

Leishmaniasis. Alternativas terapéuticas actuales

Leishmaniasis. Current therapeutic alternatives.

Edoardo Torres-Guerrero,¹ Roberto Arenas²

Resumen

En la actualidad, el único tratamiento eficaz contra la leishmaniasis con el que se logran resultados clínicos y microbiológicos satisfactorios es el que se basa en antimoniales pentavalentes en la forma de estibogluconato sódico o antimoniato de meglumina. Otras opciones disponibles y útiles están conformadas por pentamidina, anfotericina, azólicos, trimetoprim-sulfametoxazol, dapsona, azitromicina y miltefosina, entre otros. En fechas recientes se han reportado en el estado de Bihar, India, y en Nepal tasas de curación de 35%, debido a intolerancia a los antimoniales o a falta de recursos para sostener los tratamientos, lo que, aunado a sus efectos adversos frecuentes, ha llevado a los investigadores a continuar en el desarrollo y ensayo de nuevas alternativas terapéuticas que incluyen formulaciones, tratamientos biológicos a base de extractos naturales e incluso compuestos capaces de influir en los mecanismos de defensa del hospedero a fin de incluir en el arsenal terapéutico nuevas alternativas terapéuticas que permitan el tratamiento de estos pacientes a gran escala sin los inconvenientes de los fármacos actuales.

PALABRAS CLAVE: Leishmaniasis; *Leishmania* sp; estibogluconato sódico; antimoniato de meglumina.

Abstract

Currently, the only clinical and microbiological effective treatment against leishmaniasis is based on pentavalent antimonials, such as sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. Other useful available alternatives include pentamidine, amphotericin B, azolic derivatives, trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, azithromycin, and miltefosine, among others. Recently, in the state of Bihar, India, and Nepal the cure ratio is about 35% due to drug intolerance or lack of economic resources to complete therapy. These factors, plus the high frequency of side effects, have forced researchers to continue pursuing and developing new therapeutic alternatives such as new pharmacological formulations, biological treatments, natural extracts, and compounds that influence in the immune response of the host with the aim of having a new treatment the disadvantages of current drugs.

KEYWORDS: Leishmaniasis; *Leishmania* sp; Sodium stibogluconate; Meglumine antimoniate.

¹ Sección de Micología.

² Jefe de la Sección de Micología, División de Investigación y Enseñanza. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2017

Aceptado: febrero 2018

Correspondencia

Roberto Arenas Guzmán
rarenas98@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Torres-Guerrero E, Arenas R. Leishmaniasis. Alternativas terapéuticas actuales. Dermatol Rev Mex. 2018 septiembre-octubre;62(5):400-409.

ANTECEDENTES

La leishmaniasis es una enfermedad tropical y subtropical causada por un parásito intracelular transmitido al humano por la picadura del mosquito *Lutzomya* (desde Estados Unidos hasta el norte de Argentina) o *Phlebotomus* (Europa, norte de África, Oriente Medio, Asia y parte de Sudamérica). También se ha descrito la transmisión sin vector (accidente de laboratorio).¹

Es una enfermedad de distribución mundial presente en alrededor de 89 países^{2,3} y es una de las siete enfermedades tropicales más importantes según la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁴ En América Latina se calculan alrededor de 60,000 casos por año. La enfermedad es propia de ambientes con altitudes de 0 a 1500 m sobre el nivel del mar y temperatura mayor a 20°C, con precipitación pluvial anual de 1500 a 3000 mm.^{5,6}

Predomina en hombres y la ocupación es un factor de riesgo importante: agricultores, taladores, cazadores, arqueólogos, explotadores de maderas preciosas, militares, biólogos, ornitólogos y quienes practican el turismo ecológico.^{1,6}

Las manifestaciones clínicas dependen del parásito y de los aspectos genéticos del hospedero, que lo capacitan para desarrollar una respuesta inmunitaria.⁷

De acuerdo con las manifestaciones clínicas se divide en: 1) cutánea (localizada y diseminada); 2) cutáneo-mucosa; 3) visceral o kala-azar.⁴

Alternativas terapéuticas

A principios del siglo XX, el tratamiento de la leishmaniasis estaba conformado por diversas sustancias que incluían el tártaro emético esterilizado, curaciones con pomadas fenicadas y aristol con resultados aceptables, pero en esa

misma época Kolle, al ensayar una emulsión oleosa de trióxido de antimonio y casi de manera concomitante Martindale, al formular y usar las primeras soluciones a base de anhídrido antimonioso y óxido de antimonio, obtuvieron resultados verdaderamente provechosos; estas preparaciones las ensayó en México Incháustegui en las primeras décadas del siglo pasado con resultados benéficos. En la actualidad, el único tratamiento eficaz con el que se logran resultados clínicos y microbiológicos satisfactorios contra la leishmaniasis es el que se basa en los actuales antimoniales pentavalentes (Sb5+), en la forma de estibogluconato sódico (Pentostam, Reino Unido) o antimoniato de meglumina (Glucantima, Francia).⁸ La glucantima y el estibogluconato sódico (SSG) son preparados que se obtienen tras una reacción del antimonio pentavalente con ácido glucónico y N-metil-D-glucantime, respectivamente.^{6,9,10}

Los antimoniales trivalentes (Repodral[®], Antio-malina[®]) se indican por vía parenteral, a dosis de 2 a 3 mL (0.02 a 0.03 g) en días alternos hasta completar una serie de 12 a 20 días; los pentavalentes, como Glucantime[®], se prescriben a dosis de 10 a 60 mg/kg durante 12 días a tres semanas (o hasta obtener datos de curación clínica y parasitológica) y Pentostán[®] (estibogluconato sódico), a dosis de 20 mg/kg/día, durante 30 días, no necesariamente consecutivos, cuya periodicidad en las aplicaciones es determinada por la aparición de efectos colaterales. La vía de administración es intravenosa cuando los pacientes estén internados porque la vía intramuscular es muy dolorosa; sin embargo, ésta es la única alternativa factible para el tratamiento a gran escala.

Para su preparación y administración parenteral, el medicamento debe diluirse en 200 mL de dextrosa a 5% e infundirse en el lapso de una hora.¹¹ Los efectos adversos más frecuentes descritos son reacción local, anorexia, náusea,

vómito, mialgias, artralgias, aumento de enzimas hepáticas, de urea, creatinina y alteraciones electrocardiográficas, como la inversión de la onda T, prolongación del segmento Q-T, depresión del segmento S-T y bradicardia sinusal. En el caso de que estos efectos aparezcan, será necesario suspender el fármaco hasta la normalización del cuadro clínico y de los resultados de los estudios de laboratorio, reintroduciéndolo posteriormente en días alternos.^{4,11}

En la forma difusa es útil la pentamidina, que es una segunda alternativa. Cada frasco contiene 300 mg del fármaco, dosis que debe diluirse en 5 mL de agua destilada para ser aplicada vía intramuscular en el glúteo. La dosis es de 4 mg/kg con un máximo de 240 mg/día en días alternados. Puede prescribirse un esquema de dos ampollitas de 120 mg/día en tres aplicaciones o una ampollita diaria en dos a tres series de 10 días. La dosis total es dependiente de la respuesta clínica y los efectos adversos incluyen: nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, hipoglucemia, hiperglucemia (raramente), alteraciones electrocardiográficas, abscesos glúteos, parestesia centrofacial, cefalea, epigastralgia y vértigo. Para el tratamiento de las formas cutáneo-mucosas la duración del régimen terapéutico con antimoniales por vía parenteral es de 28 días, con lo que se logra una tasa de curación de alrededor de 75% de los pacientes con formas leves o moderadas, esta tasa es menor en pacientes con formas clínicas más graves en quienes se administra anfotericina B como tratamiento de rescate.^{8,12}

Se ha documentado también el tratamiento de la enfermedad con antimoniales por vía intraleSIONAL como la primera línea terapéutica contra leishmaniasis cutánea localizada provocada por *Leishmania major*, *Leishmania tropica*, *Leishmania braziliensis* o *Leishmania panamensis*, o ante riesgo de toxicidad cardiovascular (**Figuras 1 y 2**). La dosis recomendada es de 0.2 a 1.5 mL



Figura 1. Leishmaniasis cutánea localizada previa a tratamiento local con antimoniales pentavalentes.



Figura 2. Lesión cicatrizada posterior a infiltraciones locales de antimoniales.

cada semana; aunque también administrarse cada tercer día, con un número de aplicaciones que varía entre 10 y 12 en total hasta la curación clínica, mas no la parasitológica porque pueden existir parásitos sin la enfermedad.¹

En algunos estudios se ha observado que la combinación de antimoniales con lidocaína, además de aminorar las molestias locales, favorece la fragmentación y pérdida de definición de la membrana citoplasmática y otros organelos de los parásitos dada su capacidad anfófila.^{2,13}

Como tratamientos alternos de la forma cutánea, la diaminodifenilsulfona (dapsona) ha mostrado utilidad, a dosis de 3 mg/kg/día durante tres semanas.^{1,4,11} En casos provocados por *Leishmania mexicana* hay respuesta a ketoconazol a dosis de 200-600 mg/día durante cuatro a seis semanas con o sin crioterapia concomitante^{4,14} o a itraconazol, 200-400 mg/día, durante uno a dos meses.¹¹ Por el contrario, el fluconazol ha demostrado en estudios ser ineficaz como tratamiento contra esta enfermedad.¹⁵

En la forma visceral, un tratamiento efectivo y seguro es la miltefosina oral. En la forma anérgica se prescriben la anfotericina B y su forma liposómica. El fármaco también produce buena respuesta en pacientes inmunodeprimidos, pero los intervalos de recaídas en estos pacientes son altos. La anfotericina B es una alternativa extremadamente eficaz, pero tóxica, indicada incluso en las formas resistentes a los antimoniales o en pacientes que resultan intolerantes a éstos. La dosis es de 1 mg/kg/día con un máximo de 50 mg/dosis. Se prepara diluyéndola en 500 mL de dextrosa a 5% y administrándola en días alternos con una dosis total de 1 a 1.5 g. Asimismo, la anfotericina liposomal constituye una alternativa que permite un margen más amplio respecto de las dosis que pueden suministrarse, siendo éstas de 2 a 3 mg/kg/dosis durante 20 días. La anfotericina B liposomal es un tratamiento efectivo contra la leishmaniasis visceral en adultos inmunocompetentes y niños, incluso en sujetos con enfermedad resistente, la mejoría clínica se observa 7 a 10 días después de iniciado el tratamiento, mientras que a las dos semanas de iniciado el mismo la curación clínica es casi

completa con cese de la fiebre, disminución del tamaño del bazo y ausencia de amastigotes si se repite el aspirado. Otra opción la constituye el factor de transferencia, y de manera más reciente, la paromomicina, que ya ha completado la fase III en estudios experimentales efectuados en la India y África para su aprobación en estos casos.^{8,16}

A este respecto, en el estado de Bihar, en la India, en donde las tasas de curación actuales son de 35%, debido a intolerancia a los antimoniales o a la falta de recursos para sostener los tratamientos,⁸ se ha sugerido el potencial desarrollo de resistencia a la miltefosina y a la anfotericina liposomal por parte de los parásitos en este lugar.¹⁷ Asimismo, se ha reportado falla al tratamiento con antimoniales pentavalentes en Nepal, por lo que en la actualidad el tratamiento de primera línea en este país es la anfotericina B liposomal, de manera especial contra la forma visceral.¹⁸

Otras opciones farmacológicas incluyen la rifampicina, 600 a 1200 mg/día por más de dos meses sola o con isoniazida; interferón γ a dosis de 50 a 100 μm^2 de superficie corporal/día por vía subcutánea durante 10 a 15 días (aunque no lleva a la curación en monoterapia); factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos humanos recombinante (rHGM-CSF) a dosis de 5 μm^2 /kg/día por vía subcutánea durante 10 días o intralesional a dosis de 200 μm^2 /dosis; alopurinol a dosis de 100 a 300 mg/día (asociado o no con antimoniales); metronidazol, 250 mg tres veces al día en ciclos de 10 a 15 días; trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg dos veces al día durante cuatro semanas; azitromicina en esquemas de 500 mg/día durante 3, 5 y 10 días o 1 g/día durante dos días y pentoxifilina a dosis de 1200 mg/día durante 30 días.¹¹

Estudios clínicos con paromomicina y miltefosina han mostrado utilidad y actualmente la combinación de miltefosina-termoterapia se

considera una alternativa eficaz en el tratamiento de leishmaniasis cutánea.^{2,19,20} Sin embargo, en un estudio abierto, con distribución al azar y no comparativo en fase II, realizado simultáneamente en Sudán y Kenia, se probaron las efectividades de los tratamientos con anfotericina liposomal, estibogluconato de sodio y miltefosina, divididos en tres brazos compuestos por 50 pacientes en promedio cada uno, se observaron tasas de curación con la combinación anfotericina + estibogluconato sódico de 87%, de 77% con la combinación anfotericina + miltefosina y finalmente de 72% con la monoterapia con miltefosina; la respuesta en pacientes jóvenes fue menor.²¹

Localmente pueden prescribirse antisépticos como el sulfato de paromomicina a 15% y el cloruro de metilbenzetonio a 12% en ungüento dos veces al día durante 10 días a 3 semanas o solución de sulfato de bleomicina a 1% por vía intralesional. Otra alternativa de tratamiento local ante leishmaniasis cutánea localizada es la inyección de anfotericina intralesional, que ha demostrado efectividad a dosis de 2.5 mg/mL en dosis semanales sin recidiva tras un periodo de vigilancia de seis meses, como lo demostró Mushtaq en un estudio realizado en la India.²² También se ha recurrido con eficacia relativa a termoterapia, criocirugía, legrado (curetaje) y radioterapia.^{1,2,23,24}

Nuevos desarrollos terapéuticos

Descubrimientos farmacológicos

En algunas áreas endémicas se ha observado resistencia a los antimoniales, además de efectos adversos frecuentes, por lo que en fechas recientes se han desarrollado moléculas que incluyen una nueva formulación de antimicóticos azólicos llamados 3-imidazoliflavanonas, que se han probado en estudios *in vitro* con marcada actividad anti-*Leishmania*, eliminando a promastigotes y

a amastigotes de *L. major* con concentración mínima inhibitoria (CIM) < 8.9 $\mu\text{m}/\text{mL}$, al mismo tiempo que también redujo el número de macrófagos infectados, por lo que en un futuro podría considerarse una nueva herramienta terapéutica.²⁵

En otro estudio experimental, una serie de compuestos llamados pirazolo(dihidro)piridinas fueron puestos a prueba para evaluar su efectividad en el tratamiento de la leishmaniasis visceral causada por *Leishmania donovani*, con resultados que mostraron mejor actividad contra amastigotes que la observada con miltefosina, con tasas de mejoría esplénica y hepática de 91 y 93%, respectivamente, por lo que estos hallazgos, junto con estudios posteriores, determinarán la eficacia de esta sustancia como parte del arsenal terapéutico, que puede resultar prometedora.²⁶

En otro estudio, se probaron derivados de la 1,4-di-N-óxido quinoxalina para evaluar su actividad *in vitro* contra *Leishmania amazonensis*, *Leishmania infantum* y *Plasmodium falciparum*, se observó que los derivados ciclopentilo resultaron más efectivos contra *Plasmodium* y *L. amazonensis*, mientras que los derivados 3-ciclopropil fueron más eficaces contra *L. infantum*.²⁷

También se ha identificado una sustancia conocida como naloxonazina, misma que ha mostrado actividad contra parásitos intracelulares de *L. donovani* mediante estudios en los que se observó que los macrófagos infectados *in vitro* expuestos a este compuesto tuvieron regulación a la alza en la formación de ATPasas vacuolares con incremento en el volumen de sus vacuolas ácidas, lo que indirectamente afecta a los amastigotes como consecuencia de la remodelación vacuolar, por lo que los autores de este ensayo concluyen que una nueva línea farmacológica puede ser la encaminada a incidir en los mecanismos de defensa del hospedero.²⁸

Compuestos naturales

En un estudio experimental que utilizó una nano-formulación de curcumina (ingrediente propio de la medicina tradicional hindú) más miltefosina (único fármaco por vía oral contra la leishmaniasis) en hámsteres para tratar leishmaniasis visceral, se demostró que esta combinación tiene un efecto sinérgico con aumento de su actividad microbicida *in vivo*, además de favorecer la producción de especies reactivas de oxígeno, metabolitos de nitrógeno e incrementar la actividad fagocítica. Los resultados de este experimento también mostraron incremento en la proliferación linfocítica, por lo que esta combinación podría considerarse una alternativa a futuro.²⁹

En este sentido, el verbascósido (glucósido perteneciente a los fenilpropanoides, que contienen numerosas plantas y sintetizado a partir de la fenilalanina),³⁰ que también pertenece a la medicina herbolaria tradicional, se ha usado contra enfermedades parasitarias, como la leishmaniasis y el paludismo (malaria) y con este antecedente se estudió experimentalmente con modelos murinos en los que se observó la inhibición de la arginasa parasitaria en amastigotes de *L. amazonensis*. Aunado a esto, se comprobó que esta sustancia también influye en la respuesta inmunitaria contra los microorganismos mediante la expresión de citocinas, como IL-1b, IL-10, IL-18, FNT- α , arginasa macrófaga y enzimas como la óxido nítrico sintetasa, que convierte a este compuesto en una herramienta prometedora.³¹

Otro compuesto natural estudiado es el extracto de *Casearia arborea*, con aislamiento de tres metabolitos conocidos como tricina; 1',6'-di-O- β -D-vainilloil glucopiranosido y ácido vainillínico. Los resultados mostraron que el primer compuesto tiene gran actividad contra amastigotes de *L. infantum*, con CIM de 56 μ m/mL, misma que podría considerarse en un futuro una nueva opción de tratamiento.³²

Nuevos tratamientos tópicos y biológicos

Como una opción tópica, una nano-emulsión de aceite en agua de ftalocianina de cinc (un fotosensibilizador) para su administración conjunta con terapia fotodinámica contra lesiones cutáneas provocadas por *L. amazonensis* y *L. infantum* fue probada *in vitro* con buenos resultados que mostraron su eficacia mediante la producción de radicales libres de oxígeno capaces de destruir a los parásitos, lo que a futuro puede llevar a disponer de una alternativa terapéutica sin los inconvenientes del tratamiento farmacológico actual.³³

Otra modalidad terapéutica local ensayada de manera reciente han sido las larvas estériles de moscas de las especies *Lucilia sericata* y *Calliphora vicina*, que en estudios de casos y controles con modelos murinos infectados con *L. major* mostraron respuesta favorable con disminución en el tamaño de las lesiones en comparación con los controles, mediante mecanismos que incluyeron productos de excreción y secreción salival de las larvas, además de observarse disminución del número de macrófagos parasitados e inhibición en la reproducción de amastigotes, lo que convierte a estos insectos en una potencial alternativa a futuro.³⁴

En un estudio efectuado en Irán, el láser fraccionado de CO₂ se probó como tratamiento de las cicatrices secundarias a leishmaniasis cutánea localizada en 40 pacientes quienes tenían cicatrices faciales. Los voluntarios fueron sometidos a tres sesiones mensuales durante tres meses con un periodo de seguimiento de seis meses después de la última sesión, con respuesta moderada a buena en alrededor de 95% de los sujetos, con lo que puede considerarse un coadyuvante postoperatorio para minimizar las secuelas en lugares en los que este recurso esté disponible.³⁵

En ocasiones, a pesar de un tratamiento exitoso se han llegado a reportar recidivas de las lesiones.³⁶

En un futuro, el desarrollo de vacunas contra la mosca de arena será fundamental para el tratamiento y prevención de la leishmaniasis.³⁷

CONCLUSIONES

A pesar de los reportes de aumento en la resistencia a los fármacos, hoy día, el tratamiento de elección con el que se logran resultados clínicos y microbiológicos satisfactorios contra la leishmaniasis es el que se basa en los actuales antimoniales pentavalentes (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Alternativas terapéuticas contra leishmaniasis (continúa en la siguiente columna)

Tratamientos actuales

- Antimoniales pentavalentes (estibogluconato sódico –pentostam, antimoniato de meglumina glucantima)
- Alopurinol
- Pentamidina
- Anfotericina B

Tratamientos por vía oral

- Miltefosina
- Dapsone
- Itraconazol
- Ketoconazol

Alternativas terapéuticas actuales

- Rifampicina
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Azitromicina
- Metronidazol
- Pentoxifilina
- Alopurinol
- Interferón gamma
- Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos humanos recombinante
- Factor de transferencia
- Paromomicina

Alternativas terapéuticas locales

- Antimoniales
- Anfotericina
- Metilbezetonio
- Bleomicina

Tratamientos locales actuales

- Termoterapia
- Criocirugía
- Radioterapia
- Legrado

Cuadro 1. Alternativas terapéuticas contra leishmaniasis (continuación)

Nuevos desarrollos farmacológicos

- Imidazoliflavanonas
- Pirazolo(dihidro)piridinas
- 1,4-di-N-óxido quinoxalina
- Naloxonazina
- Ftalocianina de cinc

Nuevas alternativas naturales

- Curcumina
- Verbascósido
- Extracto de *Casearia arborea* (ácido vainillínico)

Nuevas modalidades de tratamiento físico

- Larvas estériles de moscas de las especies *Lucilia sericata* y *Calliphora vicina*

Tratamiento de las cicatrices

- Láser fraccionado de CO₂

No obstante, el incremento en las tasas de fracaso terapéutico en regiones endémicas y la existencia de efectos adversos graves de los actuales fármacos continúan siendo motivo para la búsqueda de alternativas eficientes que a su vez estén desprovistas de tales inconvenientes, por lo que los desarrollos y descubrimientos aquí revisados pueden constituir potencialmente en un futuro el nuevo arsenal terapéutico tan necesario para combatir ésta, que continúa siendo una de las enfermedades tropicales más importantes en todo el mundo.

REFERENCIAS

1. Vera-Izaguirre D, Vega-Memije E, Quintanilla-Cedillo M, Arenas R. Leishmaniasis revisión. DQCM 2006;4(4):252-260.
2. Reithinger R, Dujardin J, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2007;7:581-96.
3. Kashif M, Manna PP, Akhter Y, Alaidarous M, Rub A. The screening of novel inhibitors against *Leishmania donovani* calcium ion channel to fight leishmaniasis. Infect Disord Drug Targets 2016 Dec 30. [Epub ahead of print].
4. Vargas-Martínez F, Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Cerón-Espinoza JD, Arenas-Guzmán R. Leishmaniasis en México. Academia Mexicana de Dermatología, Colegio de Dermatólogos de Yucatán AC, Fundación Mexicana para la Dermatología, Universidad Autónoma de Campeche y Secretaría de Salud, México 2013.

5. Cruz Ruiz A, García M. Incriminación del "Sand Fly" como vector de leishmania. *Rev Biomed* 1990;1(2):103-108.
6. Incháustegui A. De la leishmaniosis americana y de la úlcera de los chicleros en México. Tesis, Universidad Nacional de México. 1918.
7. García Miss M. Celular response to leishmaniasis. *Rev Biomed* 1995;6:92-100.
8. Murray H, Berman J, Davies C, Saravia N. Advances in leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2005;366:1561-1577.
9. Roberts W, McMurray W, Rainey P. Characterization of the antimonial antileishmanial agent Meglumine Antimonate (glucantime). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1076-1082.
10. Vargas González A, Canto Lara S, Damián Centeno A, Andrade Narváez F. Response of cutaneous leishmaniasis (chiclero's ulcer) to treatment with meglumine antimonite in southeast Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61(6):960-963.
11. Azulay D, Rubem Azulay D, Azulay A. *Dermatología*. 4ª ed. Ediciones Guanabara Koogan, Río de Janeiro 2008;415-425.
12. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Mishra M, Singh VP, Buffels R. Low dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis- a multicenter study. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:143-146.
13. Yépez J, Cazorla D, Sánchez de Mirt A, Añez N, Lugo de Yarbu A. Effect of intralesional treatment with lidocaine and Glucantime® in hamsters infected with *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Boletín de la dirección de malarología y saneamiento ambiental* 1999;39(1):10-20.
14. Saenz RE, Paz H, Berman J. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis* panamensis cutaneous leishmaniasis. *Am J Med* 1990;89:147-55.
15. De O Prates FV, Dourado MEF, Silva SC, Schriefer A, Guimarães LH, Brito MD, Almeida J, Carvalho EM, Machado P. Fluconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*. A randomized controlled trial *CID* 2017;64(1):67-71.
16. Jha TK, Olliaro P, Thakur CP. Randomized controlled trial of aminoside (paromomycin) vs sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. *BMJ* 1998;61:1200-1205.
17. Hirve S, Boelaert M, Matlashewski G, Mondal D, et al. Transmission dynamics of visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent – A systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(8):e0004896 Published Online.
18. Dev Pandey B, Bahadur Pun S, Kaneko O, Pandey K, Hirayama K. Expansion of visceral leishmaniasis to the Western Hilly part of Nepal. *Am Trop Med Hyg* 2011;84(1):107-108.
19. Sundar S, Jha TK, Thakur CP. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002;347:1739-1746.
20. Bhattacharya SK, Jha TK, Sundar S. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis* 2004;38:217-221.
21. Wassuna M, Njenga S, Balasegaram M, Alexander N, et al. Efficacy and safety of AmBisome in combination with sodium stibogluconate or miltefosine and miltefosine monotherapy for African visceral leishmaniasis: phase II randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(9):e0004880.
22. Mushtaq S, Dogra D, Dogra N. Clinical Response with intralesional Amphotericin B in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis: a preliminary report. *Dermatol Ther* 2016;29:398-405.
23. Croft SL, Yardley V. Chemotherapy of leishmaniasis. *Curr Pharm Des* 2002;8:319-342.
24. Panagiotopoulos A. Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. *Int J Dermatol* 2005;44(9):749-52.
25. Shokri A, Emami S, Fakhar M, Teshnizi SH, Keighobadi M. *In vitro* antileishmanial activity of novel azoles (3-imidazolyl-flavanones) against promastigote and amastigote stages of *Leishmania major*. *Acta Trop* 2017;167:73-78.
26. Anand D, Yadav PK, Patel OP, Parmar N, Maurya RK, Vishwakarma P, et al. Antileishmanial activity of pyrazolopyridine derivatives and their potential as an adjunct therapy with miltefosine. *J Med Chem* 2017;60(3):1041-1059.
27. Barea C, Pabón A, Pérez-Silanes S, Galiano S, Gonzalez G, Monge A. New amide derivatives of quinoxaline 1,4-di-N-oxide with leishmanicidal and antiplasmodial activities. *Molecules* 2013;18(4):4718-4727.
28. De Muylder G, Vanhollebeke B, Caljon G, Wolfe AR, McKerrrow J, Dujardin JC. Naloxonazine, an amastigote-specific compound, affects *Leishmania* parasites through modulation of host-encoded functions. *PLoS Negl Trop Dis* 2016 Dec;10(12):e0005234.
29. Tiwari B, Pahuja R, Kumar P, Rath SK, Gupta KC, Goyal N. Nanotized curcumin and miltefosine, a potential combination for treatment of experimental visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(3): pii: e01169-16.
30. Galiano Ramos A. Verbascósido. En: <http://www.iqb.es/monografia/fichas/ficha106.htm>
31. Maquiaveli CD, Rochetti AL, Fukumasu H, Vieira PC, da Silva ER. Antileishmanial activity of verbascoside: Selective arginase inhibition of intracellular amastigotes of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* with resistance induced by LPS plus IFN- γ . *Biochem Pharmacol* 2017;127:28-33.
32. Santos AL, et al. Antileishmanial activity and immunomodulatory effects of triclin isolated from leaves of *Casearia arborea* (Salicaceae). Doi: 10.1002/cbdv.201600458. [Epub ahead of print]
33. De Oliveira de Siqueira LB, et al. Development and evaluation of zinc phthalocyanine nanoemulsions for use in photodynamic therapy for *Leishmania* spp. Doi: 10.1088/1361-6528/28/6/065101.
34. Sanei-Dehkordi A, Khamesipour A, Akbarzadeh K, Akhavan AA, Mir Amin Mohammadi A, Mohammadi Y. Anti *Leishmania* activity of *Lucilia sericata* and *Calliphora vicina* maggots in laboratory models. *Exp Parasitol* 2016;170:59-65.

35. Banihashemi M, Nahidi Y, Maleki M, Esmaily H, Moghimi HR. Efficacy of fractional CO₂ laser in treatment of atrophic scar of cutaneous leishmaniasis. *Lasers Med Sci* 2016;31(4):733-739.
36. Weigel MM, Armijos Rx. The traditional and conventional treatment of cutaneous leishmaniasis in rural Ecuador. *Pan Am J Public Health* 2001;10:395-404.
37. Nelson S, Warschaw K. Chapter 83: Protozoa and Worms. In: Bologna J, Jorizzo R, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Nueva York: Elsevier-Saunders, 2012;1391-1421.

EVALUACIÓN

- ¿Cuál era el tratamiento de la leishmaniasis a principios del siglo XX?
 - no había tratamiento
 - sales de mercurio
 - remedios herbolarios
 - antimoniales pentavalentes
 - pomadas fenicadas y tártaro emético
 - cambiar el medicamento por otra alternativa como anfotericina o pentamidina
 - suspender el tratamiento y reanudarlo gradualmente al desaparecer las manifestaciones
- ¿Cuál es el tratamiento actual contra la leishmaniasis cutánea con el que se logran mejores resultados?
 - penicilina
 - itraconazol
 - pentamidina
 - antimoniales
 - anfotericina B
- ¿Cuál es la dosis del Glucantime®?
 - 5 mg/kg durante dos semanas
 - 20 mg/kg durante 30 días
 - 100 mg/kg durante una semana
 - 10 mg/kg durante dos a tres semanas
 - 2 a 3 mL en días alternos hasta completar 20 días
- En caso de sobrevenir efectos adversos ocasionados por los antimoniales ¿cuál es la conducta a seguir?
 - continuar el tratamiento igual
 - suspender el tratamiento definitivamente
 - tratar las alteraciones sin suspender el tratamiento
 - diluir el frasco en 200 mL de dextrosa a 5% y pasar en una hora
 - 300 mg diluidos en 5 mL de agua destilada para aplicación intramuscular
 - 0.2 a 1.5 mL inyectados localmente con reaplicaciones semanales hasta la curación
 - diluir en 500 mL de dextrosa a 5% y pasar lentamente aplicando en días alternos
 - 50 a 100 µm/m² de superficie corporal/día por vía subcutánea durante 10 a 15 días
- ¿Qué otras alternativas son útiles para tratar la leishmaniasis cutánea localizada?
 - dapsona y aristol
 - itraconazol y dapsona
 - pentoxifilina e interferón
 - azitromicina y pentamidina
 - rifampicina y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

7. ¿Cuál es el compuesto azólico que recientemente se ha ensayado con buena respuesta anti-*Leishmania*?
 - a) fluconazol
 - b) itraconazol
 - c) voriconazol
 - d) posaconazol
 - e) imidazoliflavanonas
8. ¿Cuál de los siguientes nuevos compuestos actúa estimulando el sistema inmunitario del hospedero contra *Leishmania*?
 - a) verbascósido
 - b) imidazoliflavanonas
 - c) ftalocianina de cinc
 - d) pirazolodihidropiridinas
 - e) extracto de *Cesarea arborea*
9. ¿Cuál de los siguientes se considera un tratamiento biológico contra la leishmaniasis cutánea?
 - a) curcumina
 - b) verbascósido
 - c) pirazolodihidropiridinas
 - d) extracto de *Cesarea arborea*
 - e) larvas de *L. sericata* y de *C. vicina*
10. ¿Qué modalidad de tratamiento podría ser útil para disminuir las cicatrices de leishmaniasis cutánea?
 - a) ninguna modalidad
 - b) aplicación de láser de CO₂
 - c) tratamiento con ácido vainillínico
 - d) terapia fotodinámica con ftalocianina de cinc
 - e) tratamiento con larvas de *L. sericata* y de *C. vicina*

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2018 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2019.