

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CON CIMETIDINA

W. ROJAS, A. MONTOYA, Y. LOPEZ, D. ISAZA, M. A. GONZALEZ, M. RESTREPO

La leishmaniasis ataca a más de 400.000 personas en el mundo cada año. El parásito se reproduce en el hombre gracias a su capacidad de inducir un cierto grado de inmunodeficiencia y de sobrevivir dentro del macrófago como ha sido demostrado por Howard (1) y por Petersen (2).

Trabajos de Zapata-Sirvent (3) y Richtsmeier (4) pusieron en evidencia cómo grados variables de inmuno supresión inducidos experimentalmente, pueden ser corregidos con la administración de cimetidina. La droga puede restaurar la hiperreactividad de la piel a varios antígenos (5) y ha sido empleada con éxito en el tratamiento de hipogamaglobulinemia variable adquirida (6).

Parece que la función inmunorreguladora de la cimetidina se ejerce por una disminución de la actividad de los linfocitos T supresores, los cuales poseen receptores H2 para la histamina (7,8). Eisenthal demostró experimentalmente que la histamina incrementa la actividad de las células T supresoras, en tanto que los antagonistas de sus receptores, la inhiben (9). Por otra parte, Kikuchi puso en evidencia el aumento de la actividad de los linfocitos asesinos naturales por la administración de cimetidina (10-11). Según Markiewicz la droga incrementa la producción de interleuquina 2, IL-2 (12). Con base en la información anterior consideramos oportuno evaluar el efecto de la cimetidina en el tratamiento de leishmaniasis cutánea.

Siete pacientes, que llegaron a los laboratorios de la CIB, en forma consecutiva, y que en el momento de la consulta presentaban lesiones activas con examen directo positivo para el parásito, fueron asignados al protocolo de tratamiento.

A todos los pacientes se les hizo practicar: biopsia de la lesión, para descartar otra causa asociada; toma de muestra para cultivar la leishmania y clasificarla enzimáticamente y toma de muestra de sangre para dosificación de anticuerpos por inmunofluorescencia. Además se les practicó la prueba de Montenegro, la cual fue positiva en todos los casos. Los títulos de anticuerpos estuvieron entre 1:32 y 1:64. La clasificación de la *Leishmania* demostró, que en todos se trataba de *Leishmania brazillensis panamensis*. A cada paciente se le administró 1.200 mg/día de cimetidina dividida en tres dosis iguales, con ocho horas de intervalo, durante ocho semanas. Un paciente requirió 12 semanas de tratamiento. Al primer paciente, en vista de que no presentó mejoría en las dos primeras semanas, se le suspendió el tratamiento con cimetidina y se pasó a glucantime. Otro paciente no regresó a control aun cuando manifestó telefónicamente haberse curado.

Los cinco pacientes que logramos controlar directamente, presentaron curación de sus lesiones en un período que fluctuó entre dos y diez semanas. Las lesiones se hicieron negativas para leishmania, al examen directo, entre dos y cuatro semanas, aun en aquellos casos en los cuales la cicatrización de las úlceras demoró más tiempo. El título de anticuerpos disminuyó gradualmente hasta 1:8 pasados cuatro meses. En un paciente el título de anticuerpos, no obstante haber descendido a 1:8, ascendió a 1:32 al cuarto mes y ha permanecido así durante cinco meses, pero sin reaparición de lesiones cutáneas o mucosas.

La adición de cimetidina en concentraciones de 1 x 10 mg/ml, varias veces más alta de la normalmente obtenida en los esquemas terapéuticos normales para el tratamiento de la úlcera péptica, no interfirió en el crecimiento del parásito in vitro. Esta evaluación se hizo en tres ocasiones.

Drs, William Rojas, Astrid Elena Montoya, Yolanda López, Diana Isaza, Marco Antonio González, Marcos Restrepo: Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB. Apartado Aéreo 73-78, Medellín Colombia.

Solicitud de separatas al Dr. Rojas.

Las observaciones descritas parecen indicar que la cimetidina podría ser una alternativa importante en el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea del nuevo mundo. Queda por establecer si en observaciones a más largo plazo, se detectan recaídas. Es aconsejable evaluar esquemas de tratamiento con dosis inferiores de cimetidina. Debe esclarecerse si es igualmente activa en otros tipos de leishmaniasis. El mecanismo de acción de la droga no parece ser por efecto directo contra el parásito, sino por regulación de la respuesta inmune al disminuir la actividad de los linfocitos supresores; restableciendo un balance que compense la disminución de los linfocitos ayudadores producida por la infección.

ABSTRACT

Seven consecutive patients with well documented active mucocutaneous Leishmaniasis were given 400 mg of cimetidine PO q8h.

Five patients were available for follow-up; all of them were cured within 2 to 10 weeks. One patient was never seen again but over the phone he reported cure. The antibody titer gradually decreased down to 1:8 in 4 months; in 1 patient it rose up to 1:32 and has remained at this level. These observations suggest that cimetidine could be an important therapeutic tool for the management of mucocutaneous leishmaniasis. The drug does not have direct effect against the parasite, it seems to act through regulation of the immune response.

REFERENCIAS

1. HOWARD JG, HALE C, LEW FY. Immunological resolution of experimental cutaneous leishmaniasis III. Nature and significance of specific suppression of cell-mediated immunity in mice highly susceptible to *Leishmania tropica*. *J Experim Med* 1980; 152: 594-607.
2. PETERSEN EA, PMEVA FA, OSTER CN, DIAZ HB. Specific inhibition of lymphocyte-proliferation responses by adherent suppressor cells in diffuse cutaneous leishmaniasis. *New Engl J Med* 1982; 306: 387-392.
3. ZAPATA-SIR VENT RL, HANSBROUGH EM, BENDER EM, et al. Postbium immunosuppression in an animal model IV. Improved resistance to septic challenge with immunomodulating drugs. *Surg* 1986; 99:53-59.
4. RICHTSMEIER WJ, EISELE D. In vivo anergy reversal with cimetidine in patients with cancer. *Arch Otol Head Neck Surg* 1986; 112:1074-1077.
5. JORIZZO JL, SAMS WM Jr, JEGASOTHY BV, OLANSKY AJ. Cimetidine as an immunomodulator: chronic mucocutaneous candidiasis as a model. *Ann Int Med* 1980; 92:192-195.
6. WHITE WB, BALLOU M. Modulation of suppressor-cell activity by Cimetidine in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *New Ent J Med* 1985; 312:198-202.
7. PLAUT M, LICHTERNSTEIN LM, HENNEY CS. Properties of a subpopulation of T cells bearing histamine receptors. *J Clin Inv* 1975; 55: 856-874.
8. BALLET JJ, MERLER E. The separation and reactivity in vitro of a subpopulation of human lymphocytes which bind histamine: correlation of histamine reactivity with cellular maturation. *Cell Immun* 1976; 24: 250-269.
9. EISENTHAL A, MONSE LISE J, ZINGER R, ADELER A. The effect of cimetidine on PBL from healthy donors and melanoma patients: augmentation of T cell responses to TCGF mitogens and alloantigens and of TCGF production. *Cane Immunol Immunoth* 1986; 21: 141-147.
10. KIKUCHI Y, OOMORI K, KIZAWA I, KATO K. The effect of Cimetidine on natural killer activity of peripheral blood lymphocytes of patients with ovarian carcinoma. *Jap J Clin Oncol* 1985; 15: 377-383.
11. KIKUCHI Y, OOMORI K, KIZAWA I, KATO K. Augmented natural killer activity in ovarian cancer patients treated with Cimetidine. *Europ J Can Clin Oncol* 1986; 22:1037-1043.
12. MARKIEWICZ K, MALEC P, TCHORZEWSKI H. Changes in the interleukin-1 and in interleukin-2 generation in duodenal ulcer patients during cimetidine treatment. *Immunology Letters* 1985; 10: 19-23.