

# Leishmaniasis cutánea crónica: respuesta a n-metil glucamina intralesional tras fracaso con paramomicina tópica

Ricardo Ruiz-Villaverde, José Blasco Melguizo, Juan Linares Solano\*, M. Pilar Burkhardt Pérez y Ramón Naranjo Sintés

Servicios de Dermatología y \*Anatomía patológica. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

**Resumen.**—La leishmaniasis cutánea es una de las causas más importantes de úlcera cutánea crónica en el litoral mediterráneo.

Presentamos el caso de una mujer de 87 años que consulta por la aparición de una lesión en frente de 8 meses de evolución clínicamente sugerente de eccema que en el estudio histológico demostró que se trataba de una leishmaniasis. Se trató sin éxito primero con rifampicina y posteriormente con paramomicina tópica al 15%, por lo que se aplicó n-metil glucamina intralesional, obteniéndose la curación a los 2 meses.

El tratamiento de elección de la leishmaniasis cutánea son los antimoniales pentavalentes (vía parenteral o intralesional). Se discute la eficacia del tratamiento tópico con paramomicina al 15%.

**Palabras clave:** leishmaniasis cutánea crónica, antimoniales pentavalentes, paramomicina.

Ruiz-Villaverde R, Blasco Melguizo J, Linares Solano J, Burkhardt Pérez MP, Naranjo Sintés R. Leishmaniasis cutánea crónica: respuesta a n-metil glucamina intralesional tras fracaso con paramomicina tópica. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(4):263-6.

## CHRONIC CUTANEOUS LEISHMANIASIS: RESPONSE TO INTRALESIONAL N-METIL GLUCAMINE AFTER FAILURE WITH TOPICAL PARAMOMYCIN

**Abstract.**—The cutaneous leishmaniasis is one of the most important causes of chronic cutaneous ulcers in the mediterranean coast.

We present the case of a 87-year-old woman that consulted for an eccematous lesion on the forehead of eighth-month duration whose histological study was diagnostic of leishmaniasis. The patient was treated with rifampicin and later with 15% paramomycin topically without success, so we used intralesional n-metil glucamin with healing of the lesion in two months.

The treatment of election of the cutaneous leishmaniasis is pentavalent antimonial (in a parenteral or intralesional way). We discuss the effectiveness of the treatment topical paramomycin to 15%.

**Key words:** chronic cutaneous leishmaniasis, pentavalent antimonials, paramomycin.

## INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis cutánea es una de las causas más importantes de úlceras cutáneas crónicas en el litoral mediterráneo; está producida generalmente por *L. tropica*, *L. donovani* o *L. infantum*. Existen cuatro formas clínicas principales: cutánea, mucocutánea, cutánea difusa y visceral. En adultos y ancianos las lesiones producidas por leishmania pueden ser distintas a las habituales debido a las condiciones inmunológicas del huésped, dando lugar a un aspecto clínico diferente y constituyendo la llamada leishmaniasis cutánea crónica<sup>1</sup>, en la que en ocasiones es muy improbable encontrar parásitos. El diagnóstico es siempre histopatológico y se encuentra un infiltrado granulomatoso crónico y plantea diagnóstico diferencial con otras afecciones que cursan con granulomas en su histología tales como sarcoidosis, tuberculosis, lepra, sífilis y micosis profundas. Es, por tanto, una entidad de escasa incidencia y por ello le dedicamos especial atención<sup>2,3</sup>.

### Correspondencia:

Ricardo Ruiz Villaverde. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario. Avda. Madrid, s/n. 18012 Granada.

Aceptado el 5 de diciembre de 2001.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 87 años, sin antecedentes de interés, que consultó por la aparición de una lesión eritematosa en frente, intensamente pruriginosa, de 8 meses de evolución. Tras ser diagnosticada de eccema agudo, había seguido varios ciclos de tratamiento con corticosteroides y antihistamínicos sin mejoría.

Observamos una placa eritematosa, infiltrada y exudativa, de bordes bien delimitados, en hemifrente izquierda, de 4 x 3 cm de diámetro, sin descamación ni tapones queratósicos foliculares (fig. 1). No desbordaba la línea de implantación del pelo. No presentaba fiebre ni afectación del estado general. La exploración por órganos y aparatos no mostró alteraciones significativas ni organomegalias.

Realizamos hemograma completo, bioquímica elemental con proteína C reactiva (PCR), sedimento urinario y biopsia de la lesión, que revelaron leucocitosis con discreta monocitosis y ferropenia. La intradermorreacción de Mantoux fue negativa. Los hallazgos histopatológicos consistían en una epidermis atrófica con intenso infiltrado inflamatorio linfocitario que afectaba a toda la dermis, salpicado por histiocitos con leishmanias intracelulares. También con



FIG. 1.—Placa eritematosa, infiltrada y exudativa de bordes bien delimitados en hemifrente izquierda.



Fig. 3.—Mácula eritematosa residual tras la curación.

la tinción de Giemsa se apreciaba la existencia de amastigotes intracelulares (fig. 2). El diagnóstico de leishmaniasis se confirmó mediante cultivo de amastigotes en medio Nicolle-Novy-McNeal (NNN).

Se realizó tratamiento con rifampicina (300 mg/ día) dado que la paciente pesaba 50 kg y tenía 87 años. Al mes no hubo respuesta. A continuación indicamos una pomada de paramomicina al 15% y clorhidrato de metil bencetonio en vaselina que se aplicó cada 12 horas durante 15 días, con la cual empeoró ostensiblemente, ya que se empezó a afectar la pirámide nasal, acentuándose el eritema y la infiltración en zonas periféricas. Se inició tratamiento intralesional con antiomoniato de n-metilglucamina cada 15 días durante 2 meses hasta completar 10 cc. La paciente se curó, aunque quedó una mácula eritematosa residual y la piel discretamente adelgazada (fig. 3).

## DISCUSIÓN

La leishmaniasis cutánea es una zoonosis no contagiosa debida a protozoos flagelados de la familia *Trypanosomida*, género *Leishmania*. En los países

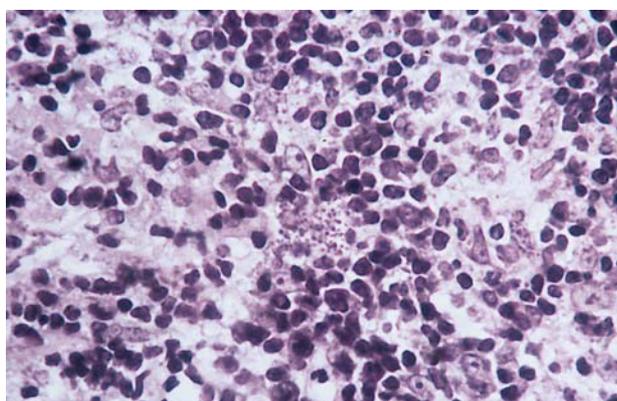


Fig. 2.—Escasos histiocitos con leishmanias intracelulares rodeados de abundantes linfocitos.

mediterráneos está producida por *L. donovani* y no por *L. tropica (major, minor o aethiopica)* como clásicamente se había postulado, responsable esta última de la enfermedad en otras áreas geográficas con mayor prevalencia de una u otra subespecie<sup>1</sup>. Es más frecuente en niños. El contagio se produce a través de la picadura de la hembra hematófaga de mosquitos del género *Phlebotomus (papatasi y sergenti)* fundamentalmente) y *Lutzomyia*, a un reservorio, que en la mayoría de las ocasiones es un perro, zorro u otro ser humano. Es un parásito intracelular obligado del sistema mononuclear fagocítico en estado amastigote<sup>4</sup>. El período de incubación oscila entre 15 días y 2 meses. Las lesiones cutáneas se encuentran en zonas descubiertas (cara, manos y antebrazos). La forma clínica más frecuente es el denominado botón de Oriente o botón de Alepo<sup>5</sup>. Los pacientes no suelen presentar adenopatías regionales en la exploración clínica. En otras ocasiones se observan casos abortivos, formas húmedas en ambiente rural (producida por *L. tropica major*), formas secas en ambiente urbano (producidas por *L. tropica minor*), leishmanides y leishmaniasis recidivantes.

El caso que nos ocupa nos parece interesante desde el punto de vista clínico por varios motivos: en primer lugar puede ser considerada una forma atípica por su extensión y morfología, ya que las placas eritemato-escamosas son características de leishmaniasis crónica con escaso número de parásitos, aunque presentes en nuestro caso, y en segundo lugar por la edad de la paciente, que no hace pensar en el diagnóstico ya referido y obligará a un exhaustivo diagnóstico diferencial. Es bastante probable que esta expresión clínica sea, en gran medida, debida al inadecuado uso de corticoides tópicos que enmascararon la forma clínica inicial. Para realizar el diagnóstico de leishmaniasis cutánea es necesario practicar una buena anamnesis, incidiendo en los viajes, contacto con animales y en la posibilidad de una picadura. Se efectuará el raspado de la lesión y tinción de Giemsa para estudio citológico.

gico en el que es posible ver amastigotes en el citoplasma de los macrófagos (cuerpos de Leishman Donovan) y en el medio extracelular. Sin embargo, el diagnóstico de certeza requiere estudio histológico. En las lesiones crónicas, como la que nos ocupa, se plantea cierta dificultad diagnóstica, ya que no es frecuente encontrar leishmanias y sí un infiltrado granulomatoso crónico similar al de sarcoidosis y tuberculosis. En cualquier caso también consideramos necesario enviar material para estudio parasitológico que incluirá cultivo en medio NNN (Nicolle-Novy-McNeal). La serología en los casos clínicos estrictamente cutáneos tiene escaso valor<sup>6</sup>. Los métodos de PCR ya están comenzando a usarse de rutina para confirmar el diagnóstico de especie por encima de los análisis de isoenzimas que por medio de técnicas de ELISA se han empleado en los últimos años y ayudan a un uso temprano y apropiado de tratamientos potencialmente tóxicos para el paciente<sup>7</sup>. Es pertinente realizar diagnóstico diferencial con lupus vulgar, sarcoidosis, lepra tuberculoide, infecciones por micobacterias atípicas y micosis profundas.

Ciertas formas de leishmaniasis cutáneas no necesitan tratamiento al ser autolimitadas, pero en la mayoría de los casos es necesario recurrir a uno de los fármacos que constituyen el amplio arsenal terapéutico existente frente a *Leishmania* spp.

Muchos y muy variados son los tratamientos que se han empleado para el tratamiento de esta entidad, algunos de los cuales pasamos a comentar a continuación. El tratamiento de primera elección continúa siendo el de los antimoniales pentavalentes. En la actualidad contamos con el estibogluconato sódico y el antimonato de meglumina, este último usado en los países de habla hispana y francesa<sup>8</sup>. Sólo están disponibles por vía parenteral a dosis de 20 mg/ kg/ día durante 15-20 días. Su farmacocinética es similar, y aunque no hay ensayos clínicos que comparen la eficacia de ambos, algunos expertos opinan que el segundo es más eficaz y presenta menos efectos secundarios<sup>9</sup>. El mecanismo antiparasitario no se conoce en profundidad, aunque inducen una reducción en la síntesis energética del amastigote por bloqueo selectivo de ciertas enzimas que intervienen en el uso de glucosa y síntesis de adenosina trifosfato (ATP)<sup>10</sup>. Los efectos adversos de los antimoniales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, malestar general, cefalea, pueden llegar a ser verdaderamente molestos para el paciente. Las alteraciones en el electrocardiograma se pueden apreciar cuando la dosis acumulada es elevada y a veces son causa de suspensión en el tratamiento (QT corregido superior a 0,5 sg o elevación del ST). También aparece elevación de enzimas hepáticas y pancreáticas, por lo que la miocarditis, hepatitis y pancreatitis contraindican de forma relativa el uso de los antimoniales. La respuesta al tratamiento varía según la especie de *Leishmania*, el estado inmunitario del

paciente, la forma clínica y la evolución de la enfermedad<sup>11</sup>. En la actualidad y para la mayoría de las lesiones cutáneas está comúnmente extendido el uso de la vía intralesional, donde la pauta varía de 1-2 ml cada 1-2 semanas en un período de 1-6 semanas según el tamaño y la forma clínica. El fracaso del tratamiento se debe en la mayoría de las ocasiones a reinfección, anomalías inmunológicas o fisiológicas del huésped o a la resistencia del parásito a los antimoniales y es propia de áreas endémicas como India, Kenia o Brasil. Requiere aumentar la dosis y la duración del tratamiento y en ocasiones añadir un segundo agente terapéutico como alopurinol o interferón gamma<sup>5, 12</sup>.

La rifampicina es uno de los tratamientos considerados como clásicos en el tratamiento de la leishmaniasis. Da resultados satisfactorios en formas clínicas exclusivamente cutáneas. Se pauta a dosis de 600 mg/ día en adultos y mitad de dosis en los niños. Requiere 2 meses de tratamiento y vigilancia de la función hepática. Es usada como alternativa a los antimoniales pentavalentes por sus efectos secundarios<sup>13</sup>.

En tercer lugar es pertinente comentar la aplicación tópica de sulfato de paramomicina al 15%, cloruro de metilbenzetonio al 12% en parafina blanda que en Israel ya ha sido comercializado con el nombre de Leshcutan<sup>®12</sup>, que si bien ya había sido usada desde mediados de la década de los sesenta para el tratamiento de esta entidad de forma tópica<sup>14</sup>, es en la actualidad cuando se ha pretendido darle un nuevo empuje incluso a través de la red de redes. Estudios realizados ofrecían una tasa de curación del 72% mediante la aplicación diaria de la pomada dos veces al día durante 10-30 días. Ni la forma clínica, duración, tamaño o intensidad influenciaban la respuesta terapéutica, y además no requería tratamiento antibiótico adicional<sup>15, 16</sup>. No se han descrito hasta el momento efectos colaterales<sup>17</sup>. Sin embargo, los preparados usados en otros países en ensayos controlados han fallado, probablemente por no contener metilbenzetonio<sup>18</sup>, aunque no parece ser ésta la verdadera causa del fracaso en nuestro caso particular, puesto que la pomada fue realizada según la descripción original del compuesto obteniendo un resultado contrario al esperado, con resultados similares en otros casos similares al nuestro<sup>19</sup>. Creemos oportuno realizar estudios con una cohorte más amplia de pacientes para poder establecer criterios de utilización de este preparado, más cómodo para el paciente, pero en principio menos efectivo<sup>12</sup>.

Los tratamientos físicos incluyen crioterapia e hipertermia (baño a 39-42° C durante varias horas durante 10-15 días); en lesiones pequeñas y localizadas la exéresis quirúrgica es de por sí curativa y es el tratamiento de primera elección según las escuelas de mayor tradición quirúrgica a pesar de dejar cicatriz<sup>13</sup>. Otros autores consideran como tal el uso de antimoniales pentavalentes intralesionales. Otros tratamientos

más usados en la leishmaniasis visceral y mucocutánea, y en menor grado en la leishmaniasis cutánea son: a) pentamidina<sup>10</sup> (2 mg/ kg/ días alternos durante 14 días) con tasas de curación próximas al 95%, de mecanismo de acción poco conocido, sólo está disponible por vía parenteral y aproximadamente en el 50% de los casos produce efectos adversos como taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, mareos, exantema o enrojecimiento facial; b) alopurinol 300 mg/ día en combinación sinérgica con antimoniales, aunque su rápido metabolismo por la enzima xantina-oxidasa hace que se necesiten grandes concentraciones del mismo para interferir el crecimiento de *Leishmania* spp.; c) anfotericina B liposomal<sup>20</sup> (1 mg/ kg/ día de duración variable según la gravedad del proceso), aunque más usada en los casos de afectación visceral, se ha mostrado bastante efectiva dado su mejor índice de absorción con esperanzadoras respuestas en pacientes inmunocomprometidos a pesar de su elevado coste, y d) óxido nítrico<sup>21</sup> (S-nitroso-N-acetilpenicilamina o SNAP) en pomada, cada 4 horas respetando el tiempo de sueño durante 10 días, con franca mejoría de las lesiones a los 30 días. Ketoconazol, itraconazol y dapsona también se han usado con diferente respuesta.

La leishmaniasis cutánea crónica es una entidad difícil de diagnosticar, cuyas características clínicas difieren ostensiblemente de las formas que de manera habitual manejamos en la consulta médica diaria<sup>22</sup>. Por ello pensamos que ante el tipo de lesiones como la que muestra nuestra paciente siempre es obligatorio pensar en ella y solicitar las pruebas que nos puedan ayudar a confirmar el diagnóstico o descartarlo en su defecto sin aventurarnos a tratar de manera inmediata. Por otra parte, los antimoniales pentavalentes administrados intralesionalmente son, en definitiva, el tratamiento de elección por su efectividad y mínimos efectos secundarios. Nos cuestionamos el uso de otros tratamientos como la paramomicina tópica, que en la red se vende casi como una cura milagrosa frente a las formas cutáneas de la leishmaniasis y que será fuente de una interesante polémica en el futuro más cercano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Camacho F, Moreno JC. Dermatitis zoonositarias. En: Armijo M, Camacho F, editores. Tratado de Dermatología. Vol II. Madrid: Aula Médica; 1998. p. 693-716.
2. Schepis C, Siragusa M, Alberti A, Pallazzo R. Chronic cutaneous leishmaniasis mimicking seborrheic dermatitis. Acta Derm Venereol 1998;78(3):231.
3. Dowlati Y Cutaneous leishmaniasis. Clinical aspect. Clin Dermatol 1996;14(5):425-31.
4. García-Rodríguez JA. Mastigophora. En: Pumarola A, editor. Microbiología y parasitología médica. Barcelona: Masson Salvat; 1994. p. 819-31.
5. López Esteban JL, Sánchez Gómez Aparicio E. Lesión tumoral en orificio nasal. Piel 1997;12:536-8.
6. Sáenz de Santamaría MC, Giménez H. Lesión crónica del pabellón auricular. Piel 1992;7:203-4.
7. Smith HR, Connor MP, Berr TW, Asthon RE. The use of polymerase chain reaction in the New World cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol 1998;139:539-40.
8. Khaw M, Panosian CB. Human antiprotozoal therapy: past, present and future. Clin Microbiol Rev 1995;8:427-39.
9. Grogl M, Thomason TN, Franke DE. Drug resistance in leishmaniasis. Its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. Am J Trop Med Hyg 1992;47:117-26.
10. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: Biochemical mechanism, clinical efficacy and future strategies. Rev Infect Dis 1988;10:560-86.
11. Grimaldi G, Tesh RB. Leishmaniasis of the new world: current concepts and implications for future research. Clin Microbiol Rev 1993;6:230-50.
12. Davidson RN. Practical guide for the treatment of Leishmaniasis. Drugs 1998;56(6):1009-18.
13. Naranjo R. Enfermedades zoonositarias. En: Dulanto F, editor. Dermatología Médico Quirúrgica. Granada: Ed. Anel, SA; 1981. p. 671-96.
14. Neal RA. The effects of antibiotics of the neomycin group on experimental cutaneous leishmaniasis. Ann Trop Med Parasitol 1968;62(1):54-62.
15. El-On J. Topical Treatment in cutaneous leishmaniasis: clinical and immunological evaluation. Recent Res Devel Antimicrob Agents Chroterap 1996; 1:517-35.
16. El-On J, Halevy S, Grunwald MH, Weinrauch L. Topical treatment of old world cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*: A double blind control study. J Am Acad Dermatol 1992;27:227-31.
17. Stanimirovic A, Stipic T, Skerlev M, Basta-Juzbasic A. Treatment of cutaneous leishmaniasis with 20% paramomycin ointment. J Eur Acad Dermatol 1999;13(3):214-7.
18. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last ten years. Clin Infect Dis 1997;24:684-703.
19. Neva FA, Ponce C, Ponce E, Kreutzer R, Modabber R, Olliaro P. Non ulcerative cutaneous leishmaniasis in Honduras fails to respond to paramomycin. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; 91(4):473-5.
20. Buffet P, Caumnes E, Gentili M. Traitement des leishmanioses cutanées localisées. Ann Dermatol Venereol 1994; 121:503-11.
21. López-Jaramillo P, Ruano C, Rivera J, Teran E, Salazar Irigoyen R, Esplugues JV, Moncada S, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with nitric-oxide donor. Lancet 1998;351:1176-7.
22. Hepburn NC. Cutaneous Leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 2000;25(5):363-70.