

ALTERACIONES DE LA BIOMETRIA HEMATICA EN PACIENTES INFECTADOS POR LEISHMANIASIS-CUTANEO-MUCOSA Y TRATADOS POR ANTILEISHMANIASICOS



A. Quintela (*)
M. de Chavez, A. Rodriguez. (*)
C. Strauss, L. Dimier-David, (*)
F. Vargas y J.P. Dedet (*)
V. Paredes, L. Valda Rodriguez (**)
J. P. Dedet (***)

INTRODUCCION

El incremento de la prevalencia de la leishmaniasis cutáneo-mucosa en zonas tropicales de nuestro país (1), así como la resistencia terapéutica de esta forma de leishmaniasis, hacen que sea imprescindible la realización de numerosos ensayos terapéuticos.

El fin de dichos ensayos es de encontrar el tratamiento adecuado que cure la enfermedad en forma definitiva, y sea capaz de ofrecer el menor riesgo posible de reacciones adversas y efectos secundarios.

Los tratamientos habituales de la leishmaniasis cutáneo-mucosa, incluyen antimoniales pentavalentes y anfotericina B (2), (3), (4), (5) y (6) Por otra parte se conoce un cierto efecto terapéutico benéfico del Itraconazol (7), y el allopurinol se encuentra en fase de ensayo clínico (8), pero ni una de estas drogas representa la droga de elección, tanto por su eficacia limitada como por sus efectos colaterales.

Dentro de los efectos adversos de intolerancia e intoxicación de cada una de estas drogas, se ha visto que los parámetros hematológicos son bastante afectados (9), (10).

Por esta razón se ha realizado el presente estudio con el fin de establecer el cuadro hemático de los pacientes afectados por la leishmaniasis cutáneo-mucosa y sus variaciones como efecto secundario del tratamiento con agentes antileishmaniásicos.

* Instituto Boliviano de Biología de Altura, c/o Embajada de Francia, Casilla 717, La Paz-Bolivia.

** Servicio de Dermatología, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz.

***Dirección actual: Laboratoire d'Ecologie Médicale et Pathologie Parasitaire, Annexe de la Faculté de Médecine, 163, rue Auguste Broussonet, 34000-Montpellier (France).

MATERIAL Y METODOS

Se ha efectuado una revisión retrospectiva y comparativa de la biometría hemática de 48 pacientes con diagnóstico confirmado de leishmaniasis cutáneo-mucosa, internados en el Servicio de Dermatología del Hospital de Clínicas Universitario de la Ciudad de La Paz, entre los años 1988 a 1990.

De los 48 pacientes, 46 pertenecían al sexo masculino (95.8%) y 2 al sexo femenino (4.2 %). La edad promedio estaba comprendida en la tercera década de la vida con un rango de 26 y 58 años.

En todos los pacientes, además del estudio clínico y hematológico, se efectuó diagnóstico laboratorial con frotis, cultivo, biopsia, IDR de Montenegro, ELISA, IFI, de acuerdo a protocolo establecido.

Los pacientes fueron tratados bajo cuatro diferentes esquemas terapéuticos que incluían: antimonio de metil glucamina (glucantime R) (grupo 1). Glucantime R asociado a Allopurinol (grupo 2), Anfotericina B (grupo 3) y Anfotericina B asociada a Itraconazol (grupo 4). En todos los pacientes tratados se realizó seguimiento clínico y laboratorial antes, durante y después del tratamiento.

Se han realizado las mediciones de hematocrito (Ht) por el microhematocrito, hemoglobina (Hb) por el método de la cianometahemoglobina, el conteo de glóbulos rojos (GR), plaquetas por el método de Unopette en la cámara de Malssez y la fórmula leucocitaria, antes del tratamiento, cada 10 dosis y al final del tratamiento.

Los resultados obtenidos antes del tratamiento fueron relacionados con los valores normales del nivel del mar, considerando que estos pacientes vienen de tierras bajas (250-800 m).

En los controles siguientes los resultados hematológicos fueron relacionados a los valores hemáticos normales para la altura (3.600 m) (11), pues los pacientes se encontraban en etapa de aclimatación.

RESULTADOS

1. Cuadro hemático en la leishmaniasis cutáneo-mucosa.

El recuento hemático practicado antes del tratamiento en los 48 pacientes infectados con leishmaniasis cutáneo-mucosa, mostró:

- Valores iniciales de la serie roja dentro de la normalidad en 32 pacientes (66.7%), presentando disminución en 15 pacientes (31.2 %) y valores elevados de GR en 1 (2.1%).
- Valores iniciales de la serie blanca dentro de la normalidad en 37 pacientes (77.1%), presentando disminución en 9 pacientes (18.7%) y aumento en 2 pacientes (4.2 %).
- Una fórmula diferencial absoluta normal en 12 pacientes (25 %) con aumento de eosinófilos en 36 pacientes (75%).
- Valores normales de las plaquetas en 100 % de los casos.

2. Alteraciones observadas según el protocolo terapéutico:

a) Grupo 1.

En el transcurso del tratamiento por Glucantime R, se observaron variaciones considerables de la serie roja, con una disminución de la masa globular en 14 pacientes (70 %) (cuadro 1). Las variaciones de la serie blanca fueron leves, con valores normales en 14 pacientes (70%), disminución moderada en 4 pacientes (20%) y aumento leve en 2 pacientes (10%). Los eosinófilos seguían aumentados en 14 pacientes (70%), pero disminuídos en 6 pacientes (30%). El valor promedio fue de 1.325 eosinófilos por mm³.

Es importante recalcar que globalmente se observa una marcada disminución en la línea eritroide y en las plaquetas no así en los leucocitos que permanecen sin variación significativa.

b) Grupo 2.

Los controles posteriores al tratamiento por la asociación glucantime R- allopurinol, demuestran disminución de la serie roja en 15 pacientes (93.7%) y disminución en 4 (25 %) y aumento en 2 pacientes (12.5 %) de los valores leucocitarios. La eosinofilia se mostró disminuído en 7 pacientes (43.7 %) y aumentada en 4 pacientes (25%), con un valor promedio de 1.066 eosinófilos/mm³. Las plaquetas disminuyeron en 10 pacientes (62.5%) y se elevaron en 6 pacientes (38.5 %).

En total, se observaron disminución tanto en la serie roja como en los leucocitos y plaquetas.

c) Grupo 3.

Este grupo tratado por Anfotericina B mostró dis-

minución progresiva de la serie roja en el 100 % de los pacientes, al contrario, el tratamiento no afectó la serie blanca, su fórmula diferencial, ni el número de plaquetas.

d) Grupo 4.

Igualmente la asociación de Anfotericina B- itraconazol resultó en una disminución gradual de la serie roja en 4 pacientes (66.6 %), mientras que la serie blanca se normalizó en dos pacientes y las plaquetas seguían siendo normales.

DISCUSION

Si la leishmaniasis cutáneo-mucosa en sí no afecta mucho la biometría hemática de los pacientes afectados a la inversa los efectos de los agentes antileishmaniásicos sobre la biometría hemática, son bien conocidos a través de estudios, investigaciones y ensayos terapéuticos.

Los resultados de nuestros estudios demuestran cierta concordancia con lo reportado en la literatura mundial, aunque llama la atención algunas diferencias que mencionamos a continuación.

El glucantime provocaría una anemia hemolítica y en algunos pacientes una agranulocitosis aguda (9), (12). Sin embargo en nuestros pacientes tratados con Glucantime, resulta una disminución de la serie roja en el 70% de los pacientes, de los cuales el 55 % correspondía a anemia normocítica normocromica y el 15 % a anemia normocítica-hipocromica, ambas de grado leve a moderado, siendo en estos casos difícil catalogar a las anemias encontradas, como anemias hemolíticas, puesto que no fueron encontradas células rojas jóvenes (reticulocitos), policromatofilia, etc.

Por otro lado, tampoco se realizaron pruebas para determinar la existencia de hemólisis intra o extravascular, tales como haptoglobulina, hemipexina, etc. Finalmente en estos pacientes no se encontraron valores de bilirrubina indirecta elevadas, sospechosa de hemólisis. En estas circunstancias resulta necesaria la investigación a través de otros estudios para determinar si los pacientes con anemia normocítica normocromica tratados con Glucantime, presentan anemia hemolítica, a pesar de que la mayoría de anemias normocíticas son hemolíticas. Por otro lado, no hubo hallazgo de agranulocitosis aguda puesto que las células blancas presentaron leves variaciones.

El allopurinol produce leucopenia transitoria y leucocitosis ocasional (10), (13) dato concordante en un 25 % y en un 12.5% respectivamente, de los pacientes bajo tratamiento de glucantime asociado a Allopurinol. También ha sido reportada la eosinofilia aunque es muy rara, con el uso de allopurinol (14).

En nuestros pacientes encontramos valores iniciales antes del tratamiento elevados, los mismos que se incrementaron aun más en sólo el 25 % de los pacientes, con valores hasta de 1.817 eosinofilos/mm³.

La anfotericina B, produce anemia normocítica normocrómica, por disminución de la eritropoyetina (14). En nuestros pacientes el 100 % de los mismos fueron tratados con Anfotericina B presentaron disminución acentuada y progresiva de la serie roja, compatibles con anemia normocítica normocrómica en el 83.3 % de pacientes y de anemia normocítica hipocrómica en el 16.7%, lo que nos indica una correlación con lo reportado.

Sin embargo no se ha mencionado la anemia Normocítica-hipocrómica, que nosotros encontramos en uno de nuestros pacientes, en él será necesario tomar en cuenta la participación de otros factores como

son el déficit de hierro, ácido fólico, vitaminas B12, etc.; dadas las condiciones socio-económicas y el hecho de que este hallazgo ya fue encontrado en un control preliminar, lo cual descarta un efecto secundario posible de la droga.

La asociación de la Anfotericina B e Itraconazol, no modifica de manera importante los resultados de hematimetría encontrados con el uso de Anfotericina B sola. Estos datos confirman que el Itraconazol por sí solo, no modifica la biometría hemática de manera importante, en cambio es una droga de acción benéfica en la Leishmaniasis (15).

Por todos estos resultados preliminares, podemos afirmar que tanto el Glucantime como la Anfotericina B, por sí solos tienen efectos desfavorables y en forma progresiva sobre la biometría hemática, tal como ya ha sido reportado (16).

CUADRO Nº 1
ALTERACIONES DE LA BIOMETRIA HEMATICA
(GLOBULOS ROJOS)

G.R.	GLUCANTIME		GLUCANTIME/ ALLOPURINOL		ANFOTERICINA		ANFOTERICINA/ ITRACONAZOL	
	Inicio Pacientes	Final Pacientes	Inicio Pacientes	Final Pacientes	Inicio Pacientes	Final Pacientes	Inicio Pacientes	Final Pacientes
Normal	13	6	10	1	3	0	6	2
Disminuido	6	14	6	15	3	6	-	4
Aumentado	1	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	20		16		6		6	

CUADRO Nº 2
ALTERACIONES DE LA BIOMETRIA HEMATICA
(GLOBULOS BLANCOS)

G.R.	GLUCANTIME		GLUCANTIME/ ALLOPURINOL		ANFOTERICINA		ANFOTERICINA/ ITRACONAZOL	
	Inicio Pacientes	Final Pacientes	Inicio Pacientes	Final Pacientes	Inicio Pacientes	Final Pacientes	Inicio Pacientes	Final Pacientes
Normal	16	14	15	10	4	4	2	4
Disminuido	4	4	1	4	2	2	2	0
Aumentado	0	2	0	2	0	0	2	2
TOTAL	20		16		6		6	

AGRADECIMIENTOS

El Instituto Boliviano de Biología de Altura recibe soporte financiero de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés y del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública (LA PAZ, Bolivia) y del Ministère des Affaires Etrangères (PARIS, Francia). (Este trabajo fue parcialmente financiado por el programa especial de investigaciones y formación en enfermedades tropicales de la UNDF/ Banco Mundial/ Organización Mundial de la Salud.)

Los medicamentos han sido ofrecidos por los laboratorios Rhône Poulenc (PARIS, Francia) en el caso del Glucantime, el Wellcome Trust (LONDRA, Inglaterra) en el caso del Allopurinol y los Laboratorios Janssens (BEERSE, Bélgica) en el caso del Itraconazol.

Los autores agradecen a las personas siguientes:

Pr J.J. MARR (SKOKIE, USA),
Dr. SEBBAG (PARIS, Francia), y
Dr. G. CAUWENBERGH (BEERSE, Bélgica).

REFERENCIAS

1. Desjueux P., Mollinedo S., Le Pont F., Paredes A., Ugarte G., (1985). Cutaneous Leishmaniasis in Bolivia, A study of 185 human cases from alto Beni (La Paz Department). Isolation and isoenzyme characterization of 26 strain of Leishmaniasis braziliensis. *Trns. Roy. Trop Med. Myg.*, 81: 742-746.
2. Costa J.M.L., Marden P.D. (1988). Low dose glucantime therapy in Leishmaniasis Viannia Braziliensis (lvb) infection. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 21:85-86. David C., Dimier-David L., Vargas F., Torrez M., Deder J.P. (1992) Epidemiological report of mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia of the last 15 years. *Trans. Rov.Soc. Trop. Med.Hyg.* (submitted).
3. Marsden P.D., Sampaio R.N.R., Carlho E.M., Veiga J.P.T., Costa J.L.M., Llanos-Cuentas E.A. (1985). High continuous antimomy therapy in two patients with unresponsive mucosal leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 34. 710-713.
4. Martins Castro R. (1972). Tratamento da leishmaniose tegumentar pela Anfotericina B. A propósito de 70 casos. *An Brasil. Demat.*, 47:229-233.
5. Netto E.M. Marsden P.D., Llanos-Cuentas E.A. Costa J.M.L., Cuba C.C., Barreto A.C., Badaro R., Johnson W.D. Jones T.C. (1990) Long-term Follow up of patients with leishmania (Viannia), braziliensis infection and treated with glucantime. *Trns. roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 84:367-370.
6. Sampaio S.A.P., Codoy J.T., Paiva L., Dillon N.L., Da Silva Lacaz C. (1990). The treatment of American (mucocutaneous) Leishmaniasis with Amphotericin B. *Archv. Dermatol.*, 82: 627-635.
7. Valda L.R., Calderon S.W.V., (1988). Itraconazol en el tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria americana Actual. *Terapeut. Dermatol.*, 11:376 -381.
8. Antezana Gt., Zeballos R., Mendoza C., Lyeve., Valda L., Cárdenas F., Noriega I., Ugarte H., Dedet J.P. (1991).
Electrocardiographic alterations during tratment of mucocutaneous leishmaniasis by pentavalent antimonials.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. (in press).
9. Bouree P., Anciaux M.L., Taugourdeau P., (1985). Antimoniate de Methyl-glucamine et stibo-gluconate de sodium dans le trairement des leishmaniasis. *Pathol. Biol.*, 33: 607-610.
10. Nelson D.J., Lafon S.W., Miller W.H., Miller R.L., Krenitsky T.A., Elion G.B., Berens R.L., Marr J.J. (1997) Allopurinol ribonucleoside as an antileishmanial agent: Biological effects, metabolism and enzymatic phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 254: 22544-22549.
11. Quintela A., Rodriguez A., Chavez M., Strauss C., (1990). Algunos valores de referencia para el diagnóstico de anemia feripenica en adultos de La Paz (3.600 m).
Anuario I.B.B.A. 1989-1990, Propuesta U.M.S.A.
12. Katlama C., Begnier B., Ben Salah N., y cols (1985) Toxicité de glucantime. *Ann. Med. Interne.* 136: 321-322.
13. Pfaller R.W. And marr J.J. (1974). Antileishmanial effect of allopurinol antimicrob. *Agents Chemother.*, 5:469-472.
14. Goodman Gilman (1987). Drogas empleadas en la quimioterapia de las infecciones por protozoarios.
15. Borelli D., (1987). A clinical trial of Itraconazole in the Treatment of Deep Mycoses and Leishmaniasis. *Review of Infections Diseases.*, 9: 75 - 63
16. Scorza J.V., Hernandez A.O., Villegas E., Marcussi M., Araujo P.J. (1988) Comprobación clínica del sinergismo entre el Glucantime y la Gabromicina, en el tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria del estado de Trujillo, Venezuela. *Rev.Boletín de la Dirección deMalariología y Saneamiento Ambiental* 28:23-26.