

Paciente con leishmaniasis cutánea tratada con miltefosina en un área endémica de Brasil

DOI: 10.5377/alerta.v7i2.17752

Juan Jorge Milla Espino

Universidad de Brasilia, Brasil.

Correspondencia

✉ jmilla360@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8241-7042



ACCESO ABIERTO

Patient with cutaneous leishmaniasis treated with miltefosine in an endemic area in Brazil

Citación recomendada:

Milla Espino JJ. Paciente con leishmaniasis cutánea tratada con miltefosina en un área endémica de Brasil. *Alerta*. 2024;7(2):146-151. DOI: 10.5377/alerta.v7i2.17752

Editor:

Larisa Chavarría.

Recibido:

23 de noviembre de 2023.

Aceptado:

26 de abril de 2024.

Publicado:

24 de julio de 2024.

Contribución de autoría:

JJME: concepción del estudio, redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflicto de intereses.



© 2024 por el autor. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen

Presentación del caso. Se trata de una mujer de 45 años con úlcera en el muslo izquierdo, con forma ovalada, bordes bien definidos y elevados, sin secreción, sin costra, e indolora, que presentó una lesión de 60 días de evolución, que inició como una pápula puntiforme de aumento progresivo en tamaño y profundidad hasta generar una úlcera, después de cuatro semanas de haber realizado un viaje de tres días a un área rural endémica para leishmaniasis tegumentaria americana. **Intervención terapéutica.** Se confirmó el diagnóstico de leishmaniasis cutánea localizada, en consecuencia, recibió tratamiento ambulatorio con miltefosina de 50 mg por vía oral cada ocho horas por un total de 28 días, acompañado de seguimiento clínico y de laboratorio. **Evolución clínica.** Se presentaron efectos secundarios leves, entre ellos, las náuseas que cedieron con el tratamiento con ondansetrón y omeprazol, luego presentó hiporexia, que persistió hasta el final del tratamiento. No hubo alteraciones laboratoriales significativas. La paciente fue evaluada periódicamente según las recomendaciones del Ministerio de Salud de Brasil y se observó una mejoría clínica gradual de la lesión, hasta que en la evaluación del día noventa fue determinada la cura clínica.

Palabras clave

Leishmaniasis cutánea, quimioterapia, enfermedades desatendidas.

Abstract

Case presentation. The patient is a 45-year-old woman with an oval-shaped ulcer on the left thigh, with well-defined and raised borders, no discharge, no crust, and painless; she presented a lesion of 60 days of evolution, which started as a punctate papule of progressive increase in size and depth until it became an ulcer, four weeks after a three-day trip to a rural area endemic for American tegumentary leishmaniasis. **Treatment.** The diagnosis of localized cutaneous leishmaniasis was confirmed; consequently, the patient received outpatient treatment with miltefosine 50 mg orally every eight hours for 28 days, accompanied by clinical and laboratory follow-up. **Clinical outcome.** There were mild side effects, including nausea that subsided with treatment with ondansetron and omeprazole, and later hyporexia, which persisted until the end of treatment. There were no significant laboratory alterations. The patient was periodically evaluated according to the recommendations of the Brazilian Ministry of Health, and the lesion improved gradually, reaching a clinical cure on the 90th day.

Keywords

Cutaneous Leishmaniasis, Drug Therapy, Neglected Diseases.

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida causada por protozoarios intracelulares del género *Leishmania*. Su ciclo de transmisión es complejo e involucra vectores hematófagos *Phlebotomus* o *Lutzomyia* spp. y huéspedes vertebrados que actúan como reservorios. Mundialmente son notifi-

cados entre 1,5 y 2 millones de casos nuevos y 70 000 muertes cada añoⁱ. Es endémica en 88 países, de los que 72 son considerados países en vías de desarrollo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2018 el 94 % de todos los casos nuevos de leishmaniasis fueron notificados en siete países: Brasil, India, Kenia, Somalia, Sudán del Sur, Etiopía y Sudánⁱⁱ.

La forma clínica más común en el continente americano es conocida como leishmaniasis tegumentaria americana (LTA)ⁱⁱⁱ, que a su vez se subdivide en: leishmaniasis cutánea localizada, leishmaniasis cutánea difusa y leishmaniasis mucosa^{iv}. Las manifestaciones clínicas son variadas y dependientes de la especie de *Leishmania* involucrada, del tipo y la magnitud de la respuesta inmunológica del huésped. De modo general, se puede afirmar que se trata de una respuesta inmune mediada por linfocitos. Por un lado, una respuesta de tipo Th2 caracterizada por producción de anticuerpos es ineficaz para controlar la infección y está asociada a formas diseminadas con alta parasitemia. Por otro lado, una respuesta tipo Th1 demasiado robusta con niveles muy elevados de interferón- γ y TNF se caracteriza por una baja parasitemia, pero también por abundante daño tisular como se evidencia en la forma mucosa^v. Una respuesta de tipo Th1 moderada es considerada la más adecuada para lidiar con la infección, manifestándose como una enfermedad localizada que posibilita la evolución a la cura^{vi}.

Existen pocas opciones terapéuticas y las que se encuentran disponibles, presentan problemas como alta toxicidad, altos costos de producción, eficacia limitada, dificultades relacionadas con su vía de administración, y el desarrollo de resistenciaⁱⁱ. El tratamiento de primera línea en Brasil es el antimonio de meglumina; se ha usado desde la década del 40^{vii,viii}. Es administrado diariamente por un periodo de 20 días, por vía intravenosa o intramuscular, con la posibilidad de extenderse según la evolución clínica. Se contraindica el uso del fármaco en mujeres embarazadas debido a la teratogenicidad; además, se desaconseja su uso como primera opción en las personas mayores de 50 años, con hipersensibilidad conocida al fármaco y con algunas enfermedades crónicas como cardiopatía, enfermedad renal y hepática. Por otra parte, se han descrito varios efectos adversos, entre ellos, la pancreatitis, la pancitopenia, la neuropatía periférica, la rigidez articular, ciertos síntomas gastrointestinales, la nefrotoxicidadⁱⁱ, y el más grave de ellos, la alteración de la repolarización cardíaca, que se manifiesta como una prolongación del segmento QT, inversión y aplanamiento de la onda T^{iv}. De igual forma, se ha reportado hasta un 40 % de falla terapéutica^{ix}.

Existen tratamientos alternativos, entre los principales se mencionan la anfotericina B, isetionato de pentamidina, y más recientemente, la miltefosina^x. Todos estos fueron originalmente desarrollados para el tratamiento de otras enfermedades y fueron reposicionados para el tratamiento de la leishmaniasis, una práctica común en las enfermedades desatendidas^{vii}.

La miltefosina fue inicialmente desarrollada para el tratamiento del cáncer de mama metastásicoⁱⁱ, aprobada por la Food and Drug Administration en 2014^{xi}, y se incorporó al sistema de salud de Brasil en el año 2018^{xii}. Aunque es un teratógeno, este fármaco tiene algunas ventajas en comparación con lo demás, como su vía de administración oral con eficacia equivalente a la de los antimoniales pentavalentes, pero con menor incidencia de efectos adversos^{ix}. Sin embargo, ocasiona síntomas gastrointestinales y se han reportado casos de hepatotoxicidad y nefrotoxicidadⁱⁱ.

Presentación del caso

Se trata de una mujer de 45 años, maestra, residente de la ciudad de Cuiabá, capital del estado de Mato Grosso en la región centro oeste de Brasil, con antecedentes de histerectomía, dos años previos, debido a miomatosis uterina; recibía tratamiento diario para la hipertensión arterial, con hidroclorotiazida 12,5 mg y olmesartán 20 mg. La paciente negó otras enfermedades crónicas.

La paciente consultó por una úlcera en el muslo izquierdo, de 60 días de evolución. Esta inició como una pápula con aumento progresivo en su tamaño y profundidad, después de cuatro semanas de haber realizado un viaje de tres días al municipio de Chapada dos Guimarães, un área rural del estado de Mato Grosso. De igual forma, dos personas que la acompañaron a ese viaje desarrollaron lesiones similares.

La paciente asistió a una clínica de atención primaria cuando la lesión inició; debido a esto fue tratada con amoxicilina y ácido clavulánico por cinco días, sin notar mejoría, en consecuencia, volvió a consultar, y en esa ocasión recibió tratamiento con cefalexina y aciclovir por siete días; no recordó las dosis de los medicamentos, sin embargo, tampoco notó mejoría. En la tercera consulta se sospechó el diagnóstico de LTA; debido a esto, se refirió al centro de referencia estatal para casos de leishmaniasis de la ciudad de Cuiabá, donde fue atendida luego de seis semanas.

En el examen físico se observó una úlcera ovalada, indolora, con bordes en relieve, bien definidos e hipercrómicos, con fibrina en la base de la lesión, sin secreción purulenta, costra, u otra alteración (Figura 1A).

Se realizó el raspado, el aspirado y la toma de muestra del tejido para la biopsia del borde de la lesión y se enviaron a estudio anatomopatológico, estudio parasitológico directo, cultivo, y estudio molecular de reacción en cadena de la polimerasa; los reportes del cultivo y el estudio de PCR fueron

positivos, en el estudio parasitológico directo no se evidenciaron amastigotes; fue considerado negativo. Finalmente, no se tuvo el reporte del estudio anatomopatológico.

Intervención terapéutica

Se decidió el tratamiento ambulatorio con miltefosina, 50 mg cada ocho horas por 28 días y recibió consejería sobre los posibles efectos adversos del medicamento y un plan de seguimiento clínico y de laboratorio. No se ofreció el uso de métodos anticonceptivos por el antecedente de histerectomía.

Evolución clínica

En el primer control la paciente expresó haber tenido náuseas de moderada intensidad; debido a esto, recibió tratamiento diario con ondansetrón 4 mg y omeprazol 20 mg. Así mismo, desde la segunda semana se mantuvo con hiporexia hasta el final del tratamiento. En el tercero y cuarto control se evidenció una mejoría gradual de la úlcera con el crecimiento del tejido de granulación en el lecho de la herida (Figura 1B). Durante este periodo la evaluación del estado nutricional registró una pérdida de 2,5 kg de peso y las pruebas de laboratorio semanales no presentaron rangos fuera de los normales (Tabla 1).

Luego de 63 días del inicio del tratamiento, se evidenció la reepitelización de la úlcera (Figura 1C). Finalmente, en el día 90 la paciente tenía una lesión completamente

reepitelizada, sin costra, descamación, infiltrado y lisa a la palpación, en consecuencia, se concluyó la cura clínica (Figura 1D).

Diagnóstico clínico

Se diagnosticó una leishmaniasis cutánea localizada, basados en la historia clínica, los hallazgos en el examen físico y los resultados de las pruebas de laboratorio.

Discusión

Brasil reportó un total de 13 044 casos nuevos de LTA en el 2022. El estado de Mato Grosso fue el tercer estado con mayor número de casos, con el 9,58 % de casos. El 73,85 % de los casos a nivel nacional fueron del sexo masculino y el grupo etario más afectado fue de entre 20-39 años^{xiii}. Los trabajadores rurales han sido un grupo particularmente vulnerable para desarrollar leishmaniasis ya que la agricultura, silvicultura, y otras actividades extractivistas aumentan la exposición al vector^{xiv}.

Se han descrito tres patrones epidemiológicos: el silvestre, que ocurre en áreas de vegetación densa; el ocupacional o de ocio que se ha asociado al turismo y a las industrias extractivistas; y el rural o periurbano, que está relacionado con migraciones hacia áreas rurales en el interior del país^{iv}. El caso presentado se considera como un caso con patrón epidemiológico ocupacional o de ocio. Sin embargo, las características de la paciente son diferentes a las descritas como

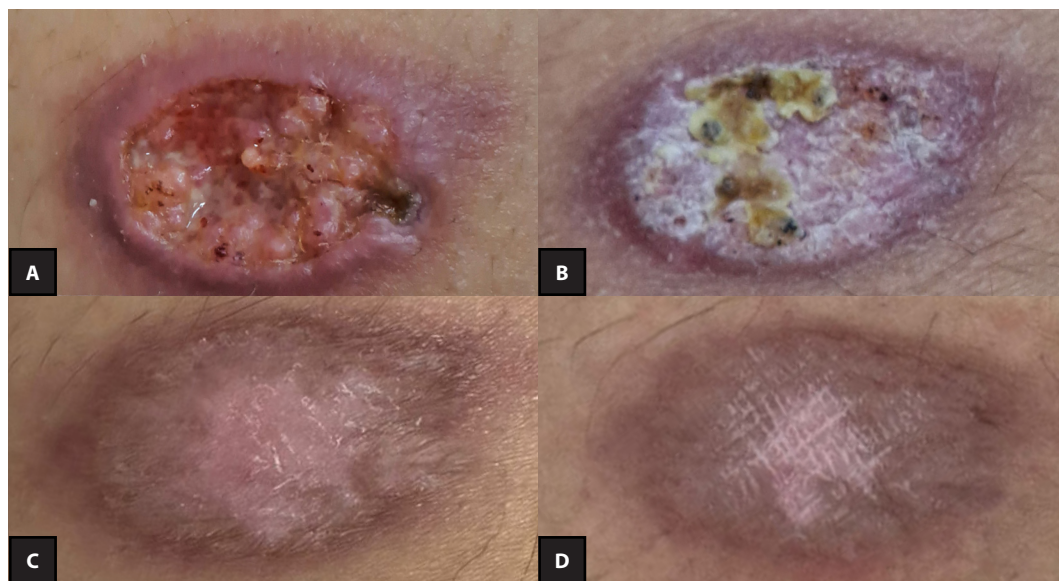


Figura 1. Evolución clínica de la lesión durante el período de acompañamiento A. [Día 1] Úlcera con área de 2,86 cm², bordes elevados, bien definidos e hiperocrómicos, base de la lesión con fibrina, pero con aspecto limpio, sin secreción purulenta o costra. B. [Día 28] Úlcera de 3,06 cm², en proceso de reepitelización, pero con abundante costra y descamación, bordes hiperocrómicos levemente elevados. C. [Día 63] Lesión reepitelizada, persiste descamación leve, bordes hiperocrómicos levemente elevados. D. [Día 90] Lesión reepitelizada, centro hipocrómico, bordes hiperocrómicos y lisos a la palpación, sin costra ni descamación. Cura clínica.

perfil epidemiológico típico de la enfermedad, entre ellas, el sexo femenino, el grupo etario menos afectado, su profesión y su lugar de residencia y laboral en el área urbana, aunque se debe tomar en cuenta que la enfermedad puede afectar a cualquier persona.

La determinación de la especie de *Leishmania* responsable por la infección del caso no fue identificada, ya que ese procedimiento no es parte de la rutina diagnóstica del Hospital Universitario Julio Müller. Sin embargo, la especie principal en la región centro-oeste del país es *Leishmania (Viannia) braziliensis*, que tiene una distribución amplia en Brasil y América Latina en general^{iv}.

Las manifestaciones clínicas del caso fueron típicas; el primer signo generalmente es la formación de una pápula en el sitio de picada, seguido de la formación de un nódulo y finalmente una úlcera habitualmente dentro de un periodo de dos a ocho

semanas^{xv}. Las úlceras generalmente tienen forma redonda u ovalada, con bordes bien delimitados y elevados, tienen base eritematosa y son indoloras^{iv}.

El tratamiento de la paciente fue exitoso, cumpliendo los criterios clínicos de cura establecidos por el Ministerio de Salud de Brasil que son la reepitelización completa de todas las lesiones cutáneas a 90 días, y la desaparición de la costra, la descamación, el infiltrado y el eritema a 180 días de tratamiento^{iv}. En este caso, todos los criterios fueron cumplidos en un periodo de 90 días. La paciente fue evaluada periódicamente con pruebas de laboratorio, que no identificaron alteraciones significativas durante el periodo de tratamiento. Las náuseas que presentó al inicio del tratamiento, así como la hiporexia son efectos adversos conocidos y frecuentes de la miltefosina^{xvi}, en consecuencia, puede presentarse pérdida de peso.

Tabla 1. Evaluación nutricional y pruebas de laboratorio semanales, durante el período de tratamiento

	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Peso (Kg)	96,5	96,1	96,8	95,3	94
Índice de masa corporal	36,7	36,6	36,9	36,3	35,8
Alanino aminotransferasa (U/L)	16	25	29	35	30
Aspartato aminotransferasa (U/L)	14	19	18	20	20
Fosfatasa alcalina (U/L)	65	71	71	69	-
Gamma-glutamil transpeptidasa (U/L)	55	49	53	64	-
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,8	0,9	0,7	0,8
Urea (mg/dL)	33	31	38	42	-
Glucosa (mg/dL)	118	116	116	112	-
Amilasa (U/L)	52	49	56	61	51
Lipasa (U/L)	41	43	34	36	35
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,2	0,3	0,3	0,2	-
Bilirrubina Directa (mg/dL)	0,1	0,2	0,2	0,1	-
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	0,1	0,1	0,1	0,1	-
Hemoglobina (g/dL)	13,5	13,9	13,8	14,5	-
Hematocrito (%)	41,9	41,9	40	41,1	-
Leucocitos (cel/mm ³)	7080	7240	7620	6770	-
Plaquetas (cel/mm ³)	311 000	301 000	281 000	325 000	-
Prueba serológica para la sífilis	No reactivo	-	-	-	-
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	No reactivo	-	-	-	-
Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	No reactivo	-	-	-	-
Virus de la inmunodeficiencia humana	No reactivo	-	-	-	-
Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C	No reactivo	-	-	-	-
Electrocardiograma	Sin alteraciones	-	-	-	-

Fuente: expediente clínico.

Otros fármacos disponibles para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea son el antimonio de meglumina, la anfotericina B, y el isetionato de pentamidina^x. El antimonio de meglumina ha sido el tratamiento de primera línea por varias décadas, pero presenta desventajas importantes. El tratamiento se administra generalmente por la vía intravenosa en una dosis entre 10 y 20 mg/kg/día por 20 días, esto, puede dificultar la adherencia al tratamiento^{vii}. La administración intralesional se utiliza en algunos casos, pero en general se prefiere el tratamiento sistémico^{vii}. El fármaco está vinculado a numerosos efectos adversos tales como pancreatitis, pancitopenia, neuropatía periférica, rigidez articular, síntomas gastrointestinales, nefrotoxicidadⁱⁱ y también manifestaciones más graves como prolongación del segmento QT, inversión y aplanamiento de la onda T^v.

La anfotericina B también se administra diariamente por la vía intravenosa. Se busca llegar a una dosis total de 25-40 mg/kg, la duración total del tratamiento es variable y depende del caso y la tolerancia del paciente al fármaco. Algunos efectos adversos incluyen fiebre, escalofríos, temblores, disnea, rubor, taquicardia, hipotensión, artralgia, mialgias, y riesgo de nefrotoxicidad^{iv}.

El isetionato de pentamidina se administra por la vía intravenosa en días alternos, administrándose de tres a diez dosis totales dependiendo de la evolución clínica. El tratamiento está asociado a hipoglicemia, hiperglicemia, hipotensión, arritmias, prolongación del intervalo QT, nefrotoxicidad, leucopenia, hepatotoxicidad, pancreatitis y neuropatías^{viii}.

En el caso presentado, tratado con miltefosina, se tuvo una cura completa; es probable que las ventajas de este medicamento contribuyeran a una mejor adherencia al tratamiento, como la vía de administración oral, su uso ambulatorio y su perfil de seguridad mayor, con relación a otros fármacos disponibles.

Aspectos éticos

Este informe de caso respeta lo establecido en la declaración de Helsinki y directrices de ética internacionales. Fue respetada la confidencialidad de los datos de la paciente.

Agradecimiento

Al personal del Hospital Universitario Julio Müller y del Núcleo de Medicina Tropical de la Universidad de Brasilia.

Financiamiento

No hubo financiamiento para este trabajo.

Referencias bibliográficas

- i. Saini I, Joshi J, Kaur S. Unwelcome prevalence of leishmaniasis with several other infectious diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2022;110:109059. DOI: [10.1016/j.intimp.2022.109059](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109059)
- ii. Sasidharan S, Saudagar P. Leishmaniasis: where are we and where are we heading? *Parasitol. Res.* 2021;120(5):1541-1554. DOI: [10.1007/s00436-021-07139-2](https://doi.org/10.1007/s00436-021-07139-2)
- iii. Coutinho De Oliveira B, Duthie MS, Alves Pereira VR. Vaccines for leishmaniasis and the implications of their development for American tegumentary leishmaniasis. *Hum. Vaccines Immunother.* 2020;16(4):919-930. DOI: [10.1080/21645515.2019.1678998](https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1678998)
- iv. Saúde M da. Manual de vigilância da Leishmaniose tegumentar. 1°. Brasília: Ms; 2016. Disponible en: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf
- v. Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(9):581-592. DOI: [10.1038/nri.2016.72](https://doi.org/10.1038/nri.2016.72)
- vi. Kaye P, Scott P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011;9(8):604-615. DOI: [10.1038/nrmicro2608](https://doi.org/10.1038/nrmicro2608)
- vii. Carvalho SH, Frézard F, Pereira NP, Moura AS, Ramos LMQC, Carvalho GB, et al. American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. *Trop. Med. Int. Health.* 2019;24(4):380-391. DOI: [10.1111/tmi.13210](https://doi.org/10.1111/tmi.13210)
- viii. Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction Score for Antimony Treatment Failure in Patients with Ulcerative Leishmaniasis Lesions Carvalho EM, editor. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012;6(6):e1656. DOI: [10.1371/journal.pntd.0001656](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001656)
- ix. Martins SS, Barroso DH, Rodrigues BC, Da Motta JDOC, Freire GSM, Pereira LIDA, et al. A Pilot Randomized Clinical Trial: Oral Miltefosine and Pentavalent Antimonials Associated With Pentoxifylline for the Treatment of American Tegumentary Leishmaniasis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:9. DOI: [10.3389/fcimb.2021.700323](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.700323)
- x. Pradhan S, Schwartz RA, Patil A, Grabbe S, Goldust M. Treatment options for leishmaniasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2022;47(3):516-521. DOI: [10.1111/ced.14919](https://doi.org/10.1111/ced.14919)

- xi. Soto JA, Berman JD. Miltefosine Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73(7):e2463-e2464. DOI: [10.1093/cid/ciaa1461](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1461)
- xii. Ministério da Saúde. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasil: Ministério da Saúde; 2020. p. 16. Report No.: 13. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2018/relatorio_miltefosina_leishmaniosetegumentar.pdf
- xiii. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasil - Sinan Net. 2023. Disponível em: <https://portalsinan.saude.gov.br/>
- xiv. Augusto De Oliveira Guerra J, Vale Barbosa Guerra MDG, Vasconcelos ZS, Da Silva Freitas N, Rodrigues Fonseca F, Celso Andrade Da Silva Júnior R, *et al.* Socioenvironmental aspects of the Purus Region - Brazilian Amazon: Why relate them to the occurrence of American Tegumentary Leishmaniasis? Munderloh UG, editor. *PLOS ONE.* 2019;14(2):e0211785. DOI: [10.1371/journal.pone.0211785](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211785)
- xv. Volpedo G, Pacheco-Fernandez T, Holcomb EA, Cipriano N, Cox B, Satoskar AR. Mechanisms of Immunopathogenesis in Cutaneous Leishmaniasis And Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL). *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:1-16. DOI: [10.3389/fcimb.2021.685296](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.685296)
- xvi. Pijpers J, Den Boer ML, Essink DR, Ritmeijer K. The safety and efficacy of miltefosine in the long-term treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis in South Asia - A review and meta-analysis Sundar S, editor. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019;13(2):e0007173. DOI: [10.1371/journal.pntd.0007173](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007173)
- xvii. De Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2022;23(6):823-840. DOI: [10.1007/s40257-022-00726-8](https://doi.org/10.1007/s40257-022-00726-8)
- xviii. Hafiz S, Kyriakopoulos C. Pentamidine StatPearls. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557586/>