales son necesarias para la formación de los ácidos nucleicos y para la producción de energía (Berman, 1985; Marr, 1990; Wang, 1987) Las *Leishmania* son auxotróficas para las purinas, es decir que no son capaces de sintetizar de novo nucleótidos de purina, por lo que la fuente primaria de nucleótidos purínicos proviene de la fosforilización de nucleósidos o bases nitrogenadas obtenidas a partir de productos de la ruptura de los tejidos del hospedador, por la acción de la enzima nucleósido purina fosforribosiltransferasa (Berman, 1985; Weinrauch *et al*, 1987). Es importante señalar que estas enzimas en los mamíferos poseen especificidades diferentes a las de la *Leishmania* por lo que muchos de los análogos sintéticos de las purinas son metabolizados y excretados por el hombre pero transformados e incorporados al ARN de las *Leishmania* produciéndose así el efecto letal en el parásito (Avila & Casanova, 1992; Marr, 1983, 1990).

Entre los 300 o más análogos purínicos que se han sintetizado, el más promisor para el manejo terapéutico de las leishmaniasis ha resultado ser el allopurinol, el cual es un análogo de la hipoxantina, inhibidor de la síntesis de ácido úrico en las células de los mamíferos y de uso común en el tratamiento de la gota. La administración del Allopurinol® y su ribonucleósido, tanto *in vitro* como *in vivo*, ha demostrado tener eficacia esperanzadora en el tratamiento clínico y experimental de las leishmaniasis. En Kenya, Kager *et al*, (1981) refieren que 3 de 6 pacientes con Kala-azar (LV) que no respondieron satisfactoriamente al tratamiento con Pentostam®, suprimieron sus síntomas después de la administración de Allopurinol® (Kager *et al*, 1981). En la India Jha (1983) logró suprimir la sintomatología de 14 pacientes con Kala-azar con el uso de esta droga con

dosis de 300 a 1200 mgr/día durante un período de por lo menos 14 días. En lo que respecta a las leishmaniasis tegumentaria, Marsden *et al* (1984) no observaron eficacia alguna de esta droga en infecciones causadas por *Leishmania (V) braziliensis braziliensis*. Es importante resaltar que en la terapéutica de las diferentes formas clínicas de presentación de esta entidad nosológica, el fármaco en referencia fue dosificado desde los 15 mgr/Kgr/día hasta 1250 mgr/Kgr/día.

Berman (1985) sugiere que el Allopurinol® debe administrarse en combinación con los antimoniales y no como droga de primera línea en el tratamiento de las leishmaniasis.

#### DIAMIDINA.

Las diamidinas son sustancias orgánicas sintéticas que poseen dos grupos amidina o guanilo unidos entre sí por una cadena que comprende generalmente dos grupos bencénicos (diamidinas aromáticas). Los compuestos de mayor interés para la terapia medicamentosa anti-*Leishmania* son los siguientes: Estilbamidina (4,4-diamidinoestilbeno), propamidina (4,4-diamidino-fenoxipropano) y Pentamidina (4,4 diamidino-fenoxipentano). De las tres, la estilbamidina es la más potente, no obstante, la pentamidina es la más valiosa por su estabilidad, baja toxicidad y facilidad de administración (Webster, 1986). Esta última es un reconocido agente terapéutico alternativo para el tratamiento de las leishmaniasis, ya que se excreta lentamente, es almacenada en hígado y riñón durante meses y se recomienda especialmente en casos que no responden al tratamiento convencional con antimoniales pentavalentes. La dosis recomendada es de 4 mgr/Kgr/día por 14 días. (Olliaro *et al*, 1993)

Low-A-Chee *et al* (1983) refieren 82% de cura en 110 pacientes con leishmaniasis cutánea, sin efectos colaterales severos con una dosificación de 2 mgr/Kgr/interdiario en siete sesiones. Soto *et al* (1995) en Colombia, aplicando la dosis y el mismo régimen terapéutico que Low-A-Chee, lograron 96% de cura clínica con efectos colaterales en 30% de los individuos tratados. Los mismos autores (Soto *et al*,

1994) lograron porcentajes de cura de 84% y 96% con dosis de 2 y 3 mgr/kgr/interdiario respectivamente hasta completar un ciclo de tratamiento en cuatro sesiones. Los autores concluyeron que el régimen de 3 mgr/kgr/interdiario en cuatro sesiones es óptimo para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia y competitivo con el esquema convencional con antimoniales en cuanto a porcentaje de cura, toxicidad, tiempo de atención médica, costos de la droga y tiempo de cura clínica.

El mecanismo de acción anti-*Leishmania* de la pentamidina es poco conocido, aunque se sabe que actúa a nivel del complejo mitocondrial-kinetoplasto (Hentzer & Kobayasi, 1977). Delain *et al* (1971) propusieron que en *Trypanosoma cruzi* la droga se intercala en la doble hélice del DNA, a nivel del par de bases Adenosina – Timina, bloqueando así la replicación del ADN.

#### SULFONAS

Estas son drogas sintéticas derivadas de la Diaminodifenilsulfona (DDS) comúnmente llamada Dapsona®, emparentados con los antibióticos de la familia de las sulfonamidas (Sande & Mandell, 1992). La Dapsona es de uso común en el tratamiento de la Lepra y a pesar de ser la más tóxica de las sulfonas sustituidas, es la más activa a dosis menores y de menor costo que el resto. Este medicamento ha sido indicado en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en la India, como droga de primera línea con dosis de 4 mgr/kg/día por seis semanas, obteniéndose tasas de curación de 82% y efectos tóxicos no muy severos. Esta droga de acuerdo a Dogra *et al* (1986, 1990) y Dogra (1991, 1992) posee las siguientes ventajas:

1. Es muy económica.
2. Disponibilidad en los países donde la leishmaniasis cutánea es endémica.
3. De uso por vía oral.
4. Efectos colaterales poco frecuentes y severos.

Contrastando con los resultados obtenidos por este grupo de investigadores hindúes, Yépez & Rojas (resultados no publicados) encontraron que pacientes procedentes de zonas endémicas para leishmaniasis cutánea del Estado Trujillo, en los Andes Venezolanos, exhiben efectos colaterales severos como anemia hemolítica y rash cutáneo, al ser tratados con este medicamento a la mitad de la dosis usada por los investigadores hindúes citados. Estos autores refieren cura de 9 pacientes de un total de 15 tratados. (60%).

Se ha propuesto como acción leishmanicida de la Dapsona® su interferencia en la biosíntesis del ácido fólico (Mandel & Sande, 1991) o probablemente por la inhibición de la incorporación de la colina dentro de la lecitina en la membrana celular, alterándose de este modo la síntesis de fosfolípidos (Dogra, 1991).

#### ANTIBIOTICOS.

#### ANFOTERICINA B.

La Anfotericina B es uno de los dos antibióticos producido por *Streptomyces nodosus*. Químicamente es un antibiótico macrólido, poliénico anfótero (macrólido: contiene un anillo lactónico voluminoso de 12 o más átomos, poliénico: contiene muchos dobles enlaces). Este antibiótico ha demostrado ser muy activo contra promastigotos y amastigotos de *Leishmania sp. in vitro e in vivo*, conociéndose además por sus propiedades antimicóticas. (Dogra, 1992; Neal, 1987) Esta droga se reserva para los casos de leishmaniasis visceral y mucocutánea que no responden al tratamiento convencional con antimonio pentavalente; la misma se administra lentamente por vía intravenosa a dosis de 2 mgr/Kgr/ interdiario, la excreción de la droga es lenta y se han demostrado trazas en la orina a las 7 – 8 semanas luego de finalizado el tratamiento (Brycenson, 1987; Rondon *et al*, 1985). No es considerada una droga de primera línea, aunque existe mucho interés quimioterapéutico por su modo de acción ya que se une firmemente a los esteroides y fosfolípidos de la membrana celular de los parásitos leishmánicos, preferiblemente a los esteroides sustituidos en el C24, tales como el ergosterol que es

el principal esteroide en las membranas plasmáticas de estos flagelados. De esta forma se perturba irreversiblemente la permeabilidad y el transporte de membrana, formándose poros por donde se escapan iones y otras moléculas del citoplasma del parásito, afectando así la vida del protozoo. (Berman, 1997; Neal, 1987; Olliaro & Brycenson 1993).

La elevada toxicidad de este fármaco se debe a que no solo afecta los esteroides de la membrana del protozoo sino también, se une a los esteroides de las células de los mamíferos, alterando su permeabilidad; hay que acotar que esta unión es irreversible.

#### AMINOSIDINA (MONOMICINA; PAROMOMICINA).

Es un antibiótico aminoglucósido, aislado de cultivos de *Streptomyces rimosus* que contiene en su estructura tres aminoazúcares. No se absorbe cuando se administra por vía bucal y se dispone como solución inyectable por vía intramuscular o intravenosa. (Sande & Mandell, 1992)

Desde inicios de la década de los sesenta este antibiótico se ha usado en Rusia para tratar la leishmaniasis cutánea producida por *Leishmania (L.) tropica y/o Leishmania (L.) major* en animales experimentales. Subsecuentes experimentos *in vitro e in vivo* han confirmado esas experiencias previas, tanto para especies visceralizantes como no visceralizantes. (Olliaro & Brycenson, 1993).

En la búsqueda de esquemas terapéuticos menos tóxicos y más económicos para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en zonas endémicas del Estado Trujillo, en los Andes Venezolanos, Rezzano *et al* (1982, 1984) aplicaron por vía sistémica una mezcla de N-metil-glucamina y aminosidina, encontrando actividad sinérgica experimental. Posteriormente Scorza *et al* (1986, 1988) aplican clínicamente esta experiencia y logran reducir la «dosis total máxima del aminoglucósido usado por los rusos a menos de la mitad y el Glucantime® al 17% de la dosis usual requerida para un tratamiento

exitoso; además se reduce a un sexto o un noveno el período total del tratamiento con Glucantime®.

En relación a las especies de *Leishmania* capaces de visceralizar, la aminosidina ha resultado ser igualmente eficaz *in vitro e in vivo* tanto sola como en combinación con antimoniales con dosis de 12, 16 y 20 mgr/kg/día respectivamente con un período de tratamiento entre 14 y 21 días. Villegas (1992) logra reducir la cantidad de aminoglucósido a 6,25 mgr/kg/día y el de Glucantime® a 16 mgr/kg/día durante 10 días en el tratamiento experimental y clínico de la leishmaniasis visceral en el Estado Trujillo logrando la cura clínica en todos los casos.

Hasta el presente no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la aminosidina contra los parásitos leishmánicos; aunque Messer *et al* (1984) detectan, mediante análisis ultraestructural por microscopía electrónica de transmisión (M.E.T), que este fármaco produce enrrollamiento del retículo endoplasmático. Sin embargo, se podría especular que posiblemente la aminosidina actúe a nivel de la síntesis proteica (ribosomas), lo cual se apoya en el modo de acción, de este tipo de fármacos sobre las bacterias (Sande & Mandell, 1992).

#### AZOLES (IMIDAZOLES Y TRIAZOLES).

El ergosterol es el esteroles más abundante en la membrana de los parásitos leishmánicos y de los hongos. La biosíntesis de este esteroles se realiza a partir del acetato, vía escualeno y lanosterol. Los antibióticos sintéticos de la clase de los azoles, que contienen un anillo azólico en sus estructuras, tiene la capacidad de inhibir la síntesis de este esteroles al actuar sobre la C-14 demetilasa, quedando así bloqueada la transformación del lanosterol en ergosterol al no poder demetilarse aquel, por ende se acumulan muchos intermediarios, especialmente lanosterol, en la membrana celular del parásito, por lo que esta no puede biosintetizarse de forma adecuada, perdiendo su permeabilidad y actividad enzimática, por lo que el protozoo sucumbe al quedar inhibido su crecimiento. De igual forma se ha demostrado que estos fármacos interfieren en la interconversión de los esteroides en

los tejidos de los mamíferos, en los cuales el lanosterol participa en la síntesis de los mismos; por lo que cuando los individuos son sometidos a regímenes terapéuticos con este grupo de medicamentos se puede observar con frecuencia una disminución importante en los niveles de testosterona. (Berman, 1985; Delain *et al*, 1971)

Los azoles se pueden dividir en imidazoles y triazoles; dentro de los imidazoles, el ketoconazol ha sido el compuesto más empleado en el manejo quimioterapéutico de las leishmaniasis humana. En este sentido, Urcuyo & Zaias (1982) reportan la cura clínica de 6 pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con ketoconazol (400mgr/día/ por tres meses). Weinrauch *et al* (1987) refieren que 100 pacientes con leishmaniasis cutánea debida a *Leishmania (L) major* fueron tratados con ketoconazol (200 – 400 mgr/día) lográndose la cura clínica en el 70% de los mismos en un período de 4 a 6 semanas, no observándose efectos colaterales en ninguno de los individuos sometidos a este esquema terapéutico. De igual manera, Scorza *et al* (1986), refieren eficacia del Ketoconazol a dosis de 400 mgr día en dos tomas, en el tratamiento de 38 casos urbanos de leishmaniasis cutánea, requiriendo una media de 80 dosis; sin referir efectos colaterales, ni recaídas luego de un año de seguimiento.

Con respecto a los triazoles, el más usado ha sido el Itraconazol el cual es el menos tóxico y el que posee un perfil farmacocinético más favorable por ser retenido en la piel por más de dos semanas luego de culminado el esquema terapéutico. Una dosis de 200 mgr ingerida en ayunas durante seis semanas ha producido resultados satisfactorios. (Albanese *et al*, 1989; Borelli, 1987; Dogra, 1992)

#### ULAMINA.

Es un compuesto antimonial potencialmente leishmanicida sintetizado y evaluado farmacológica y toxicológicamente en los laboratorios de la Facultad de Ciencias de la Universidad de los Andes (Venezuela) por Scorza Dager (2000), en diferentes modelos animales, que al compararlo con un patentado comercial

de amplio uso en América, exhibieron comportamientos farmacocinéticos semejantes. De igual forma, los estudios de cardiotoxicidad e histopatológicos demostraron en el modelo conejo resultados similares. Luego de haberse realizado estos estudios previos se ha evaluado su efectividad terapéutica en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea localizada, donde ha demostrado su efectividad, al ser administrado en infiltraciones perilesionales, tanto en modelos experimentales como en el humano; los costos de producción de este compuesto son significativamente menores que el de los patentados, lo cual garantiza la fácil adquisición por parte de la población afectada (datos no publicados).

Es importante resaltar que cada lote de producción de este antimonial, ha sido revisado desde el punto de vista químico analítico confirmando homogeneidad en el contenido de antimonio pentavalente y registrando un mínimo de contaminantes tóxicos como antimonio trivalente y cloruros a niveles insignificantes al compararlo con los patentados italianos, brasileños y franceses.

#### ANESTESICOS LOCALES. (LIDOCAINA®).

En los últimos años se han evaluado diferentes esquemas terapéuticos con inyecciones perilesionales en leishmaniasis cutánea localizada; en principio la administración de glucantime® que en el caso de lesiones producidas por *Leishmania tropica* indujo al 70% de curación de los pacientes tratados (Harms *et al*, 1991). Como segunda opción la administración perilesional de una mezcla de antimonial con un anestésico local que en el caso de la úlcera de Bagdad o Botón de Oriente curó clínicamente el 80% de 130 lesiones con una sola inyección y el 16% adicional con dos inyecciones (Sarquie *et al*, 1988). Más recientemente Yépez & Scorza (1995) refieren haber tratado 106 pacientes con 149 lesiones de leishmaniasis cutánea localizada provenientes del área urbana de Trujillo, Venezuela con diferentes esquemas terapéuticos comparativos, en primera instancia el tratamiento perilesional con Glucantime® *specia* solamente; como segunda opción el uso de una mezcla de Glucantime® con Lidocaina® al 1% (1:3 v/v) y como tercera posibilidad, Lidocaina®

solamente, por inyecciones semanales de 1 - 3 ml. Otros 17 pacientes con 22 lesiones permanecieron sin tratamiento específico, actuando como controles. Con excepción del grupo de pacientes tratados con Glucantime® (N=30) y del tratado con Lidocaina® (N=30) en donde se produjeron dos fallas, una por abandono del tratamiento y otra por ausencia de respuesta al anestésico local; todas las lesiones curaron tras la aplicación de una media de  $4,0 \pm 1,0$  infiltraciones.

Tomando en consideración lo antes expuesto se desarrolló un estudio comparativo del efecto por vía intralesional de la Lidocaina® y el Glucantime® sobre lesiones de hamsters experimentalmente infectados con *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Los resultados revelaron que los dos fármacos ensayados reducen significativamente ( $P < 0,01$ ) los tamaños promedios de las lesiones de los animales experimentales en comparación con los animales controles sin tratamiento. Se demostró que el efecto del Glucantime® aplicado por vía intralesional es similar al obtenido con la aplicación del tratamiento sistémico standard con Glucantime® por vía intramuscular, reduciendo el tamaño de las lesiones leishmánicas, produciendo ambos regímenes antimonials mejores resultados terapéuticos que el de la Lidocaina®. Las observaciones ultraestructurales mostraron que la Lidocaina® causa fragmentación y pérdida de la definición morfológica en la membrana plasmática y en otras organelas y en el caso de los parásitos leishmánicos expuestos al antimonial exhibieron un citoplasma desorganizado, y picnótico, membrana plasmática alterada, más una electrodensidad aumentada que pareciera estar asociada con un empaquetamiento de los ribosomas (Yepez *et al*, 1999). Por otra parte, es posible que este fármaco favorezca cualquiera de los mecanismos moduladores de la respuesta inmune generada *in situ* o por la existencia de un efecto directo del anestésico sobre el parásito, así como también sobre su microambiente en las vacuolas parasitofóricas de macrófagos infectados. Estos resultados son prometedores en la búsqueda de alternativas terapéuticas de bajo costo, fácil accesibilidad y menos efectos tóxicos que los medicamentos disponibles hasta ahora en el arsenal terapéutico antes descrito.

## CLORHIDRATO DE EMETINA.

La emetina es un alcaloide isoquenoleínico que se extrae de las raíces y rizomas de la ipecacuana (*Cephaelis ipecacuahna*), que ha sido utilizado por décadas en el tratamiento de la disentería y abscesos hepáticos causados por *Entamoeba histolytica*. De acuerdo a la literatura revisada, este fármaco y su derivado sintético dehidroemetina han sido administrados con eficacia en el manejo clínico de la leishmaniasis tegumentaria en el Viejo Mundo, especialmente en el Medio Oriente, pero no así en América.

En un estudio comparativo, realizado por Cazorla *et al* (2001) en el modelo hamster infectado con *Leishmania* del subgénero *Viannia* y tratados perilesionalmente con emetina, se pudo determinar la efectividad de este fármaco sobre lesiones leishmánicas. Estos estudios demostraron que 3 dosis de 1 mgr/Kgr por vía perilesional, con un período de reposo de tres semanas entre las mismas, son suficientes para provocar una reducción significativa del tamaño de las lesiones y del número de amastigotos presentes, además de daños irreversibles en la ultraestructura y cura clínica completa en 15 de 17 hámsters estudiados determinándose mayor efectividad que el tratamiento convencional por vía intramuscular con glucantime a dosis de 80 mgr/Kgr/día por 20 días por 4 ciclos con 10 días de reposo entre los ciclos. Simultáneamente, se realizó un ensayo clínico terapéutico en 10 pacientes reservistas del Batallón "Girardot" (acantonado en Coro, Estado Falcón), procedentes de la frontera Colombo-Venezolana con lesiones leishmánicas diagnosticadas parasitológicamente. Los 10 reservistas portadores de 14 lesiones, cuyos tamaños oscilaron entre 7 X 5 cms las de mayores dimensiones hasta 4 X 3,5 cms las de menor dimensión, fueron tratados perilesionalmente con 0.25 mgr de emetina diluidos en solución salina fisiológica hasta completar 1 ml, la cual fue distribuida uniformemente en 4 puntos en los bordes de cada lesión, determinándose cura clínica en 9 de los 10 pacientes tratados, con un promedio de 3 infiltraciones, 1 por semana no observándose recaídas en un período de observación y control clínico de un año. Consideramos que estos resultados preliminares, instan a continuar ensayando en la búsqueda de

alternativas terapéuticas que permitan abordar con optimismo, esta problemática endémica nacional.

## SUMMARY

Pentavalent antimonials are regarded as the first choice drugs for leishmaniasis treatment, showing the disadvantage of a rapid inactivation when applied through oral therapy. Besides this, the unproportionated increase of the price altogether with its cardiac and nephrotoxic effects led to the search of therapeutic alternatives. Bearing in mind the objective of knowing drugs currently used for leishmaniasis therapy, we decided to make a literature revision and to propose some therapeutical protocols based upon experimental models and our own clinical experiences

Key words: Chemotherapy, cutaneous leishmaniasis, therapeutical experiences

## REFERENCIAS

- Albanese, G., Giorgetti, P., Santagostino, L., Crippa, D. & Salas, G. (1989). Cutaneous leishmaniasis Treatment with itraconazole. *Arch. Dermatol.* **125**: 1540-1542.
- Ashford R. W., Desjeux, P. & de Raadt, P. (1992) Estimation of population at risk of infection and number of cases of leishmaniasis. *Parasitology Today.* **8**: 104-105.
- Avila, J. L. & Casanova, M. A. (1992). Efectos of allopurinol on diferent strains of trypanosomatidae. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**: 380-385.
- Berman J. (1985). Experimental Chemotherapy of Leishmaniasis: a Crítical Review. En: *The Leishmaniasis in biology and medicine. Vol. 1. Biology and epidemiology* (W Peters & R. Kilick - Kendrick, Eds.). pp. 111 - 138, Academic Press London.
- Berman, J. D. (1997). Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemoterapeutic develoments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis*; **24**: 684-703.
- Berman J. D., Wadel, D. & Boot, J. M. (1987). Sodium Stibogluconate (Pentostam®) Inhibition of glucose catabolism via the glucolitic pathway and fatty acid oxidation in *Leishmania mexicana* amastigotes. *Biochem. Pharmac.* **36**: 197 - 281.

- Berman, J. D., Gallalee, J. F., & Gallalee, J. V. (1988). Pharmacokinetic of pentavalent antimony (Pentostan ®) in hamsters. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **39**: 41-45.
- Bonfante-Garrido, R., Melendez, E., Barroeta, S., Mejias, de Alejos, M.A., Momen, H., Cupolillo, E., McMahon-Pratt, D. & Grimaldi, Jr. B. (1992). Cutaneous leishmaniasis in Western Venezuela caused by infection with *Leishmania venezuelensis* and *L. brasiliensis* variants. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **86**: 141-148.
- Borelli, D. (1987). A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leishmaniasis. *Rev. Infect. Dis.* **9**: S57- S63.
- Bray, R. S. & Alexander, J. (1987). *Leishmania* and the macrophage. En: *The Leishmaniasis in biology and medicine. Vol. 1. Biology and epidemiology* (W. Peters & R. Killick - Kendrick, eds). pp 221 – 223 Academic Press, London.
- Brycenson, A. (1987). The Leishmaniasis in biology and medicine. Therapy in the man. En: (Peters, W. & R. Killick-Kendrick., eds) Vol. II., pp. 848. Academic Press. London.
- Cazorla, D., Yépez, J. Y., Áñez, N. & Sánchez, A. (2001). Efecto del tratamiento intralesional con clorhidrato de emetina sobre *Leishmania (Viannia) braziliensis* en hámsters. *Invest. Clin.* **42**: 5- 21.
- Croft, S. L., Neame, K.D. & Homerwood, C.A. (1981). Accumulation of (125-sb) sodium stibogluconate by *Leishmania mexicana amazonensis* and *Leishmania donovani* «*in vitro*». *Comp. Biochem. Physiol.*, **68**: 65 - 98.
- Delain, E., Brack, C., Riou, G. & Festy B. (1971). Ultrastructural alterations of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast induced by the interaction of a trypanocidal drug (hydroxystilbamidine) with the kinetoplast DNA. *J. Ultrastruct. Res.* **37**: 200-218.
- Dogra, J. (1991). A double- blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **85**: 212 - 213.
- Dogra J. (1992). current therapies for treatment of cutaneous leishmaniasis in India. *Infection.* **20**: 11-14.
- Dogra, J., Lal, B. B. & Mishra, S. N. (1986). Dapsone in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int. J. Dermatol.* **25**: 398 - 400.
- Dogra, J., Aueja, N., Lal, B. B. & Mirshra, S. N. (1990). Cutaneous leishmaniasis in India. Clinical experience with itraconazol (R51 211 Janssen). *Int. J. Dermatol.* **29**: 661 - 662.
- Goodwin, L.G. & Page, J. E. (1943). A Study of the excretion of organic antimonials using polargographic procedure. *Biochem. J.* **22**: 236-240.
- Harms, G., Chehade, A. K., Douba, M., Roepke, M., Mouken, A., Resenkaimer, F. & Bienzle, Q. (1991). A randomised trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. And Hyg.* **85**: 214-216.
- Hentzer, B., & Kobayasi, T. (1977). The ultrastructural changes of *Leishmania tropica* after treatment with pentamidine. *Ann. Trop. Med. & Parasitol.* **71**: 157-166.
- Jha, T. K. (1983). Evaluation of allopurinol in the treatment of kala-azar occurring in North Bihar, India. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **77**: 204 – 207.
- Kager, P. A., Rees, O., Wellde, B., Hockmeyer, W. & Lyperly, W. (1981). Allopurinol in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **75**: 556 - 559.
- Low-A-Chee, R. M., Rose, P. & Ridley, D. S. (1983). An Outbreak of cutaneous leishmaniasis in Guayana, epidemiology, clinical and laboratory aspects. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, **77**: 255-260.
- Mandell, G. & Sande, M. (1991). Agentes Antimicrobianos. En: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires s.p.
- Marr, J. J. (1983). Pyrazolopyrimidine metabolism in *Leishmania* and trypanosomes: significant differences between host and parasites. *J. Cell. Biochem.* **22**: 187-196.
- Marr, J. J. (1990). Purine metabolism. inhibitions. En: W.H.O. Report of a meeting on the development of drugs against African tripanosomiasis, leishmaniasis and Chagas disease. TDR/TRY/DRUG/90. 4., Geneva, Suiza.
- Marsden, P. D. (1984). Personal experience with diagnostic and therapeutic aspects of human *Leishmania Viannia braziliensis* in Tres Bracos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **89**: 485-487.
- Marsden, P. D., Cuba C.C. & Barreto A.C. (1984). Allopurrinol treatment in human *Leishmania braziliensis braziliensis* infections. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **78**: 701
- Messer, G., Greemblat, C. L. & El-On, J. (1984). Fine structural alterations in *Leishmania tropica* within human macrophages exposed to antileishmanial drugs *in vitro*. *J. Protozool. (Suppl.)* **30**: 54 A.

- Mottram, J. C. and G. H. Coombs. (1985). *Leishmania mexicana*: Enzyme activities of amastigotes and promastigotes and their inhibition by antimonials and arsenicals Exp. Parasitol. **59**: 151-160.
- Neal, R. (1987). Experimental chemotherapy. En: *The Leishmaniasis in biology and medicine*. (Peters, W. & R. Killick – Kendrick, eds) Vol. II. Academic Press. London pp. 793-837.
- Olliaro P. & Brycenson, A. (1993). Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis. *Parasitology Today*. **9**: 323 - 328.
- Rezzano, S., Moreno, G., García T. & Scorza, J. V. (1982). Eficacia de la Paromomicina contra *Leishmania garnhami* en ratones albinos heterocigotos. *Rev. Cub. Med. Trop.*, **34**: 34 – 35.
- Rezzano, S., Armas, J. A., Moreno, G. & Scorza J. V. (1984). Experimental chemotherapy in cutaneous leishmaniasis. III. Effect of glucantime and humatin (P&D) on *Leishmania garnhami* and *Leishmania braziliensis* in hamsters. *Acta Cient. Venez.* **35**: 394 – 403.
- Rondón, A., Reyes, O., Ulrich, M. & Tapia, F. (1985). Leishmaniasis cutáneomucosa. *Dermat. Venez.* **23**: 11 - 24.
- Sande, M. & Mandell, G. (1992). En: Goodman & Gillman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. pp. 1065 - 1082. Edit. Médica. Panamericana. Buenos Aires.
- Sarquie, K. E., Al Talib K. K. & Chu, A. C. (1988). Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *J. Dermatol.*, **119**: 53-57.
- Scorza, J. V., Valera, M., Moreno, E. & Jaimes, R. (1983). Encuesta epidemiológica sobre leishmaniasis cutánea. Un Estudio en Mérida, Venezuela. *Bol. Ofic. San. Panamer.*, **95**: 118-133.
- Scorza, J. V., Medina, R., Pérez, H. & Hernández, A. (1985). Leishmaniasis in Venezuela. En *Human Parasitic Diseases. Leishmaniasis*. (K. Chang & R. S. Bray, Eds) Vol. 1. pp. 283-296, Elsevier, Amsterdam.
- Scorza J. V., Hernández, A. & Araujo, P. (1986). Nuevo tratamiento para la leishmaniasis tegumentaria. *Dermatología Venezolana* **84**: 82-84.
- Scorza - Dager. J. V. (2000). Síntesis de un Derivado antimonial potencialmente leishmanicida, estudio farmacocinético, concentraciones tisulares y toxicológico en dos modelos animales. Tesis de Maestría en Protozoología. Mimeografiado. Núcleo Universitario "Rafael Rangel". Universidad de los Andes. Mérida.60p.
- Scorza J. V., Hernández, A., Villegas, E., Marucci, M. & Araujo, P. (1986). Comprobación clínica del sinergismo entre Glucantime® y la Gabromicina® en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria del Estado Trujillo, Venezuela. *Bol. Dir. Malarinol. San. Amb.*, **28**: 23-26.
- Soto, J., Buffet, P., Grogl, M. & Berman, J. (1994). Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of Pentamidine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **50**: 107 - 111
- Soto, J., Groogl, M. & Berman, J. (1995). Successful treatment of New World cutaneous leishmaniasis with a combination of topical paromycin/methyl benzetonium chloride and injectable meglumine antimoniate. *Clin. Infect. Dis.*, **16**: 417 - 425.
- Steck, E. A. (1972). *The chemotherapy of protozoan diseases*. Walter Reed Army Institute of Research. Division of Medicinal Chemistry. Tomo II. pp. 7.1-7.90
- Urcuyo, F. G. & Zaias, N. (1982). Treatment of cutaneous leishmaniasis with ketaconazole. *Int. J. Dermatol.* **21**: 414-416.
- Villegas, E. (1992). La asociación de Glucantime® en la terapia de la leishmaniasis experimental y clínica. Tesis de Maestría en Protozoología Mimeografiado. Núcleo Universitario «Rafael Rangel», ULA. 69 pp.
- Wang, C. C. (1987). Principios básicos de la quimioterapia antiparasitaria. En: B. Katzung. *Farmacología básica y clínica*. Edit. El Manual Moderno, S.A. de C.V. México. pp.
- Webster, L. (1986). Drogas empleadas en la quimioterapia de las infecciones por protozoarios. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires. pp. 980 - 891.
- Weinrauch, L., Livshin, R. & El On, J. (1987). Current therapy of cutaneous leishmaniasis. *British J. Dermatol.*, **117**: 666-668.

Yepez, J. & Scorza, J. V. (1995). Intralesional chemotherapy with meglumine plus lidocaine of localized cutaneous leishmaniasis in Trujillo State, Venezuela Bol. Dir. Malariol. & San. Amb. **35**:71-75.

Yépez, J. Y., Cazorla, D., Sánchez, A., Añez, N. & Yarbuh, A (1999). Effect of intralesional treatment with lidocaine and glucantime® in hamsters infected with *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Bol. Dir. Mal. & San. Amb., **39**: 10-20

Zilberstein, D. (1990). The pH regulation, crucial for survival in intracellular *Leishmania*. En: *W.H.O. Report of a meeting on the development of drugs against African trypanosomiasis, leishmaniasis and Chagas Disease* TDR/ TRY/Drug/90.4, Geneva, Suiza. pp. 11.