

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA CON KETOCONAZOL

M. RESTREPO, M. E. GOMEZ

Se estudiaron 16 pacientes con leishmaniasis tegumentaria americana comprobada parasitológicamente. Un grupo conformado por 12 pacientes recibió 400 mg de ketoconazol durante dos meses, solamente cuatro llegaron a la curación clínica y serología. En un segundo grupo de cuatro pacientes se administró 800 mg diarios de ketoconazol y aplicaciones tópicas simultáneas con crema de ketoconazol al 2% durante un mes, con lo cual sólo se logró una curación completa. Se considera que esta droga no constituye una alternativa adecuada para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

INTRODUCCION

La leishmaniasis tegumentaria americana afecta a grupos de población localizados en zonas boscosas, o a individuos que entran a ellas por motivos de trabajo, caza, pesca, etc. La notificación de casos de la enfermedad se ha incrementado en forma notoria en los últimos años (1,2), quizá porque se busca sistemáticamente, se diagnostica mejor y existe una mayor difusión e información para los médicos y los habitantes de las zonas endémicas.

Para el tratamiento se ha utilizado como droga de elección el antimonio de N-metilglucamina, administrado por vía parenteral. Infortunadamente este medicamento es escaso y existe gran limitación para conseguirlo, pues no se expende comercialmente en el país. Es de interés general la búsqueda de otras drogas que tengan acción contra *leishmania*, que causen mínimas reacciones secundarias y tengan una vía de administración fácil para el paciente.

Basados en experimentos *in vitro* (3) e *in vivo* (4,5) en que han probado la acción de los imidazoles sobre los parásitos del género *Leishmania*, específicamente el ketoconazol, surgió la idea de evaluar esta droga en pacientes con leishmaniasis cutánea americana.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 16 pacientes, sin restricciones de edad ni sexo, con lesiones cutáneas de leishmaniasis tegumentaria americana. A cada uno se le elaboró historia clínica y se le comprobó la infección por frotis tomado del reborde de la lesión y luego coloreado con Wright, cultivo del material obtenido también de raspado del tejido en medio NNN, biopsia, intradermorreacción de Montenegro y detección de anticuerpos antileishmania por inmunofluorescencia indirecta (6,7).

Una vez comprobada la leishmaniasis, se inició el tratamiento. Un primer grupo conformado por 12 pacientes recibió 400 mg diarios de ketoconazol, en una sola toma con una de las comidas y durante dos meses (tratamiento A). Otro grupo integrado por cuatro pacientes, recibió un esquema consistente en 800 mg diarios de ketoconazol repartidos en dos tomas, cada 12 horas y durante el mismo tiempo y simultáneamente se les aplicó en la lesión una preparación tópica de ketoconazol al 2% en forma de crema, dos veces diarias, durante un mes (Tratamiento B).

Para el control post-tratamiento, el paciente se entrevistó semanalmente para una evaluación clínica y para indagar por reacciones secundarias de la droga. Después del primer mes, se hicieron entrevistas mensuales. A los 15 y 30 días de iniciado el tratamiento, se estudió parasitológicamente y mediante la reacción de inmunofluorescencia indirecta, para buscar los títulos de anticuerpos contra el parásito. Después de los primeros 30 días,

Drs. Marcos Restrepo, Jefe Laboratorio Departamental de Salud Pública, SSSA y Corporación para Investigaciones Biológicas, María E. Gómez, Laboratorio Departamental SSSA Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

se siguió mensualmente con evaluación serológica, hasta la desaparición total de los anticuerpos. Si a los 30 días de la terapia no había mejoría, o si existía mejoría inicial pero a los 60 días no se obtenía la curación clínica, el paciente se retiraba del estudio considerándolo una falla del tratamiento y era tratado con otro medicamento de efectividad reconocida.

RESULTADOS

De los 12 pacientes que recibieron el esquema de tratamiento A (Tabla 1), solamente en

Tabla 1. Comportamiento clínico de las lesiones en pacientes tratados con ketoconazol.

Tipo de tratamiento	Pacientes No.	Evaluación clínica	Controles (días)				Total
			15	30	60	90	
A	12	Curación	—	—	1	3	4
		Sin Mejoría	—	—	3	—	3
		Abandono	1	3	1	—	5
B	4	Curación	—	1	—	—	1
		Sin Mejoría	—	—	2	—	2
		Abandono	—	—	—	—	1

cuatro se obtuvo curación clínica completa entre 60 y 90 días (Figura 1). Otros tres pacientes no presentaron mejoría durante los 60 primeros días y sus lesiones se volvieron proliferantes, enrojecidas y costrosas lo cual se interpretó como exacerbación (Figura 2), motivo por el cual se cambió la droga. De los pacientes que abandonaron el estudio, algunos lo hicieron para buscar ayuda médica diferente, ya que no observaron mejoría después de varias semanas de recibir la droga.

En el grupo que recibió el esquema B de tratamiento (Tabla 1) solamente en un caso se consiguió curación completa. El resto, aunque no curó, mostró mejoría de sus lesiones.

El seguimiento serológico por inmunofluorescencia indirecta, mostró que los pacientes

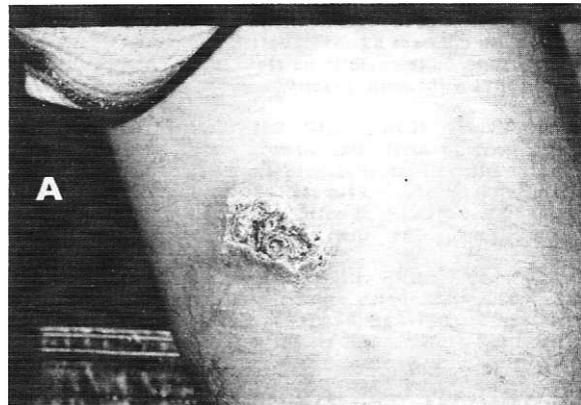


Figura 1. A. Lesión inicial de leishmaniasis en un paciente tratado con ketoconazol; B. Aspecto de la lesión 90 días después de estar recibiendo la droga.

curados tuvieron un descenso paulatino en sus títulos de anticuerpos, llegando a niveles bajos en el momento de la curación clínica. La reacción serológica se volvió negativa después de cuatro o cinco meses de la curación externa. En los pacientes que no curaron, los anticuerpos permanecieron elevados o bajaron un poco para luego elevarse nuevamente. Al cambiar de droga se consiguió el descenso de los anticuerpos, hasta volverse negativos varios meses después de la curación clínica. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la curación o mejoría de las lesiones entre los dos esquemas de tratamiento.

En ningún caso se observaron cambios positivos con la aplicación tópica del ketoconazol. Tampoco los pacientes que recibieron por vía oral las diferentes dosis de la droga relataron reacciones secundarias.

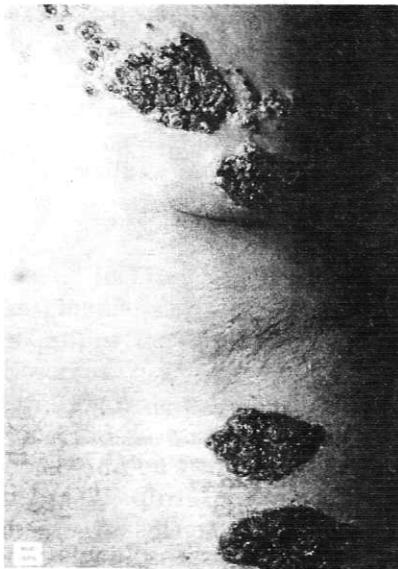
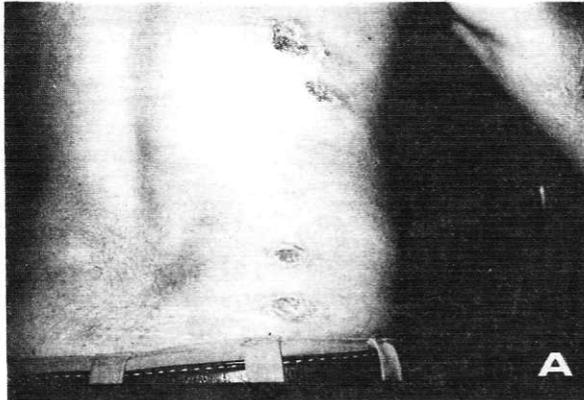


Figura 2. A, Lesiones de leishmaniasis antes de iniciar el tratamiento con ketoconazol; B, Agravamiento de las lesiones a los 60 días de estar administrando la droga.

DISCUSION

Desde que en 1980 Berman (3) publicó sus observaciones sobre la actividad *in vitro* del ketoconazol sobre la *Leishmania tropica* y de los estudios (8) en que demostró que existían disturbios en la biosíntesis de los esteróles en 3a membrana de promastigotes de *Leishmania mexicana*, se despertó el interés por el tratamiento de la leishmaniasis con esta droga. El primer informe clínico de la acción antileishmaniana del ketoconazol fue realizado por Urcuyo y col. (5) en seis pacientes con *Leishmania braziliensis*, al obtener curación de la enfermedad administrando 200 mg diarios

durante tres meses. También Weinrauch y col. (9-11) obtuvieron buena eficacia en el tratamiento de infecciones por *Leishmania major*. En 1985, Cauwenbergh (12) revisó los informes de 33 pacientes con leishmaniasis cutánea, 25 infectados con *L. Major* y 8 con *L. mexicana* que fueron tratados con ketoconazol en varias partes del mundo. De éstos, respondieron a la droga 81.3%, con dosis entre 50 y 800 mg diarios y por períodos que variaron entre dos semanas y dos meses. Solamente cuatro pacientes relataron efectos secundarios por la droga. El mismo autor (13) al evaluar los resultados terapéuticos en 19 pacientes con leishmaniasis mucocutánea, informó que el 72.2% respondieron positivamente a dosis entre 200 y 800 mg diarios, en un período de cuatro semanas y cinco meses. Solo una paciente informó dolor epigástrico como reacción adversa a la medicación. También obtuvieron buena respuesta Viallet y col. (14) en dos casos tratados durante cuatro y ocho semanas.

Los resultados favorables conseguidos con el ketoconazol por los autores mencionados, contrastan con nuestros hallazgos, pues sólo cinco pacientes curaron completamente con dosis de 400 a 800 mg diarios administrados durante dos meses. Estos resultados se aproximan más a los informados por Dedet y col. (15), quienes no obtuvieron curación en 10 pacientes que recibieron diariamente 400 mg por 30 días. Es posible que la respuesta al tratamiento varíe de acuerdo a la especie, subespecie o cepa de *Leishmania*.

Nuestra serie coincide con las de los demás autores en que los efectos secundarios de la droga estuvieron ausentes o fueron ligeros.

La aplicación tópica no mejora la acción terapéutica del ketoconazol, como también fue observado por Weinrauch y col. (11).

SUMMARY

Sixteen cases with parasitologically proven american cutaneous leishmaniasis were studied. One group of twelve patients received 400 mg of ketoconazole daily for two months; only four were considered cured by clinical and serological confirmation. A second group of four patients was treated with 800 mg of ketoconazole daily and simultaneous application

of 2% ketoconazole cream for one month. With this treatment only one patient reached complete cure. It is considered that this drug is not an adequate alternative for the treatment of cutaneous leishmaniasis.

AGRADECIMIENTOS

A Janssen Farmacéutica de Colombia, por el suministro de la droga.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- RESTREPO M, DE LOS RIOS J, CARVAJAL P. Leishmaniasis tegumentaria Americana, Antioquia, 1965-1979. Bol Epidem Antioquia SSSA 1980;5: 3-10.
- 2.- RESTREPO M, URIBE A. Leishmaniasis en Antioquia. Primer Semestre de 1983. Bol Epidem Antioquia SSSA 1983; 8: 76-77.
- 3.- BERMAN JD. Activity of imidazoles against *Leishmania tropica* in human macrophage cultures. Am J Trop Med Hyg 1981; 30: 566-569.
- 4.- GOMEZ F, ZAIAS N. Oral ketoconazole in the treatment of leishmaniasis. Int J Dermatol 1982; 21: 414-416.
- 5.- URCUYO FG, ZAIAS N. Oral ketoconazole in the treatment of leishmaniasis. Int J Dermatol 1982; 21: 414-416.
- 6.- CHIARI CA, MAYRINK WE, MAGALHAES PA. Reação, de imunofluorescencia indireta no control de tratamento de Leishmaniose tegumentar americana. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1973; 15: 298-303.
- 7.- RESTREPO M, GOMEZ ME. La reacción de inmunofluorescencia indirecta en el diagnóstico de la leishmaniasis tegumentaria americana. Biomédica 1983; 3: 15-21.
- 8.- BERMAN JD, HOLZ GG, BEACH DH. Effects of ketoconazole on growth and sterol biosynthesis of *Leishmania mexicana* promastigotes in culture. Molec Biochem Parasit 1984; 12: 1-13.
- 9.- WEINRAUCH L, LIVSHIN R, EL-ON J. Cutaneous leishmaniasis: Treatment with ketoconazole. Cutis 1983; 32: 288-290.
- 10.- WEINRAUCH L, LIVSHIN R, EVEN-PAZ, EL-ON J. Efficacy of ketoconazole in cutaneous leishmaniasis. Arch Dermatol Res 1983; 275: 353-354.
- 11.- WEINRAUCH L, LIVSKIN R, JACOBS GP, EL-ON J. Cutaneous leishmaniasis: Failure of topical treatment with imidazole derivatives in laboratory animals and man. Arch Dermatol Res 1984; 276: 133-134.
- 12.- CAUWENBERGH G. Oral ketoconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Janssen Res Products Infor Serv 1985; R 41400/129.
- 13.- CAUWENBERGH G. Oral ketoconazole for the treatment of mucocutaneous leishmaniasis. Janssen Res Products Infor Serv 1985; R 41400/130.
- 14.- VIALLET J, MACLEAN D, ROBSON H. Response to ketoconazole in two cases of longstanding cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 1986; 35: 491-495.
- 15.- DEDET JP, JAMET P, ESTERRE P, et al. Failure to cure *Leishmania braziliensis guyanensis* cutaneous leishmaniasis with oral ketoconazole. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1986; 80: 176.