



Actualidad y perspectivas en el tratamiento tópico y local de la Leishmaniasis Cutánea



Alumno: Fabián Pérez Pérez
Fecha de exposición: 23 de Junio de 2.016
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN

Biología

Complejo de enfermedades causadas por protozoos del género *Leishmania*. Vectorizados por las hembras de dípteros (*Phlebotomus* y *Lutzomyia*). Son parásitos obligados intracelulares, que son ingeridos en forma de amastigotes por el vector y pasan en su interior a promastigotes procíclicos que se dividen y evolucionan a formas metacíclicas infectantes que son transmitidas por medio de la picadura, siendo fagocitados y transformándose en amastigotes en los fagolisosomas de los macrófagos. El género *Leishmania* se divide en dos subgéneros: *Leishmania* *Leishmania* que comprende especies del Viejo y del Nuevo Mundo como *L. L. major*, *L. L. aethiopia*, *L. L. donovani*, *L. L. tropica* y el subgénero *Leishmania* *Viannia*, que engloba especies del Nuevo Mundo como *L. V. Braziliensis* y *L. V. guyanensis*



Figura 2: Lesión típica de la leishmaniasis cutánea localizada



Figura 3: Paciente afectado por leishmaniasis mucocutánea



Figura 4: Lesiones de leishmaniasis cutánea diseminada

Clínica

La leishmania se manifiesta generalmente en tres formas, Leishmaniasis Visceral (la más grave) Leishmaniasis Cutánea y Mucocutánea. En esta revisión nos centraremos en las dos últimas.

Leishmaniasis cutánea:

Causada por la infección por especies tanto del subgénero *Leishmania* como *Viannia*. Afecta a la piel, provocando lesiones nodulares que evolucionan a úlceras, generalmente cubiertas por escaras. Se clasifica en distintas formas, la *localizada* se caracteriza por tener lesiones aisladas, y la *diseminada* en la que se forman muchas lesiones nodulares que no tienden a ulcerar, cubriendo gran parte de la superficie corporal.

La *Leishmaniasis mucocutánea*, o espundia está causada por especies del género *Viannia* (y algunas del subgénero *Leishmania* en inmunodeprimidos). Se caracteriza por atacar a las mucosas, especialmente aquellas de la cara (nariz, paladar, cartílago nasal) aunque puede afectar a más áreas. Es más grave clínicamente y causa desfiguración y estigmatización de los que la sufren.

Tratamiento actual

A pesar de que existe una serie de fármacos con buena actividad frente al parásito (antimoniales pentavalentes, Anfotericina B, Miltefosina, Pentamidina) los tratamientos se encuentran en un nivel de desarrollo sub-óptimo, debido a la alta toxicidad provocada por muchos de ellos y al desarrollo de tolerancia por parte del parásito. Además la mayoría de tratamientos requieren regímenes de administración muy largos, y salvo la miltefosina deben ser administrados por vía parenteral.

Epidemiología

La leishmaniasis es una enfermedad global, endémica en más de 98 países de todo el mundo, el 75% de los casos de *Leishmania cutánea* se reportan en 10 países; Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Etiopía, Irán, Sudán del Norte y Siria.

Se trata de una enfermedad en expansión, siendo factores del aumento de los casos, entre otros, el cambio climático, procesos de urbanización y deforestación (alteran los hábitats de los vectores), el aumento de roedores (reservorios), grandes movimientos migratorios, guerras y el auge de viajes "de aventuras" a zonas endémicas.

Pese a este aumento y a la importancia del número de casos, está considerada como una "Enfermedad Olvidada" por la OMS, debido a la falta de atención por parte tanto de la industria farmacéutica como de las autoridades sanitarias. Esto se debe a que es una enfermedad endémica sobre todo en países de ingresos medios-bajos, no siendo un objetivo económicamente relevante a la hora de desarrollar nuevos tratamientos.

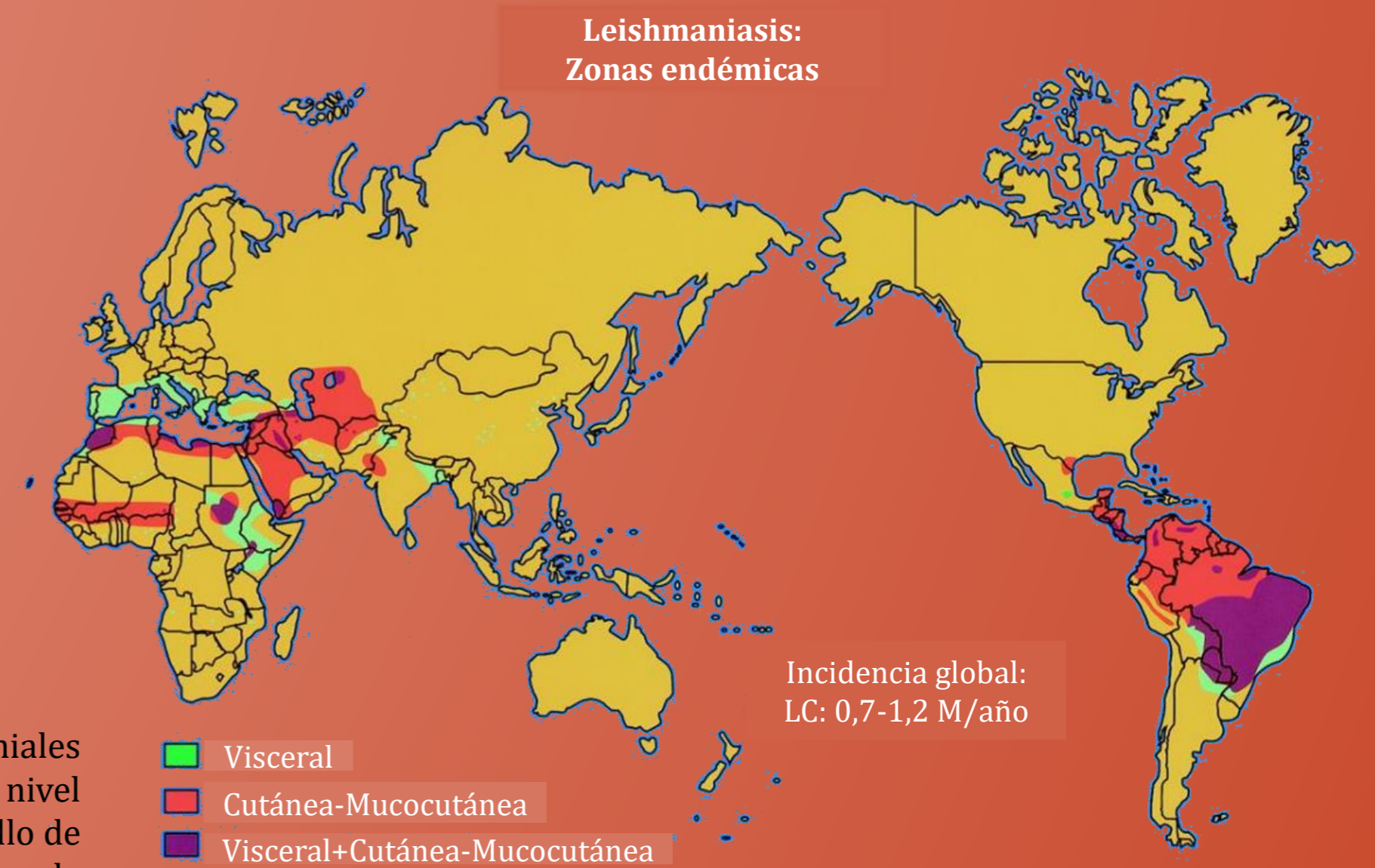


Figura 5: Epidemiología de Leishmania spp.

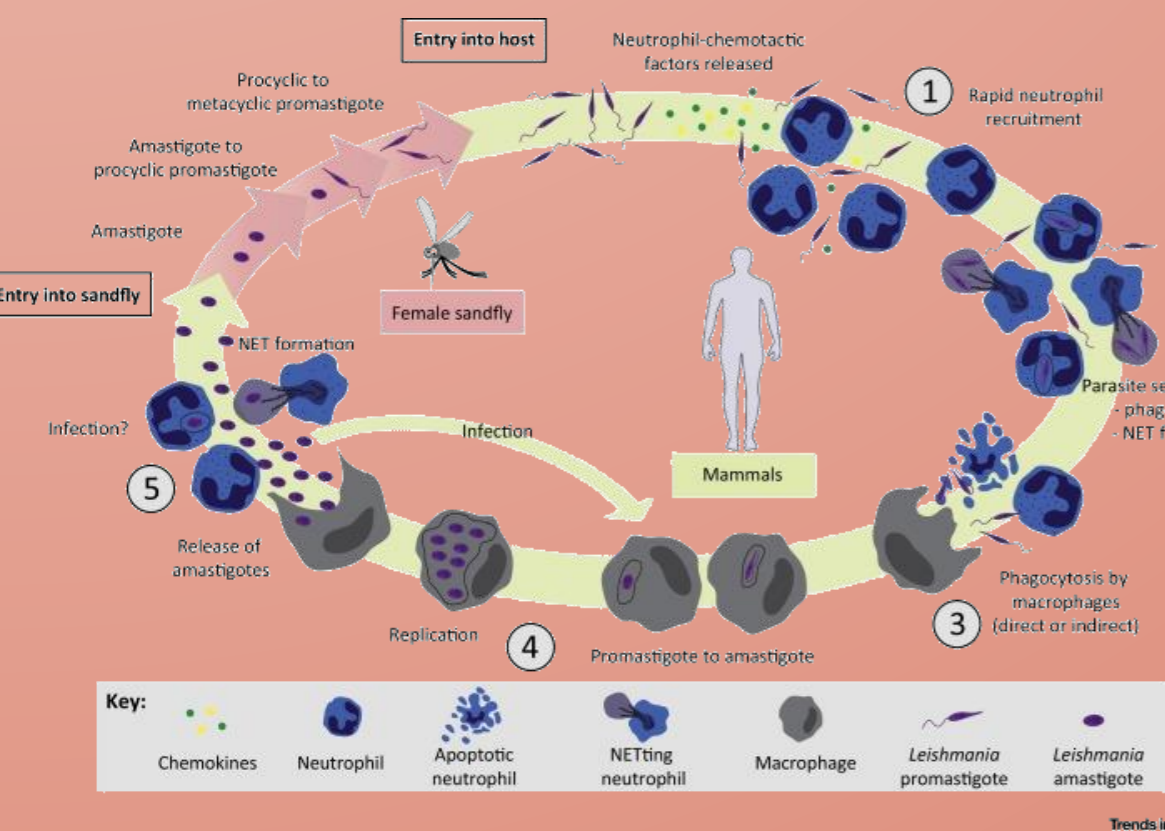


Figura 1: Ciclo biológico de la Leishmania

OBJETIVOS:

Con esta revisión se pretende ofrecer una imagen general de los tratamientos tópicos o locales empleados actualmente en el tratamiento de la enfermedad, intentando comparar las ventajas o inconvenientes de cada tratamiento. Asimismo se quiere reportar las posibles perspectivas abiertas en torno a distintos nuevos tratamientos que se están desarrollando, así como las dificultades con las que nos encontramos en la lucha contra esta enfermedad. Se ha incidido en los tratamientos tópicos por las ventajas que aportan al proceso curativo, menor toxicidad y precio y mejor acceso a los tratamientos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos en PubMed, MEDLINE, ScienceDirect y UpToDate, además de un dossier de artículos y estudios generosamente seleccionados por el tutor. Se buscó tanto en inglés como en español, sin limitar por fechas de publicación aunque dando prioridad a la información más reciente. Se filtró la información por medio de la búsqueda cruzada de los términos *Leishmania*, Leishmaniasis Cutánea, Tratamiento tópico, Tratamiento local, opciones terapéuticas, junto con otras como Anfotericina B, Paromomicina, Gentamicina, Óxido nítrico, Chalconas, Antimoniales pentavalentes, Crioterapia, Termoterapia, siempre en el contexto de la Leishmaniasis cutánea.

RESULTADOS

Tratamientos no farmacológicos:

Termoterapia:

Se encuentra justificada dado que una serie de especies de *Leishmania* dermatotróficas son termosensibles. Revisiones recientes parecen reflejar su idoneidad como tratamiento de primera línea en zonas con baja incidencia de la forma mucocutánea y en pacientes con contraindicaciones para el tratamiento sistémico, debido a su menor coste, su eficacia, comparable a la del tratamiento de referencia, además de su seguridad (menor riesgo de sufrir reacciones adversas graves).

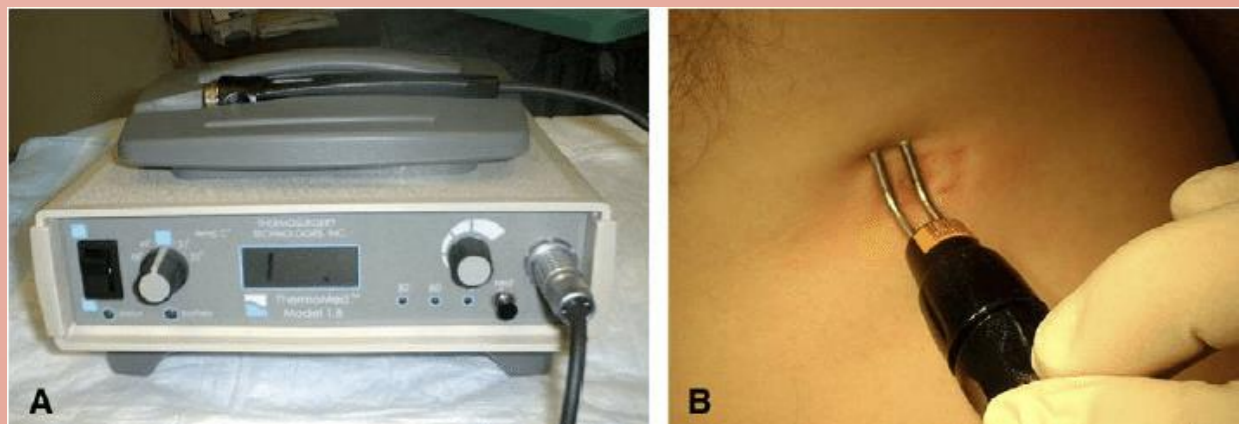


Figura 6: Dispositivo ThermoMed y aplicación sobre una lesión

Existe un dispositivo basado en la liberación de calor por medio de radiofrecuencias, ThermoMed, cuenta con una alta tasa de efectividad. Este dispositivo es transportable y emite calor superficial a 50°C por medio de unas púas que se aplican en contacto directo sobre la lesión.

Crioterapia:

Se emplea en casos de comienzo reciente, así como aquellos con pocas lesiones de tamaño pequeño y en individuos para los que el tratamiento sistemático está contraindicado.

La forma de aplicación más corriente es un ciclo de congelación-descongelación-congelación, generalmente por medio de nitrógeno líquido con una torunda.



Figura 7: Aplicación de crioterapia con torunda

Se forma hielo intracelular, que destruye las células, provocando una necrosis local. Los buenos resultados de efectividad, su bajo coste, simplicidad y buena tolerabilidad hacen que se recomiende su uso como alternativa terapéutica.

Láser CO2:

Basándose en la capacidad termolítica del láser de CO2 en tejidos dañados sin apenas afectar a la piel circundante. Se ha demostrado su utilidad como adyuvante de tratamientos sistémicos o termoterapia, disminuyendo los tiempos de curación. Se ha llegado a documentar un caso de curación en monoterapia.

Tratamientos farmacológicos

Inoculación de antimoniales pentavalentes en lesiones:

Es una alternativa al tratamiento sistémico, en casos de CL del Viejo Mundo con lesiones pequeñas, siendo más efectiva en especies no asociadas con desarrollos linfocutáneos. Su mecanismo de acción aún no se conoce, aunque se cree que inhiben la actividad de vías oxidativas de los ácidos grasos relacionados con la reducción del ATP en los amastigotes.

Permite conseguir una concentración máxima en las lesiones con los mínimos efectos adversos sistémicos. Ni las pautas posológicas ni las dosis óptimas están establecidas. La eficacia depende de la habilidad del personal que administra el tratamiento y el seguimiento.

El tratamiento consiste en la inyección en hasta 5 puntos de la lesión para lograr una dosis estimada de 0.1 ml/cm². Se inyecta mientras se hace avanzar la aguja en las zonas superior e intermedia de la dermis. Es importante no inyectar en el tejido subcutáneo, ya que no alcanza el sitio de la infección. Siempre se debe evitar en dedos, nariz, orejas, párpados y cerca de los labios.

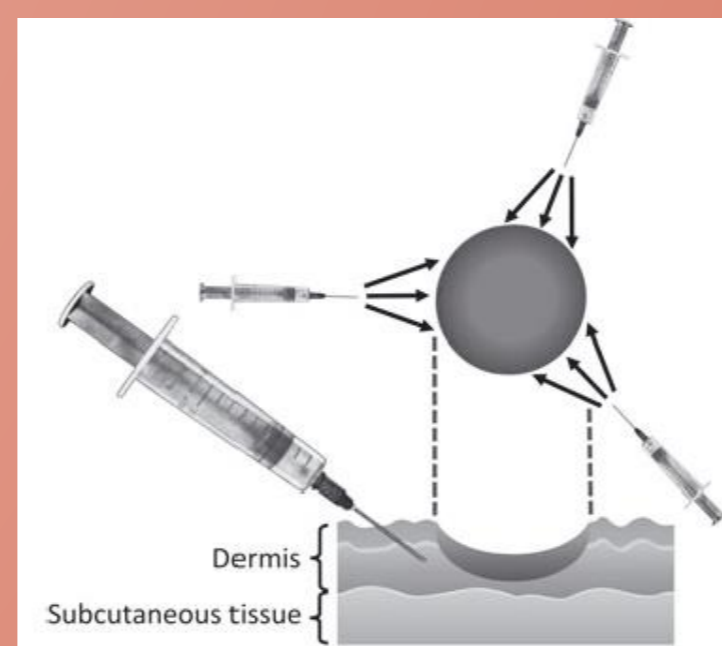


Figura 8: Pautas para la inoculación intralésional con antimoniales pentavalentes

Paromomicina:

Se trata de un antibiótico perteneciente a la familia de los aminoglicósidos, que ha sido usado con eficacia por vía sistémica para tratar tanto la leishmaniasis cutánea como visceral. Su efecto terapéutico se basa en la acumulación en los fagolisosomas donde la *Leishmania* se multiplica. Está indicada principalmente en infecciones con lesiones escasas, sin desarrollo linfocutáneo. Existen distintas formulaciones tópicas basadas en la paromomicina tanto en solitario como con coadyuvantes.

La asociación de paromomicina y gentamicina se ha mostrado prometedora, desarrollándose WR279,396, formulación con base hidrofílica que ha demostrado una eficacia alta, aunque sin ventaja ante la paromomicina en solitario frente a LC del Viejo Mundo, aunque existen indicios de que la gentamicina puede aumentar la actividad frente a especies del Nuevo Mundo.

Leishcutan® combina paromomicina con cloruro de metilbencetonio (MCBL) en parafina. Ha demostrado efectividad ante LC del Viejo y Nuevo Mundo pero su utilidad se ve limitada por sus importantes efectos adversos dermatológicos.

Óxido nítrico:

Es sintetizado por los macrófagos, y presenta actividad citocida frente a leishmania, por lo que se han considerado formulaciones liberadoras de NO pero a pesar de su potencial no se han obtenido resultados concluyentes sobre su actividad tanto en solitario como coadyuvando a otro tratamiento.

Fitoterapia:

El uso de plantas en el tratamiento de las Leishmaniasis está ampliamente documentado siendo interesante desarrollar nuevos compuestos a partir de estas. Se ha atribuido actividad contra la leishmania a varios compuestos vegetales (alcaloides, chalconas, triterpenoides, flavonoides...). Sin embargo las investigaciones sobre los compuestos obtenidos a partir de estas plantas aún se encuentran en sus inicios.



Figura 9: Hojas y frutas de Calophyllum brasiliense, planta que ha demostrado actividad anti-Leishmania

Los más prometedores son las chalconas, pertenecientes a la familia de los flavonoides, que actúan frente al parásito a nivel de la mitocondria y de la fumarato reductasa, enzima no presente en mamíferos. Se han desarrollado varias formulaciones tópicas, destacando una en forma de nanoemulsión, que permite un mejor paso a través de la piel.

Anfotericina B:

Es un antibiótico poliénico empleado normalmente como una terapia de primera línea por vía parenteral. Su actividad se basa en su capacidad para desestabilizar las membranas del parásito al unirse al ergosterol presente en la misma. La baja solubilidad acuosa de la anfotericina B supone un gran problema para el desarrollo de un tratamiento tópico.

Existen dos formulaciones que presentan una buena efectividad contra Leishmania. La primera está vehiculada en un gel de ciclodextrina, con una actividad similar a la anfotericina B deoxicolato por vía parenteral, aunque parece requerir pautas largas de tratamiento. La segunda se basa en el uso de liposomas ultradeformables, logrando una capacidad de penetración de la piel considerablemente mayor a las formulaciones liposomales de Anfotericina B (AmBisome®) utilizadas normalmente.

Estas formulaciones tienen una gran importancia al lograr disminuir las reacciones adversas del fármaco así como facilitar la administración y abaratar el tratamiento empleando un fármaco ya conocido.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Pese a los avances recientes en el desarrollo de fármacos y formulaciones contra *Leishmania* es patente que la demanda para un tratamiento eficaz, seguro y asequible no se ha cubierto. La leishmaniasis continúa estando catalogada como una enfermedad olvidada por la OMS, dados los escasos recursos que se dedican tanto a la investigación como al tratamiento de la misma. El desarrollo de fármacos contra la leishmaniasis no es muy rentable económicamente, lo que desincentiva el abordaje de nuevas terapias.

Hoy en día existen una serie de organismos que promueven la investigación en el campo de la leishmaniasis entre ellos destacan el DNDI, la Fundación Open Lab de GlaxoSmithKline Tres Cantos y la Global Health Innovative Technology Fund en Japón. Sin embargo, es necesario un mayor esfuerzo, sobre todo en términos económicos, siendo necesario tanto el desarrollo de nuevas formas de diagnóstico (dadas las diferencias en la clínica y sensibilidad al tratamiento entre las distintas especies) como de nuevos tratamientos, tanto sistémicos (se están detectando cada vez más resistencias) como locales, especialmente tópicos (dadas las ventajas que presentan en cuanto a comodidad, precio y seguridad).

A pesar de que existen tratamientos tópicos efectivos, urge desarrollar nuevas formulaciones y principios activos que permitan afrontar la enfermedad con mayor eficacia y seguridad, así como con un coste reducido. Las líneas de investigación con principios activos como las chalconas u otros compuestos de origen vegetal tienen resultados prometedores, aunque hace falta un mayor número de estudios con distintos compuestos activos y diferentes mecanismos de acción. Es vital la implicación de la industria en el desarrollo de la investigación, que actualmente está en manos de instituciones públicas que cuentan con unos medios mucho más escasos; la colaboración entre ambos mundos será vital para lograr nuevas terapias efectivas.

Desgraciadamente, como ya hemos comentado, la leishmaniasis es una enfermedad en expansión, en parte gracias a factores como son el cambio climático y la modificación antropogénica de los hábitats de los vectores. Parece evidente que la leishmaniasis no será en el futuro una enfermedad confinada a los países menos desarrollados del globo. Quizá entonces se destinen los recursos necesarios para tratarla.

BIBLIOGRAFÍA

World Health Organization (WHO). 2010. Control of the leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, 22-26 March 2010; Geneva. WHO technical report series, no. 949. Available: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf. Accessed May 2016. * VAN GRIENSVEN, J., et al. 2016. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania aethiops*: A Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, March 3, 2016, March 3, vol. 10, no. 3, pp. e0004495 ISSN 1935-2735. DOI 10.1371/journal.pntd.0004495 [doi]. * CARDONA-ARIAS, J.A., VELEZ, I.D. * SUNDAR, S. and CHAKRAVARTY, J., 2015. An Update on Pharmacotherapy for Leishmaniasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, October 25, 2014, February, vol. 16, no. 2, pp. 237-252 ISSN 1744-7666. DOI 10.1517/14656566.2015.973850 [doi]. * PALUMBO, E., 2010. Treatment Strategies for Mucocutaneous Leishmaniasis. *Journal of Global Infectious Diseases*, May, vol. 2, no. 2, pp. 147-150 ISSN 0974-8245. DOI 10.4103/0974-777X.62879 [doi]. * NO, J.H., 2016. Visceral Leishmaniasis: Revisiting Current Treatments and Approaches for Future Discoveries. *Acta Tropica*, December 31, 2015, March, vol. 155, pp. 113-123 ISSN 1873-6254. DOI 10.1016/j.actatropica.2015.12.016 [doi]. Figuras: 1: HURRELL, B.P., REGLI, I.B. and TACCHINI-COTTIER, F. Different *Leishmania* Species Drive Distinct Neutrophil Functions. *Trends in Parasitology*, vol. 32, no. 5, pp. 392-401 ISSN 1471-4922. DOI 10.1016/j.pt.2016.02.003. 2: Clinical Spectrum of Cutaneous Leishmaniasis: An Overview from Pakistan. *Dermatology Online Journal*, vol. 18, no. 2 ISSN 1087-2108. 3: Illustrated lecture notes on Tropical Medicine, Institute of Tropical Medicine, (accessed on June 2016) 4: MEHTA, V., et al. 2009. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in HIV. *Dermatology Online Journal*, vol. 15, no. 4 ISSN 1087-2108. 8: BLUM, J., et al. 2014. LeishMan Recommendations for Treatment of Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis in Travelers, 2014. *Journal of Travel Medicine*, vol. 21, no. 2, pp. 116-129 ISSN 1708-8305.