



INSTITUTO CONMEMORATIVO GORGAS DE ESTUDIOS DE LA SALUD

Panamá, República de Panamá

INFORME TÉCNICO

ANALISIS DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA EN PANAMA, 2006

PARTICIPARON EN LA ELABORACIÓN DE ESTE INFORME

- Sección de Parasitología, Unidad de Enfermedades Transmisibles, ICGES
- Epidemiología, ICGES
- Clínica de Medicina Tropical, Unidad de Enfermedades Transmisibles, ICGES

Panamá, Junio de 2006

ANALISIS DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA EN PANAMA, 2006

RESUMEN EJECUTIVO

En este informe se resumen algunos de los problemas que confronta actualmente el país para el control de la leishmaniasis cutánea. Inicialmente se describe las dificultades que presenta el diagnóstico de esta infección. En la actualidad son pocos los laboratorios en el país que cuentan con la capacidad técnica y la infraestructura para brindar el servicio de diagnóstico, y por lo general, estos centros están fuera de alcance de las poblaciones dónde la infección es endémica. Para subsanar esta dificultad estamos capacitando asistentes de salud que atienden estas áreas endémicas en la obtención de muestras y en el diagnóstico clínico y laboratorial de la enfermedad. Una vez cumplida la etapa de capacitación, procederemos al control de calidad de este sistema descentralizado de atención.

A su vez, se está instrumentando una propuesta para analizar los posibles cambios en el comportamiento de la enfermedad y su posible asociación con el alto número de casos observados durante los últimos meses, especialmente en la región de Capira. En esta propuesta también se evaluará el control de la infección empleando mosquiteros impregnados con insecticidas. Los resultados de estos estudios darán respuesta a las inquietudes de las autoridades de salud de la región y ayudarán a definir las medidas de control más apropiadas.

Seguidamente se hace una revisión de los tratamientos actualmente disponibles para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. A su vez, se presentan los resultados de diferentes ensayos clínicos que comparan la eficacia de diversos medicamentos con los antimoniales pentavalentes para tratar los casos de leishmaniasis. La evidencia científica demuestra que de los tratamientos disponibles, los antimoniales pentavalentes continúan presentando mayores tasas de cura para los casos de leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania panamensis*, la especie del parásito predominante en el país. Sin embargo, se mencionan los resultados promisorios que se han observado recientemente con un nuevo medicamento oral para tratar esta infección, el miltefosine. La droga miltefosine se encuentra aún en fase experimental y en dos ensayos clínicos ha mostrado tasas de cura similares al Glucantime para infecciones causadas por *L. panamensis*. Este medicamento por ser de uso oral y por presentar tasas de cura para *L. panamensis* similares al Glucantime y con menores efectos tóxicos, podría constituirse en el reemplazo ideal para el tratamiento de primera línea. Por ello, estamos en la mejor disposición de ensayar el miltefosine en Panamá, una vez contemos con el financiamiento necesario y el Ministerio de Salud establezca ésta como una prioridad sanitaria.

Por último se hace énfasis en la necesidad de crear un Programa Nacional para el Control y Prevención de la leishmaniasis que aborde este importante problema de salud pública de forma integral.

ANÁLISIS DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN PANAMA

Introducción

La leishmaniasis cutánea (LC) es las zoonosis parasitarias de mayor incidencia en la República de Panamá. Anualmente se registran alrededor de 3,000 casos. Sin embargo, esta cifra no refleja la verdadera dimensión de este importante problema de salud pública, si consideramos el alto subregistro (mayor del 50%) que se observa en la mayoría de las zonas endémicas del país. Este hecho impide conocer la verdadera magnitud, distribución geográfica y características biológicas/clínicas de este problema de salud. Desafortunadamente, la infección se concentra en poblaciones marginadas, como la población rural y la amerindia, lo que conlleva a un aumento en la desigualdad social y económica. Además, limita la oportunidad del desarrollo humano y del bienestar del país. El problema de la subestimación de los casos de LC se ve agravado debido a que las poblaciones afectadas están en zonas de difícil acceso, con un alto costo económico para la movilización hacia los laboratorios de diagnóstico y referencia que cuentan con la capacidad técnica para confirmar el diagnóstico.

El control de la leishmaniasis es complicado debido a las características epidemiológicas que presenta esta infección (ciclo selvático, gran variedad de reservorios selváticos y vectores, etc). En Panamá se limita al diagnóstico y al tratamiento oportuno de la población afectada. De hecho, en estos momentos no existe un Programa Nacional para el Control y la Prevención de la Leishmaniasis que permita abordar este importante problema de salud pública de forma integral.

Situación del diagnóstico de la leishmaniasis en el país

Actualmente son pocos los laboratorios en el país que cuentan con la capacidad técnica y la infraestructura para brindar el servicio de diagnóstico, y por lo general, estos centros están fuera de alcance de las poblaciones donde la infección es endémica. Considerando esta situación, se hace necesario brindar herramientas y capacitación al personal de laboratorio de los centros y puestos de salud donde se presentan la mayoría de los casos de LC en el país. De esta forma los Centros de Salud podrán realizar directamente las pruebas de diagnóstico adaptables a sus condiciones e infraestructura. Al descentralizar el diagnóstico se lograría evitar el inconveniente del elevado costo que

supone el traslado de las personas afectadas hacia los laboratorios de referencia. También se reduciría el número de personas a los que se les suministre el tratamiento innecesariamente por no confirmar el diagnóstico. El control de calidad de las pruebas de diagnóstico tradicionales realizadas en estos Centros y Puestos de Salud podría ser realizado en el ICGES mediante la prueba de PCR a partir de las muestras colectadas en papel filtro. Este método de colección permite conservar adecuadamente las muestras durante varias semanas antes de ser procesadas.

Para hacer frente a este problema en el diagnóstico, en el ICGES se está ejecutando en colaboración con el MINSA, un estudio que tiene como objetivo fortalecer el diagnóstico de la leishmaniasis en los Puestos de Salud localizados en las áreas endémicas del país, particularmente en la región de Capira donde en los últimos meses se ha registrado un alto número de casos. Para ello se ha iniciado la capacitación de tres asistentes que atienden en los puestos de salud de Claras Arriba, Ciricito Arriba, Nueva Arenosa, La Florida y Las Pavas. La meta final de este proyecto es que los puestos de salud cuenten con la capacidad técnica para realizar el diagnóstico inicial de la infección por laboratorio. El ICGES realizaría regularmente el control de calidad del diagnóstico.

Evaluación de posibles cambios en el comportamiento de la enfermedad.

Se ha sugerido que el alto número de casos observados durante los últimos meses en el país puede estar asociado a un cambio en la epidemiología de la infección, particularmente en Capira, una de las regiones más afectadas. Recientemente hemos recibido una nota del Dr. Carlos Castillo, Director Médico Regional de Panamá Oeste, solicitando el apoyo para que investiguen los factores condicionantes que han influenciado en el comportamiento inusual de esta patología. Para analizar los factores de riesgo asociados con el brote de leishmaniasis en Capira hemos diseñado, en colaboración con la Dra. Luz Romero del INDICASAT, un estudio que pretende abordar el problema de la leishmaniasis de forma integral. Dentro de los diversos componentes que se pretenden evaluar en este estudio, se investigará el comportamiento alimenticio de las chitras vectores para determinar si se están alimentando preferiblemente dentro de las viviendas. A su vez, se investigará el posible rol que tienen los perros como potenciales reservorios de la infección. Finalmente se evaluará el control de la infección empleando mosquiteros impregnados con insecticidas. Los

resultados de este estudio darán respuesta a las inquietudes de las autoridades de salud de la región y ayudarán a definir las medidas de control más apropiadas.

Consideraciones del tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Panamá

Por varias décadas los compuestos antimoniales pentavalentes: Stibogluconato de sodio (Pentostan®, producido por producido por GlaxoSmithKline) y Meglumina de Antimonio (Glucantime®, producido en la actualidad por Sanofi-Aventis) han sido considerados los tratamientos de elección para curar la leishmaniasis cutánea y mucocutánea. Diversos estudios han demostrado con estos medicamentos una tasa de cura de alrededor del 90% para infecciones cutáneas ocasionadas por la *Leishmania panamensis*, la especie de *Leishmania* predominante en Panamá. A pesar de su alta eficacia, la aplicación de estas drogas presenta una serie de inconvenientes para el paciente y para los servicios de salud nacionales. En primer lugar, estos medicamentos son de administración exclusivamente parenteral. Su aplicación es dolorosa y está asociada con frecuencia a efectos adversos reversibles como náuseas, vómitos, dolores musculares y abdominales, problemas cardíacos, aumento de las enzimas hepáticas y pancreatitis química. Por estas razones el uso de antimoniales pentavalentes requiere de una estricta supervisión y debe ser administrado por personal idóneo. Por otra parte, en Panamá se han identificado una serie de situaciones que complican la correcta aplicación del Glucantime. Por ejemplo, la adherencia al tratamiento se ve afectada por su duración (varias semanas) y por el frecuente desabastecimiento del medicamento en los Centros de Salud de áreas endémicas encargados de suministrar el tratamiento. Con frecuencia esta aparente falta de disponibilidad del medicamento trae como consecuencia subdosificaciones y tratamientos incompletos. Estas prácticas tienen una gran repercusión en la Salud Pública del país, ya que un tratamiento inadecuado e incompleto puede estar asociado con el desarrollo de cepas de *Leishmania* resistentes a drogas y con recidivas de la infección, incluyendo la progresión a la grave forma mucocutánea. A su vez, la falla terapéutica o el uso inadecuado de estos medicamentos representan un alto costo para el país (costo de la droga, personal de salud, etc.) y conlleva a una exposición innecesaria del paciente a los efectos adversos de los antimoniales pentavalentes. Sin embargo, en ausencia de otras drogas cuya efectividad y ventajas hayan sido comprobadas en otros países y localmente, estos medicamentos siguen siendo los de elección para tratar casos de LC en el país.

La dosis establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los antimoniales pentavalentes, e internacionalmente aceptada, es de 20mg/Kg/día IV/IM durante 20 días para formas cutáneas y de 28 días para formas mucocutáneas. Para calcular la dosis correcta debe tomarse en cuenta el contenido de Antimonio "Sb" elemental que contiene la sal. Es importante señalar que las presentaciones comerciales del stibogluconato de sodio (ej. Pentostan®) contiene 100mg/ml de Antimonio "Sb" elemental; mientras que la concentración en las presentaciones comerciales de meglumina de antimonio (ej. Glucantime®) es de 85mg/ml. Para el uso intravenoso de estos medicamentos deben seguirse las instrucciones de dilución del fabricante

Aquellos pacientes que no respondan satisfactoriamente a una serie completa y a dosis adecuada del tratamiento inicial, podrán recibir un segundo curso con antimoniales pentavalentes. En ningún caso los pacientes deben recibir más de dos cursos de tratamiento con antimoniales pentavalentes ya que la respuesta a un tercer tratamiento con estos medicamentos sería pobre y se incrementaría el riesgo de toxicidad.

La Anfotericina B es la droga de segunda línea indicada después de una falla terapéutica a dos series completas y con dosis adecuadas de tratamiento con antimoniales pentavalentes. Sin embargo, el uso de esta droga se ve limitado por su alto costo, la necesidad de hospitalizar al paciente para su administración y por la severidad de sus efectos adversos. La Anfotericina B se emplea a 0.5mg/kg/d IV en infusión lenta, durante 20 días. Las anfotericinas liposomales se han empleado con éxito en otros países y presentan una menor toxicidad. Sin embargo, su uso es prohibitivo por su alto costo y la necesidad de hospitalizar a los pacientes durante el tratamiento.

La experiencia en el país indica que muchas de las personas afectadas en áreas rurales endémicas nunca llegan a recibir tratamiento con antimoniales, y de aquellos que lo inician, pocos completan el esquema completo del tratamiento. Esta situación es debida, entre otros factores, a la considerable dificultad para la movilización que deben afrontar los pacientes para llegar a los puestos de salud, especialmente durante la estación lluviosa. Además hay que considerar el alto costo inherente al transporte para alcanzar un diagnóstico y principalmente para recibir el tratamiento durante las tres semanas. En muchas ocasiones los pacientes de áreas rurales dedicados a actividades agropecuarias pierden el salario de los días que asisten a los Centros de Salud para recibir el tratamiento. En el caso de niños afectados con leishmaniasis, uno o ambos

padres deben llevarlos al Centro de Salud para que reciba el tratamiento, lo que multiplica el gasto.

Evaluación de otras drogas antileishmaniásicas

Se han evaluado otros medicamentos para tratar los casos de Leishmaniasis cutáneas con resultados controversiales y, hasta la fecha, con tasas con eficacia menor a la observada con los antimoniales pentavalentes.

- Drogas Parenterales:

Pentamidina: Clásicamente la dosis recomendada es de 2- 4 mg/Kg/día por vía intramuscular profunda, qd x 4 dosis. Algunos estudios han encontrado tasas de cura similares al Glucantime (Soto-Mancipé et al., 1993; Paula et al., 2003). Sin embargo recientemente en Perú se observó una menor eficacia que el Glucantime para el tratamiento de LC causada por *L. braziliensis*. Actualmente, no existe información suficiente para el tratamiento los casos debidos a *L. panamensis* con pentamidinas, por lo que no es conveniente recomendar su uso como medicamento de primera línea en reemplazo de los antimoniales pentavalentes.

Paromomicina (aminosidina): Esta droga empleada de forma sistémica a dosis de 12 mg/kg durante tres semanas ha demostrado una limitada eficacia. En estudios realizados en países de la región, sólo se alcanzaron tasas de cura entre el 50 -60% en pacientes con LC en Colombia (Soto et al., 1994) y en Centro América (Hepburn et al., 1994).

- Tratamientos orales

Se han estudiado varios agentes antifúngicos que actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, componente principal de la membrana de la *Leishmania*. Los antifúngicos azoles como el ketoconazol, tienen como ventaja su administración oral una vez al día y su baja toxicidad. Sin embargo, no se han tenido resultados favorables hasta el momento con el uso de estas drogas, principalmente para infecciones causadas por *L. (V.) braziliensis* y *panamensis*. Por el contrario, la infección producida por *L. mexicana*, una especie encontrada ocasionalmente en Panamá, parece responder adecuadamente al tratamiento oral con ketaconazol (Navin et al., 1992).

Se han evaluado otras drogas orales como el alopurinol, utilizada como monoterapia para *L. panamensis* en Panamá y Colombia, sin resultados satisfactorios. También fue probada la Mefloquina en el Ecuador con resultados comparables al

Glucantime. Sin embargo, estos resultados no fueron reproducibles en Colombia al evaluar el tratamiento en lesiones cutáneas producidas por *L. braziliensis* y *L. panamensis*.

Recientemente se han realizado ensayos clínicos con la droga Miltefosine oral. Esta droga se encuentra en Fase IV para el tratamiento de Leishmaniasis visceral donde ha mostrado ser muy efectiva. Recientemente se ha evaluado su eficacia para la infección de *Leishmania* cutánea. En Colombia la tasa de cura con Miltefosine oral dado a una dosis 2.5 mg/kg /día durante 3 – 4 semanas fue del 91 - 94% para infecciones causadas por *L. panamensis*, similar a la descrita con el Glucantime (Soto et al., 2001; Soto et al., 2004). Sin embargo, esta droga fue menos efectiva para curar las lesiones causadas por *L. braziliensis*. En todos los estudios la Miltefosine oral presentó menos efectos tóxicos que el Glucantime.

- Tratamientos locales

Paromomicina: El tratamiento local con paromomicina continua aún siendo controversial. Se ha utilizado esta droga en diferentes preparaciones como ungüentos que contienen paromomicina (15%) y cloruro de metilbenzetonio (12%) en parafina blanca administrados dos veces al día durante 15 días en Turquía sin resultados satisfactorios. También fue estudiada en Honduras utilizando un ungüento que contenía paromomicina (10%) y urea (10%) en parafina blanca administrado tres veces al día durante cuatro semanas también sin resultados satisfactorios. En otro estudio el uso de paramomicina 15% asociada con gentamicina (0.5%) aplicada localmente dos veces al día durante 20 días presentó una tasa de cura del 61%, muy inferior a la observada con el Glucantime.

Se han hecho estudios para determinar la eficacia del Glucantime aplicado por vía intradérmica intralesional. Sin embargo esta vía de aplicación no es recomendada por ser muy dolorosa y principalmente por tratarse de una infección linfático-sistémica, con riesgo de diseminación mucocutánea.

Conclusiones del tratamiento

La evidencia científica demuestra que hasta la fecha no existen tratamientos alternativos que demuestren con claridad una eficacia superior a la observada con los antimoniales pentavalentes para el tratamiento de lesiones cutáneas producidas por *L. panamensis*, la especie predominante en Panamá. Es probable que las recientes

preparaciones tópicas basadas en cremas que liberen óxido nítrico, puedan acelerar la cicatrización de las úlceras. No obstante, su uso como monoterapia no ha sido del todo efectivo para el tratamiento de lesiones cutáneas producidas por especies de *Leishmania* que circulan en el continente americano. Por ello, su uso no debe recomendarse como tratamiento único debido al riesgo de diseminación mucocutánea. Es posible que su uso simultáneo con los antimoniales pentavalentes aceleré la cicatrización de las lesiones, pero esto debe ser evaluado.

La droga Miltefosine, por ser de uso oral y por presentar tasas de cura para *L. panamensis* similares al Glucantime y con menores efectos tóxicos, podría constituirse en el reemplazo ideal para el tratamiento de primera línea. No obstante, se requieren con urgencia estudios que confirmen localmente la eficacia y seguridad de esta droga en comparación con los antimoniales pentavalentes.

Consideraciones finales

Consideramos que existen suficientes razones que justifican la creación de un Programa Nacional de Leishmaniasis constituido por un equipo multidisciplinario que aborde el problema de esta enfermedad de forma integral. Sin embargo, es importante reconocer la complejidad de las medidas de control que se tengan que implementar, ya que las características epidemiológicas propias de la leishmaniasis hacen difícil que las medidas de control adoptadas sean del todo efectivas.