

QUIMIOTERAPIA

Rev. Cub. Med. Trop. 34: 34-45.

Enero-Abril, 1982

QUIMIOTERAPIA EXPERIMENTAL EN HÁMSTERES, POR PAROMOMICINA, CONTRA DOS AISLADOS DE ***LEISHMANIA MEXICANA*** Y ***LEISHMANIA BRAZILIENSIS***.

Silvia Rezzano, Glenda Moreno y José Vicente Scorza.

RESUMEN

Se estudia la acción antileishmania *in vivo* de la paromomicina (Humatín) frente a cepas de ***L. mexicana*** y ***L. braziliensis***, y se compara con la del Glucantime. Se utilizó al hámster macho joven como animal susceptible, y tratamientos similares a los de uso clínico, dos o tres semanas después de la inoculación de los animales con 1.500.000 y 1500 amastigotos, respectivamente. Se registró actividad contra ambas especies de parásitos al emplear paromomicina a 100mg/Kg. de peso en dos series de cinco dosis, una por día intraperitoneales, con ocho días de reposo como intervalo. La actividad fue medida por el tamaño de las lesiones tarsales en los hámsteres y el número de amastigotos al final del tratamiento. Se describen las alteraciones histopatológicas de los animales controles y tratados.

Acta Científica Venezolana

35: 394-403, 1984

QUIMIOTERAPIA EXPERIMENTAL EN LEISHMANIASIS CUTÁNEA III. ACCIÓN DEL GLUCANTIME Y DEL HUMATÍN (P&D) SOBRE **LEISHMANIA GARNHAMI** Y **LEISHMANIA BRAZILIENSIS** EN HÁMSTERES.

Rezzano, S., Armas, J.A., Moreno, G. y Scorza, J.V.

RESUMEN

Hamsteres machos y hembras infectados con **Leishmania garnhami** o con **L. braziliensis** fueron tratados con series de Glucantime - Humatín - Glucantime, Humatín - Glucantime - Humatín o Glucantime - reposo - Humatín, a las dosis terapéuticas usuales, con diez dosis por vía subcutánea o un período de diez días de reposo. La mayoría de los animales machos sufrieron una recidiva tan pronto concluyó la medicación, en tanto que todas las hembras curaron clínicamente, sin recaídas hasta los cuatro y medio meses de observación. La respuesta de hipersensibilidad retardada fue dos veces más intensa en las hembras que en los machos. Se demostró la presencia de parásitos viables en el tejido cicatricial de las lesiones tratadas, mediante subinoculación en hamsteres normales. Hembras tratadas con parásitos viables aparentemente inactivos, son susceptibles a la reinoculación en sitios distantes con parásitos homólogos y producen lesiones similares a la de los animales - controles, sin que se observe la reactivación de los parásitos sobrevivientes en las lesiones anteriormente tratadas.

Dermatología Venezolana

24 (2-4): 82-84, 1986

NUEVO TRATAMIENTO PARA LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA EN VENEZUELA

Scorza, J.V., Hernández-Ospino, A. y Araujo, P.J.

RESUMEN

Los antimoniales pentavalentes, específicamente los patentados Glucantime y Pentostan, constituyen las drogas de elección para el tratamiento de las leishmaniasis tegumentarias y viscerales (ANON, 1979); sin embargo, existen evidencias sobre fallas en la eficacia de estos medicamentos, sobre todo para tratar complicaciones mucosas o impedir la aparición de este tipo de lesiones (AGUILAR 1984, GARCIA y col., 1973 y ROCHA y col., 1980). Por otra parte es conocida la aparición de anormalidades electrocardiográficas reversibles en sujetos que han recibido cursos antimoniales pentavalentes (GARCÍA-MULLER y col., 1982), se han descrito accidentes fatales tras su uso (SOTO, 1973) y no se ha evaluado este tipo de toxicidad en pacientes leishmánicos con lesiones cardíacas por infección con *Trypanosoma cruzi*.

La toxicidad del antimonio pentavalente está relacionada con su acumulación en el organismo (STECK,1980) y es bien conocido que muchos pacientes con lesiones cutáneas por **Leishmania** spp., requieren más de dos cursos de antimoniales, con la administración por lo menos, de diez gramos de antimonio puro.

En la búsqueda de tratamientos menos tóxicos, más breves y más efectivos, hemos descubierto actividad sinérgica experimental entre el antimoniato de la N-metil-glucamina y el sulfato de paromicina (REZZANO y col., 1982 y 1984) contra **Leishmania braziliensis** en hamsteres.

Estos hallazgos han conducido aplicación simultánea de Glucantime y Gabromicina Farmitalia para el tratamiento de veinte casos de leishmaniasis cutánea en la ciudad de Trujillo, producidas por *Leishmania braziliensis braziliensis* o *L.b.guyanensis*. En este trabajo reportamos los resultados.

Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental
Vol. XXVIII, N°1-2, Marzo – Junio, 1988.

COMPROBACIÓN CLÍNICA DEL SINERGISMO ENTRE GLUCANTIME^R Y LA GABBROMICINA^R EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA DEL ESTADO TRUJILLO, VENEZUELA*.

José V. Scorza, Angel Hernández O, Elci Villegas, Marianne Marcucci y Pedro J. Araujo.

RESUMEN

Se evidencia actividad sinérgica clínica entre Gabbromicina^R y el Glucantime^R para el tratamiento de leishmaniasis cutánea en Venezuela con un curso de tratamiento de diez días.

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Caracas
Vol. IX N°3, 1993 pp.127

AMINOGLUCOSIDOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA
EXPERIMENTAL.

Fernando Guzmán Toro.

RESUMEN

Se evalúa la eficacia terapéutica de los aminoglucósidos en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. A ratones albinos inoculados en la cola con 10000 amastigotos de *Leishmania mexicana* (Cepa María Hidalgo) con desarrollo de lesiones evidentes, se les administró, por vía intraperitoneal, los siguientes aminoglucósidos: tobramicina (40mg/kg), gentamicina (28mg/kg), amikacina (60mg/kg), paromomicina (100mg/kg) en una única serie de inyecciones diarias durante 10 días. Los resultados obtenidos evidencian que de los aminoglucósidos utilizados, solo la paromomicina fue efectiva y condujo a la cicatrización y curación de las lesiones.

Palabras claves: Aminoglucósidos, leishmaniasis, paromomicina.

SUMMARY

In this study we evaluated the therapeutic efficacy of the aminoglycoside antibiotics in the treatment of cutaneous leishmaniasis. To albino mice inoculated in the tail with 10.000 amastigotos of *Leishmania mexicana* (María Hidalgo strain) which developed lesions, were injected by intraperitoneal route aminoglycosides: tobramycin (40mg/kg), gentamicin (28mg/kg), amikacin (60mg/kg), paromomycin (100mg/kg) in a serie for daily inyections of 10 days. The results evidenced that among the aminoglycoside used, only the paromomycin was effective for healing and resolution of the lesions.

Key Words: Aminoglycoside, leishmaniasis, paromomycin.

Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.

1(4): 385-384, 1994

PRESENCE OF ***LEISHMANIA BRAZILIENSIS*** IN BLOOD SAMPLES FROM CURED PATIENTS OR AT DIFFERENT STAGES OF IMMUNOTHERAPY *.

Palmira Guevara, Elina Rojas, Néstor González, José Vicente Scorza, Néstor Añez, Manuel Valera and José Luis Ramírez.

SUMMARY

Tegumentary leishmaniasis is an endemic disease afflicting thousands of people in the American continent. The etiologic agents of the disease are ***Leishmania mexicana*** and ***Leishmania braziliensis***. ***L. mexicana*** causes benign lesions that self-heal in most cases. In the case of ***L. braziliensis***, it is necessary to apply stronger treatments to control the disease, and after clinical cure, many patients show recurrent lesions with mucosal involvement a few years later. Among the explanations for recurrent lesions, reactivation of a persistent infection and reinfection are favored (17). A persistent infection could occur by a failure in treatment and/or a weak host immune response. Alternatively, it could be argued that ***L. braziliensis*** is a well adapted parasite that, unless a metabolic or an immunological imbalance occurs, tends to establish an equilibrium with its host (1,3). Supporting this idea, there are increasing reports of mucocutaneous leishmaniasis in AIDS-affected individuals with no history of this disease (4,12). In previous reports, we have demonstrated that DNA probes derived from the ribosomal gene spacer of *Leishmania mexicana* (15) and *L. braziliensis* (9 -10) are able to recognize all the isolates within their own subgenus tested so far. On the basis of this ability, we designed an ***L. braziliensis***-specific PCR assay (9,11) to demonstrate the presence of ***L. braziliensis*** in the blood of a patient who cured spontaneously 30 years earlier. This case suggested a persistent infection because the

patient lived in a nonendemic area after being cured. In the present work, we provide evidence for the presence of *L. braziliensis* in patients cured by immunotherapy, patients undergoing treatment, subjects who never suffered the disease but came from endemic areas, and healthy animals living in an endemic area.

Conferencia en: Balance de las experiencias terapéuticas
contra la Leishmaniasis en Venezuela, 1996
Universidad Lisandro Alvarado Lara – Venezuela

NUEVAS OBSERVACIONES SOBRE SINERGISMO ENTRE GLUCANTIME^R Y
GABBROMICINA^R PARENTERAL EN LEISHMANIASIS CUTÁNEA LOCALIZADA DE
TRUJILLO, VENEZUELA.

Hernández-Ospino, A., Rojas, E. & Scorza, J.V.

RESUMEN

No existen evidencias que demuestren que los derivados de antimoniales pentavalentes – el Glucantime^R o la glucamina entre ellos, produzcan eliminación radical de parásitos, sino una simple curación en casos clínicos de leishmaniasis tegumentaria. Por el contrario, en experiencias tanto con animales de laboratorio (Aragott de Rossell *et al.*, 1993, Ann. Trop. Med. Parasitol., 87: 23) como con pacientes tratados tiempo atrás, se evidencia que los parásitos persisten en individuos clínicamente curados (Guevara *et al.*, 1993, Letters Lancet). Nuestra propia experiencia evidencia, en hámsteres infectados con *Leishmania* spp. del Neotrópico, que reciben tratamientos curativos con Glucantime^R, modelos relativamente duros, los parásitos en los sitios lesionados inducen inmunidad local a la reinoculación y pueden desde allí ser reaislados hasta seis meses más tarde (Rezzano *et al.*, 1989, Acta Cient. Venez., 35: 394).

La glucamina ha sido utilizada para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea desde 1949 (Lefranc, M., 1949 Algerie Med., N° 8: 331; Homez en Steck, Chemother of Prot. Dis., II Secc. 3: 7,138 ref., Iturriza, L. Acta Cient. Venez., 15: 147, 1964). Admitida como tratamiento de elección, sin embargo, ha sido utilizada extensamente en Venezuela hasta la década del ochenta, cuando se elevó su costo considerablemente por la devaluación monetaria nacional. En ese entonces, comprometidos con estudios epidemiológicos que hacían sospechar transmisión urbana y hasta interhumana en la ciudad de Trujillo, Venezuela (Rojas & Scorza, 1989, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 84:29),

se emprendieron trabajos experimentales para averiguar posibles mecanismos sinérgicos entre el patentado en uso y la Monomicina soviética, usada desde 1966 en la URSS para el tratamiento del Botón de Oriente y de las lesiones cutánea húmedas por *L. tropica* mayor (Kellina *et al.*, 1966, Med. Parasit 35: 283). Se ha tratado simplemente de ensayar dos drogas diferentes con uso clínico. Con ese propósito demostró actividad leishmanicida con Paramomicina (Humatín^{P & D}) contra *L. garnhami* en ratones albinos (Rezzano *et al.*, 1985, Rev. Cub. Med. Trop. 37: 55-65) y seguidamente, en otro modelo experimental, infectado con *L. braziliensis* y con *L. mexicana* (Rezzano *et al.*, 1985, Bol. Dir. Malar y San. Amb. 25: 59-66), confirmando estos resultados aparecidos en Acta Cient.Venez., 35: 394, 1984. Posteriormente se hizo un primer ensayo clínico con Glucatime^R (60mg/kg/día) y Gabbromicina^R (8,5 mg/kg/día), repartida en dos dosis por vía intramuscular, simultáneamente, durante diez días para tratar 20 pacientes con edades de más de 7 años y menos de 60, parasitológicamente comprobados. (Scorza *et al.*, 1988, Bol. Dir. Malar y San. Amb., 28: 23-26). Dieciocho de los veinte pacientes curaron clínicamente a los quince días de concluido el tratamiento. Dos menores padecieron recaídas a los tres y cuatro semanas de concluidos los tratamientos.

Disponiendo de nuevos lotes de Gabbromicina donados por Farmitalia de Venezuela, con el mismo esquema terapéutico, adicionalmente hemos tratado otros 52 pacientes con una hasta siete lesiones, todas parasitológicamente comprobadas. En este caso utilizamos los siguientes criterios de inclusión.

1. Edad superior a los 6 años y no mayor de 65
2. Lesiones no muy contaminadas, aunque la terapia incorpora un aminoglicosido de amplio espectro.
3. Etiología de las lesiones confirmada parasitológicamente por la presencia de amastigotos en frotos coloreados con Giemsa.
4. Intradermorreacción con antígeno fenolado preparado con aislados locales de *Leishmania braziliensis braziliensis* y *L.b.guyanensis*, mayor de 6mm, a las 72 horas.
5. Examen de orina normal, sin glucosuria o albuminuria.

6. Aceptación de la terapéutica por el paciente, en presencia de dos médicos y de una bionalista. (No solicitamos autorización por escrito por la condición analfabeta de un 30% de los pacientes; en caso de menores de edad, fue suficiente un acuerdo con el representante).
7. Química sanguínea dentro de los límites de normalidad.

Aplicamos también criterios de exclusión:

- 1) Pacientes con lesiones complicadas secundariamente preentando edema localizado o adenopatía satélite.
- 2) Pacientes con antecedentes diabéticos, disfunción hepato-renal y alergias inespecíficas.
- 3) Pacientes que durante el período patente hayan recibido cualquier otro tipo de tratamiento específico, excepto los usuales caseros.
- 4) Mujeres en condiciones de embarazo confirmado; madres lactantes.

En el Cuadro I presentamos la composición etárea y por sexos de los 52 pacientes.

CUADRO I

EDAD Y SEXO DE LOS 32 PACIENTES CON LEISHMANIASIS CUTÁNEA LOCALIZADAS PROVENIENTES DE LA CIUDAD DE TRUJILLO.

Varones	Nº	Hembras	Nº
6 – 10 años	9	6 – 10 años	7
11 – 20 años	13	11 – 20 años	9
> 20 años	10	> 20 años	4
N:32		N:20	

CUADRO II

Análisis de valoración por intención del tratamiento para evaluar la bondad de la quimioterapia sinérgica con Glucantime^R y Gabbromicina^R en casos de leishmaniasis cutánea localizada.

N:52 pacientes

Dosis: 1 diaria = 6,25mg/kg Gabbromicina^R diluida en un volumen equivalente a 25mgr/kg Glucantime^R

Curso: 10 días consecutivos

Variables:

Independientes: Edad, número de lesiones, tiempo de evolución

Controladas: Peso glicemia, proteinuria y funcionamiento hepático y cardiopatías.

Sexo:

Femenino	Nº	Masculino	Nº
Tratadas	20	Tratadas	32
Curadas	13	Curadas	24
No curadas	2	No curadas	6
Abandono	1	Abandono	0
Cambio de Tratamiento	0	Cambio de Tratamiento	2

Continúa.....

CUADRO II

Continuación...

1.- Sensibilidad: 0,9736

$$\frac{a}{a+c}$$

a= curados

a+c= curados mas abandono

2.- Especificidad: 0,800

$$\frac{d}{b+d}$$

d= no curados

b+d= no curados mas cambio de tratamiento

3.- Precisión: 0.9375

$$\frac{a+b}{a+b+c+d}$$

4.- Valor predictivo positivo para curación: 0,948(VPP)

$$\frac{a}{a+b}$$

a+b= curados + cambio de tratamiento

5.- Valor predictivo negativo para curación: 0,88(VPN)

$$\frac{d}{c+d}$$

c+d= no curados + abandono

6.- Criterio de cura clínica

$$\frac{VPN}{VPP} = 0,936$$

7.- El test de comparación se realizó con el tratamiento convencional (Glucantime intramuscular por 24 días, en dos cursos de 40mg/kg/día, con 10 días de reposo entre series) para un tiempo de 15 días.

Las bondades de la asociación de la aminosidina (=Gabbromicina^R) sola o combinada con el Petostam^R (estibogluconato de sodio) han sido confirmadas por CHUNGE *et al*; 1990, (Trans. Roy. Trop. Med., 84: 221), para el tratamiento de leishmaniasis visceral en Kenya pero bajo un régimen de veinte días (20) con 60mg/kg/día del derivado antimonial y 14-16mg/kg/día, del aminoglicósido en 23 pacientes, con curación definitiva en 20 (87%).

La aminosidina sola ha sido ensayada clínicamente en caso de leishmaniasis visceral mediterránea, y en cuatro casos cutáneos del Viejo Mundo para la curación de dos de los cuatro pacientes tras 17 y 21 días de tratamiento con 14-16mg/kg/día por vía endovenosa en 250ml de solución salina (Scott *et al.*, 1992, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 86: 617).

El mecanismo de potenciación de la medicación antimonial pentavalente por la aminosidina ya es conocido. Estudios recientes sobre farmacocinética de la N-metil-glucantime en perros, suministrada por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, señalan que a dosis de 25,7mg Sb^v/kg, se alcanzan respectivamente 28, 17,8 ó 37mg/ml para un 75% o más de eliminación a las 18 horas con un 73% eliminado en las primeras seis horas (TASSI *et al*; 1994, Res. Veter. Sci., 56: 144). La inyección conjunta subcutánea de 15mg/kg de aminosidina y de 25,7mg/kg de antimonio, como N-metil-glucamina, modifica la cinética de eliminación del antimonio retardando cuatro veces su tiempo de eliminación y casi ocho veces su concentración en el plasma (BELLOLI *et al*; 1995, Res. Veter. Sci, 58: 123).

Estos hallazgos señalan la convivencia de usar menor dosis del antimonial y por períodos menores, que los usuales cuando se lo emplea únicamente.

Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental

Vol XXVIII. N°1-2. Marzo – Junio, 1998.

EFFECTIVIDAD DEL NYSORAL^R (KETOCONAZOL) PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA Y CUTÁNEOMUCOSA EN TRUJILLO, VENEZUELA*.

José V. Scorza, Angel Hernández O, Elci Villegas, Julio C. Márquez y Marianne Marcucci.

RESUMEN

Ketaconazol (Nysoral^R) a dosis bucal diaria de 400mg., en dos porciones, ha sido eficaz para el tratamiento de 38 casos urbanos de leishmaniasis cutánea, de cinco recaídas después de tratamiento con Glucantime^R y de un caso mucosocutáneo infantil complicado con una candidiasis bucal. Todos los pacientes fueron diagnosticados parasitológicamente, los hombres requirieron una media de 80 dosis (80 días) y 70 dosis (70 días) las mujeres. 97,4% de los pacientes requirió menos de tres meses de tratamiento.

La administración prolongada de Nysoral^R durante 90 días fue bien tolerada, observándose un ligero aumento absoluto de las transaminasas glutámico - pirúvicas, sugiriendo ella una discreta hepatotoxicidad.